

Réglementation des médicaments en Chine : révision de la Drug Administration Law et contexte

Alexandra Branchu

▶ **To cite this version:**

Alexandra Branchu. Réglementation des médicaments en Chine : révision de la Drug Administration Law et contexte. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03153220

HAL Id: dumas-03153220

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03153220

Submitted on 26 Feb 2021

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

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

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE UFR DE PHARMACIE

Année : 2020

N°

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

le 20 novembre 2020

par **Alexandra BRANCHU**

REGLEMENTATION DES MEDICAMENTS EN CHINE : REVISION DE LA DRUG ADMINISTRATION LAW ET CONTEXTE

Directeur de thèse : M. **Jean-Michel CARDOT**

Jury :

Président :	**M. Jean-Michel CARDOT**	Professeur, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
Membres :	**Mme. Véronique BOISSERIE-LAPORTE**	Docteur en pharmacie, Sanofi-Aventis Recherche & Développement
	Mme. Marie-Josèphe GALMIER	Maître de conférences, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
	M. David BALAYSSAC	Maître de conférences, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
	M. Eric BEYSSAC	Professeur, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

REGLEMENTATION DES MEDICAMENTS EN CHINE : REVISION DE LA DRUG ADMINISTRATION LAW ET CONTEXTE

Je voudrais tout d'abord remercier, mon directeur de thèse M. CARDOT, professeur à l'Université de Clermont-Ferrand, pour sa disponibilité et surtout pour ses conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion.

Je désire aussi remercier les professeurs de l'Université de Clermont Ferrand mais également ceux de l'Université de Montpellier, qui m'ont fourni les outils nécessaires à la réussite de mes études universitaires.

J'aimerai également remercier toutes les personnes qui m'ont aidé durant mon stage de fin d'étude et tout particulièrement Véronique BOISSERIE-LAPORTE pour son aide.

Merci à mes parents d'avoir toujours été là pour moi.

Un merci tout spécial à Rose, ma grand-mère, qui m'a toujours soutenu dans toutes mes décisions.

Merci à ma famille de m'avoir encouragé dans mes révisions durant toutes ces années pendant lesquelles je partais réviser alors que nous étions tous réunis.

Merci à mes amis de primaire, de lycée et fac d'avoir accompagné ces années de formation.

Et bien sûr, un grand merci à mes amies de Master d'affaires règlementaires de m'avoir soutenu durant cette dernière année qui a été un vrai challenge.

Table des matières

Introduction **1**

1. La santé en Chine **3**

1.1. Historique et actualité de la santé chinoise **3**

1.2. *Healthy China 2030* **4**

2. Contexte réglementaire de la Chine **6**

2.1. Organisation des autorités chinoises de santé **6**

2.2. Réglementation des médicaments **10**

2.2.1. Évolution de la réglementation 10

2.2.2. Demande d'essai clinique 16

2.2.3. Demande de mise sur le marché actuelle 16

3. *Drug Administration Law* **19**

3.1. Principes généraux **20**

3.2. Recherche pharmaceutique, développement et enregistrement **22**

3.3. Les responsabilités du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché **27**

3.4. Fabrication des médicaments **32**

3.5. Exploitation commerciale pharmaceutique **34**

3.6. Gestion pharmaceutique des institutions médicales **36**

3.7. Gestion post-autorisation de mise sur le marché des produits pharmaceutiques **37**

3.8. Prix et publicité des médicaments **40**

3.9. Réserve pharmaceutique et approvisionnement **40**

3.10. Supervision et administration **42**

3.11. Responsabilité juridique **46**

3.12. Dispositions complémentaires et observations sur la DAL **47**

4. Autres réglementations **48**

4.1. *Drug Registration Regulation* **49**

4.2. Distribution de médicaments, *Drug Manufacturing Regulation* et *Healthcare Law* **52**

5. La Chine : Acteur mondial dans le domaine de la santé **54**

Conclusion **58**

Références bibliographiques **60**

Liste des tableaux

Tableau I - Changement de nom de l'autorité de santé chinoise 6

Tableau II - Procédures réglementaires pour diminuer le temps d'évaluation d'un dossier d'AMM 23

Tableau III - Comparaison des grands principes des essais cliniques 24

Tableau IV - Approbation conditionnelle 26

Tableau V - Définition d'un MAH 29

Tableau VI - Personnel obligatoire pour un MAH 29

Tableau VII - Libération des lots et personnel qualifié 30

Tableau VIII - Vente ligne des médicaments 36

Tableau IX - Modification de l'AMM en post-commercialisation 38

Tableau X - Importation et utilisation de médicaments dans une urgence sanitaire 41

Tableau XI - Définition d'un médicament contrefait 43

Tableau XII - Les Procédures d'accès rapide au marché en Chine 51

Tableau XIII - La Chine et les industries pharmaceutiques 54

Liste des figures

Figure 1 - Organisation des autorités de santé en Chine 9

Figure 2 - Dernière mise en place réglementaire 12

Figure 3 - Nombre de dossiers évalués par le CDE en 2015..... 14

Figure 4 - Nombre de dossiers évalués en 2018..... 14

Figure 5 - Évaluation d'un dossier de demande de mise sur le marché par le CDE 18

Figure 6 - Organisation MAH et DMAH au Japon 31

Figure 7 - Organisation des réglementations et exemples de nouveautés 53

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
BRICS	Brésil, Russie, Inde, Chine et Afrique du Sud
BPC	Bonne pratique clinique
BPF	Bonne pratique de fabrication
BPL	Bonne pratique de laboratoire
CDE	*Center Drug Evaluation*
CDR	*Center for Drug Revaluation*
CFDA	*China Food and Drug Administration*
CFDI	*Center for Food and Drug Inspection*
CHFE	*Center for Health Food Evaluation*
CHMP	*Committe for Medicinal Products for Human Use*
ChPC	*Chinese Pharmacopeia Committee*
CMDE	*Center for Medical Device Evaluation*
EC	Essai clinique
FDA	*Food & Drug Administration*
ICH	*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Us*
MAH	*Marketing Authorization Holder*
MHLW	*Ministry of Health, Labour and Welfare*
NIFDC	*National Institute for Food and Drug Control*
NMPA	*National Medical Products Administration*
PMDA	*Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*
R&D	Recherche & Développement

Index de traduction des mots anglais utilisés :

Accelerated Assessment	Évaluation accélérée
Applicant	Demandeur
Breakthrough Therapy Designation	Titre de thérapie de découverte capitale
Center Drug Evaluation	Centre d'évaluation des médicaments
Center for Drug Revaluation	Centre de réévaluation des médicaments
Center for Food and Drug Inspection	Centres des inspections de l'agroalimentaire et des médicaments
Center for Medical Device Evaluation	Centre d'évaluation des dispositifs médicaux
Chinese Pharmacopeia Committee	Comité de la pharmacopée chinoise
Committe for Medicinal Products for Human Use	Comité des médicaments à usage humain
Conditionnal Approval Act	Acte sur l'approbation conditionnelle
Drug Distribution Regulation	Réglementation sur la distribution des médicaments
Drug Master File	Dossier de fabrication d'une substance active
Drug Production Regulation	Réglementations sur la production des médicaments
Drug Registration Regulation	Réglementation sur l'enregistrement des médicaments
Fast Track	Procédures d'évaluation anticipée
International Council of Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Us	Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain
Marketing Authorization Holder	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
Ministry of Health, Labor and Welfare	Ministère de la Santé, du Travail et des Affaires sociales

National Institute for Food and Drug Control	Institut national de l'agroalimentaire et des médicaments
National Medical Products Administration	Administration national des medicaments
National People's Congress	Assemblée nationale populaire
Orange Book	Livre orange
Orphan Designation	Désignation maladie orpheline
Partial Change Application	Demande de changement partiel
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	Agence des médicaments et des dispositifs médicaux
Priority Review	Revue prioritaire
State Council of the People's Republic of China	Conseil des affaires de l'État de la république populaire de Chine
Urgent Drug Fast Approval	Approbation rapide pour un médicament urgent

Introduction

La Chine est un important acteur de l'industrie pharmaceutique mondiale en raison de l'augmentation de la prévalence des maladies, l'agrandissement de sa population, ainsi qu'en termes de fabrication de substance active. Elle est le premier pays émergeant constituant les BRICS (Brésil, Russie, Inde, Chine et Afrique du Sud), pays émergeants les plus dynamiques du monde. Les pays émergeants sont des pays ayant un PIB inférieur à ceux des pays développés. La Chine ayant un PIB de de 14 384 milliards de dollars américains se situe en tête du classement de ces pays émergeants en 2019 et en deuxième place mondiale derrière les États-Unis qui ont, eux, un PIB de 21 374 milliards de dollars (1).

En matière de réglementation des médicaments, la Chine reste malgré tout "en retard" par rapport à d'autres États. Cela étant, elle détient la volonté d'avoir un système plus performant avec une meilleure sécurité et qualité des produits fabriqués sur son territoire. Ces dernières années, les autorités chinoises se sont fixées des objectifs concernant la santé globale dans le pays pour sa population et dans l'évaluation des médicaments avec le plan *Healthy China 2030* et des objectifs économiques concernant la production chinoise avec le plan *Made in China 2025*.

Dans cette thèse, nous allons discuter de la dernière révision de la *Drug Administration Law*, la loi principale entourant les médicaments en Chine qui est applicable depuis le 1er décembre 2019. Cette révision est importante puisqu'elle supprime certaines obligations pour les laboratoires pharmaceutiques tout en mettant en place une nouvelle organisation dans le cycle de vie du médicament et en renforçant la responsabilité desdits laboratoires sur le territoire chinois.

En vue de mieux comprendre les enjeux économiques et les enjeux de santé en Chine, nous allons tout d'abord discuter de la santé publique dans le pays pour ensuite présenter les objectifs mis en place par le plan *Healthy China 2030*. Par la suite, nous allons rapidement détailler la façon dont les autorités de santé chinoises sont organisées afin de mieux comprendre les processus réglementaires.

Une deuxième partie portera plus spécifiquement sur la *Drug Administration Law*, pour laquelle il conviendra d'observer quelles sont les nouveautés de la loi, mais également comment sont implémentés ces nouveautés dans les autres grandes régions du Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain si ces mesures existent. Nous pouvons nous demander pourquoi comparer les nouveautés de la *Drug Administration Law*. Une telle comparaison est essentielle car malgré les nouveautés des nouvelles règlementations et de cette loi, ses dispositions demeurent imprécises. Ainsi, il sera intéressant d'essayer d'anticiper les actions futures des autorités chinoises en se fondant sur une analyse comparative.

Finalement, la dernière partie aura trait à la place de la Chine sur le marché pharmaceutique mondiale, à ses différents atouts ainsi qu'à sa place économique actuelle et les nouveaux challenges dû à la COVID-19.

Par ailleurs, pour une meilleure compréhension, les institutions chinoises seront toujours écrites en anglais comme les noms de loi et les noms propres des plans. Un index de traduction se situe au début de ce travail.

1. La santé en Chine

1.1. Historique et actualité de la santé chinoise

La Chine est actuellement le pays le plus peuplé du globe avec plus d'1 milliard 400 millions d'habitants. Dans les années 2000, moins d'un tiers de la population chinoise avait accès à une assurance de santé. Une dizaine d'années plus tard 95% de la population est protégée par une assurance médicale (2).

La période post-SARS 2003-2009 a marqué le début d'un nouveau chapitre dans l'histoire de la santé en Chine. Cette crise a mis en lumière les points à améliorer dans le système de santé. L'État a donc investi dans ce secteur, ce qui explique l'augmentation de la couverture de l'assurance maladie. Le gouvernement considérait que pour avoir une société prospère, il fallait une société en bonne santé (3).

Le pays devrait rencontrer dans l'avenir et rencontre déjà une augmentation du nombre des cancers, maladies respiratoires et maladies cardiovasculaires (4). Cela est dû aux changements des habitudes de vie de la population chinoise et à l'allongement de l'espérance de vie. Les maladies non transmissibles font parties des maladies touchant le plus la population.

Vingt-cinq pourcents des chinois sont des fumeurs, et nous pouvons observer qu'en 2010 environ 1 million mourraient à cause du tabac. Il a été estimé qu'en 2030 ce chiffre augmenterait à 3 millions de personnes au total (4). En France, en 2017, dans une étude menée par Santé Publique France, 31,9% des personnes âgées entre 18 et 75 ans étaient des fumeurs. En 2010, 78 000 décès sont attribuables au tabac en France (5). En comparant ces chiffres, on peut remarquer que le pourcentage de décès dû au tabac est sensiblement le même en Chine et en France.

Après le tabac, la qualité de l'air est un facteur important dans la dégradation de la santé humaine. Onze pourcents des morts en Chine serait associé à une mauvaise qualité de l'air ambiant (6). De plus, la population est vieillissante et 230 millions de personnes devraient

avoir plus de 65 ans d'ici 2030 ce qui augmente mécaniquement le nombre de cas de maladie (7).

Dans l'optique d'améliorer la santé globale de la population chinoise, le plan « santé Chine 2030 » a pour objectif d'agir sur plusieurs facteurs influençant leur santé.

1.2. Healthy China 2030

En 2016, le président Xi Jinping a déclaré la mise en place du plan *Healthy China 2030* « Santé Chine 2030 », dotant la Chine d'un programme en matière de rehaussement du niveau de vie et de santé de sa population pour 2030. Il a été conçu afin de répondre aux besoins grandissant en matière de santé et pour s'aligner avec les pays développés (2), un de ses objectifs étant d'impliquer et de sensibiliser la population. Ce programme est axé autour de quatre priorités :

- La première est de mettre la santé en position centrale dans les décisions politiques.
- La deuxième est l'innovation. Les industries de la santé devront suivre les directives mises en place par les autorités et devront faire de l'innovation une de leurs priorités.
- Le troisième objectif est l'avancée des connaissances scientifiques des chercheurs mais également de la population. Cet objectif appuie l'importance de la prévention avec des médecines occidentales mais aussi traditionnelles pour les habitants.
- Le quatrième objectif est la justice et l'égalité face aux soins. Cela concerne les régions du pays les plus éloignées des grands centres urbains, le but étant de faciliter un accès aux soins de qualité pour les habitants de ces zones. Les disparités face aux soins entre les campagnes et les villes sont très importantes en Chine. Les taux de remboursement pour les résidents des zones rurales étant plus bas que pour les résidents des zones urbaines, cela crée également des inégalités dans les prises en charge de ces populations (8).

La Chine veut également mettre en parallèle des politiques de santé avec d'autres enjeux majeurs, comme, par exemple, la réduction de la pollution de l'air (la Chine ayant signé les accords de Paris en 2015).

Pour pouvoir suivre les avancées de ces mesures, le gouvernement a désigné 13 indicateurs qui seront relevés en 2030 (8). Ces indicateurs, regroupés en cinq thèmes, ont été choisis de façon à couvrir un maximum de sujets, tels que le niveau de santé, les services de santé, les modes de vie ou encore l'industrie de la santé :

- Niveau de santé : durée de vie moyenne, taux de mortalité des nouveaux nés et des enfants de moins de 5 ans, taux de mortalité des femmes enceintes, et la proportion de ces différents indicateurs en milieu rural et en ville ;
- Vie saine : compréhension de l'importance de la santé pour les habitants, nombre de personnes ayant une activité physique ;
- Service de santé et sécurité : mortalité dû à des pathologies non transmissibles, nombre de médecins enregistrés pour 1000 habitants et d'infirmiers pour 1000 habitants, proportion des dépenses personnelles des foyers dans leurs dépenses totales concernant la santé ;
- Santé et environnement : qualité de l'air et qualité de l'eau ;
- Industrie de la santé : investissement total dans les services de santé.

Ces priorités et objectifs ont pour but d'améliorer la prise en charge des patients, de contrôler les risques de santé majeurs, et d'élargir le marché de l'industrie de la santé. Concernant les industries pharmaceutiques, la Chine aimerait avoir un système optimal permettant d'augmenter l'innovation et la compétitivité internationale de ses entreprises en établissant de nouvelles réglementations concernant la santé et les médicaments. C'est pour cela que de nombreuses nouvelles réglementations sont mises en place à ce jour et continueront d'apparaitre dans les années à venir.

2. Contexte réglementaire de la Chine

2.1. Organisation des autorités chinoises de santé

Avant d'avoir son nom actuel, l'autorité réglementaire de santé des médicaments en Chine a subi quelques changements.

Tableau I - Changement de nom de l'autorité de santé chinoise

Dates	Changements faits au niveau de l'autorité réglementaire de santé
1998	*State Drug Administration* est créée. Première autorité réglementaire des médicaments, elle était constituée de plusieurs sous divisions. C'est le départ de l'évolution de la réglementation chinoise.
2003	Devient la *State Food and Drug Administration*. Ce nom résulte de la fusion entre la *State Drug Administration* et la *State Food Administration*. C'est la première fois que les missions de l'instance regroupent la supervision et le contrôle des médicaments et des produits alimentaires.
2008	*State Food Drug Administration* fusionne avec le ministère de la santé. Cette fusion est due au fait que de nombreux problèmes de supervision des médicaments et des accidents liés à la sécurité des produits se sont produits. Comme le scandale de l'Héparine en 2008, où des décès avaient été enregistré aux États-Unis dus à une contamination des produits provenant de Chine.
2013	*China Food and Drug Administration* (CFDA) devient une entité indépendante et se positionne au même niveau que le ministère de la santé en changeant de nom. L'organisation de la CFDA est similaire à celle de la *Food and Drug administration* (FDA) aux États-Unis (9).
2018	CFDA a été renommée la *National Medical Products Administration* (NMPA). La NMPA est directement reliée à la *State Council of the People's Republic of China* qui est un cabinet ministériel se situant sous le plus haut niveau politique chinois qui est le *National People's Congress*. Entre la NMPA et la *State Council of the People's Republic of China* se trouve la *State Administration for Market Regulation* (SAMR) (10).

La NMPA est l'entité responsable de réguler les médicaments, les dispositifs médicaux et les cosmétiques en Chine. Ses responsabilités sont (10) :

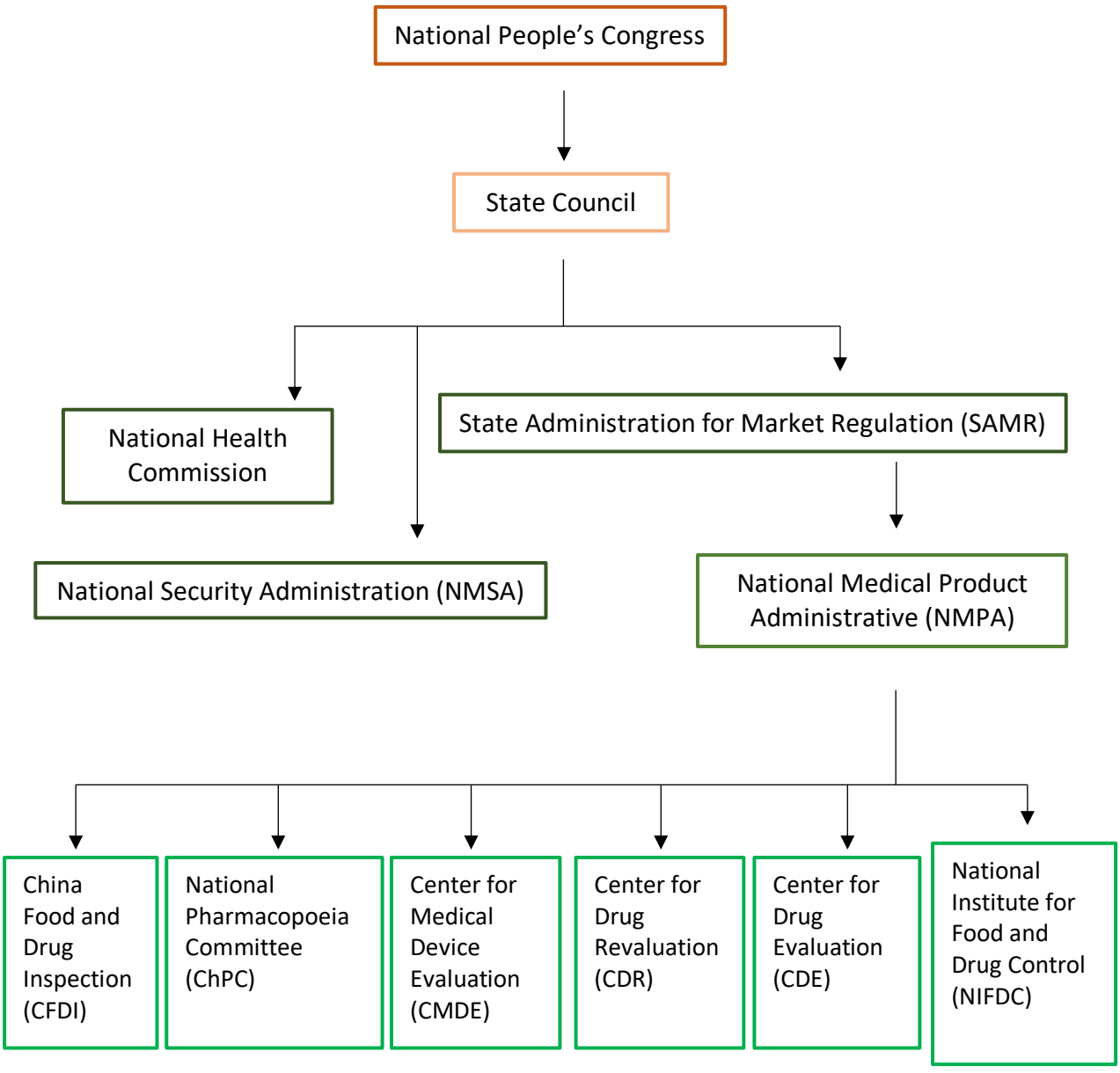
- De superviser la sécurité des médicaments (incluant la médecine traditionnelle chinoise), les dispositifs médicaux, et les cosmétiques en mettant en place des politiques réglementaires en rédigeant des documents normatifs, des lois et des réglementations.
- D'organiser l'écriture et la publication de la Pharmacopée chinoise et d'autres normes relatives aux médicaments et aux dispositifs médicaux, mais aussi d'organiser la rédaction de normes cosmétiques, de participer à la formulation de la Liste nationale des médicaments essentiels et d'aider à la mise en œuvre du système national de médecine essentielle.
- De superviser l'enregistrement des médicaments, des dispositifs médicaux et des cosmétiques en développant le système d'enregistrement, et en procédant à un examen strict de la commercialisation, dans un but d'améliorer les mesures visant à faciliter le processus d'examen et d'approbation.
- D'entreprendre une gestion de la qualité des médicaments, des dispositifs médicaux et des cosmétiques en élaborant de bonnes pratiques de laboratoire (BPL) et de bonnes pratiques cliniques (BPC) et superviser leur mise en œuvre mais également d'élaborer de bonnes pratiques de fabrication (BPF) et des bonnes pratiques de distribution et superviser leur mise en œuvre.
- D'organiser une gestion des risques après commercialisation pour les médicaments, les dispositifs médicaux et les cosmétiques, mais également le suivi, l'évaluation et la gestion des effets indésirables des médicaments, des événements indésirables liés aux dispositifs médicaux et aux cosmétiques.
- De gérer la gestion des qualifications des pharmaciens agréés et leurs fonctions.
- D'organiser les inspections liées aux médicaments, aux dispositifs médicaux et aux cosmétiques, et de punir les activités illégales concernant des médicaments, des dispositifs médicaux et des cosmétiques.
- De s'engager dans des échanges internationaux dans le domaine de la réglementation des médicaments, des dispositifs médicaux et des cosmétiques, et de participer à l'élaboration de règle et norme réglementaire internationale.

- Et puis de guider et d'aider les provinces chinoises dans leur travail de réglementation des médicaments, dispositifs médicaux et cosmétiques. Puisque les provinces ont chacune des départements de santé référents à la NMPA.

La NMPA a donc un rôle central et est subdivisée en plusieurs sous unités :

- Le **Center Drug Evaluation** (CDE) : évaluation des dossiers de demande de mise sur le marché des médicaments et des dossiers de demande d'essais cliniques, mais également organisation des inspections pré-approbations des médicaments.
- Le **National Institute for Food and Drug Control** (NIFDC) : supervise la qualité et la sureté des cosmétiques, s'occupe des analyses des échantillons pré-approbation de médicaments importés, mais s'occupe également des tests et échantillonnages des produits alimentaires, des dispositifs médicaux, des excipients pharmaceutiques, et supervisise les animaux de laboratoires.
- Le **Center for Food and Drug Inspection** (CFDI) : rédaction des documents normatifs et directives concernant les inspections liées aux médicaments, aux dispositifs médicaux et cosmétiques pour les inspections en Chine et hors de la Chine des fabricants de médicaments, cosmétiques et de dispositifs médicaux.
- Le **Chinese Pharmacopeia Committee** (ChPC) : responsable de l'actualisation, de la rédaction et de la publication de la pharmacopée chinoise.
- Le **Center for Drug Revaluation** (CDR) : révise les normes et directives concernant les effets indésirables, supervise les effets indésirables des médicaments, cosmétiques, dispositifs médicaux, et organise de la surveillance post autorisation de mise sur le marché des médicaments, cosmétiques et dispositifs médicaux. Il participe également à l'établissement de la liste des médicaments essentiels.
- Le **Center for Medical Device Evaluation** (CMDE) : évaluation des demandes de mise sur le marché des dispositifs médicaux, participation à l'élaboration des directives concernant les dispositifs médicaux et organisation de leurs implémentations.

Figure 1 - Organisation des autorités de santé en Chine



En 2017, la Chine a rejoint l'*International Council of Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) (11). L'ICH étant une référence pour les pays du monde entier en termes d'harmonisation de réglementation des médicaments, la NMPA participe maintenant à l'élaboration des directives réglementaires ICH. L'entrée de la Chine dans l'ICH, avec l'adoption des directives ICH, va permettre de faciliter l'accès au marché chinois aux industries pharmaceutiques étrangères mais va également permettre aux entreprises pharmaceutiques chinoises une meilleure intégration sur le marché international.

2.2. Réglementation des médicaments

2.2.1. Évolution de la réglementation

La création de la première version de la *Drug Administration Law* (DAL) date de 1984. Elle permettait d'encadrer la fabrication des médicaments, et les activités commerciales autour des produits de santé. Depuis, les réglementations et l'organisation ont grandement évolué. Cette loi constitue depuis 1984 la base de toute la réglementation des médicaments en Chine. Elle a été pour la première fois révisée en 2001, puis en 2013, et en 2015.
Entre les avancées scientifiques, l'évolution de l'industrie pharmaceutique et la croissance économique du pays, un décalage s'est formé avec la réglementation qui était en vigueur. De ce fait, cela explique la nécessité d'une mise à jour de cette loi. Elle est applicable depuis décembre 2019.

La Chine a toujours été considérée comme un pays difficile d'accès pour les demandeurs d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Le processus d'évaluation des dossiers d'AMM était très long, et il y avait de grandes différences entre les référentiels réglementaires internationaux et chinois.

Depuis 2015, la Chine s'est lancée dans une mise à jour de ses réglementations concernant les médicaments et les dispositifs médicaux avec l'adoption d'un « Avis sur la réforme du système d'approbation des médicaments et des dispositifs médicaux (Document n° 44) » (12) entré en vigueur cette même année. Ce document soulevait des problèmes dans la réglementation comme la durée d'évaluation d'une demande d'AMM. Dans les années qui suivirent, plusieurs réformes réglementaires ont vu le jour :

- Premier texte sur la revue prioritaire en 2016
- Avis n°42 en 2017 : renforcer le processus d'évaluation et d'approbation des AMM pour encourager les médicaments et dispositifs médicaux innovants
- Avis n°35 en 2017 : diminuer les restrictions sur les essais cliniques et les enregistrements de médicaments importés en Chine
- DAL et *Drug Registration Regulation* (DRR) en version brouillon publiée par la NMPA pour commentaires

- Premier texte sur l'approbation conditionnelle pour nouveaux médicaments en 2017
- « *Orange Book* » en 2017 : références pour les génériques en Chine
- Lignes directrices pour l'acceptation des données d'essais cliniques menés hors territoire chinois
- Notice n°50 en 2018 : implémentation des 60 jours pour l'évaluation des demandes d'essais cliniques (EC)
- « *Urgent Drug Fast Approval* » en 2018 : liste de 48 médicaments approuvés en dehors de la Chine qui sont identifiés comme urgents pour la santé publique en Chine. Les entreprises pharmaceutiques qui peuvent prouver que leur médicament à un effet similaire auront l'opportunité d'avoir une revue prioritaire par la NMPA
- Permission de commencer un essai clinique 60 jours après la demande auprès de la NMPA si aucun commentaire n'est fait (2018).

Figure 2 - Dernière mise en place réglementaire



Pour pouvoir mettre en place toutes ces réglementations, le CDE a recruté un nombre important d'évaluateurs. Entre 2014 et 2015, le temps d'évaluation d'un dossier d'AMM était en moyenne de 21,4 mois. En 2017, le temps d'évaluation moyen était de 6,8 mois. Le système de dossier prioritaire ayant également été mis en place, cela a permis, de surcroit, de diminuer le temps d'évaluation et d'augmenter le nombre d'AMM octroyée (13).

Concernant les essais cliniques, le temps d'évaluation des demandes d'essais cliniques a été diminué à 60 jours ouvrés. Ces nouveautés font partie des nouvelles mesures mises en place avec la version révisée de la DAL que nous aborderons plus tard. La NMPA accepte également depuis 2018 les données cliniques d'essais réalisés en dehors de la Chine comme nous l'avons vu.

Fin 2018, plus de 90% des demandes de revue de dossier ont été évalué par le CDE. Environ 80% de celles-ci ont été revues d'un point de vue technique, le reste a reçu une approbation administrative directe (réenregistrement, informations supplémentaires ajoutées à un dossier, etc.). Le nombre de demande de revue en attente a drastiquement baissé en passant de 22 000 en septembre 2015 à 3 440 fin 2018 (14).

Figure 3 - Nombre de dossiers évalués par le CDE en 2015

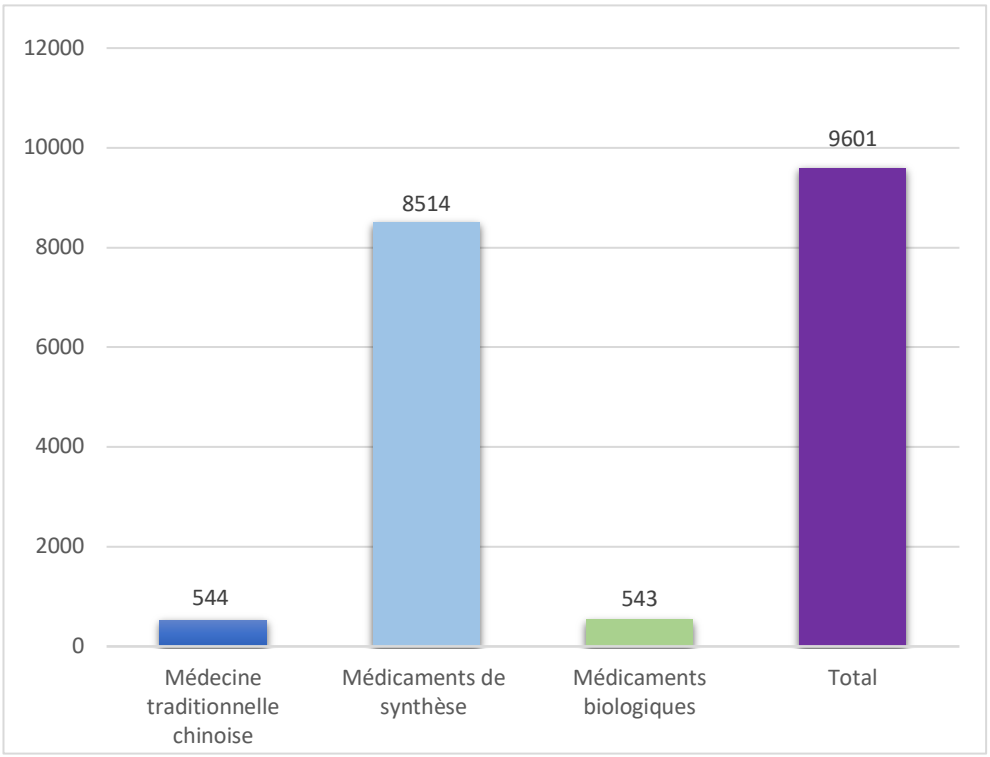
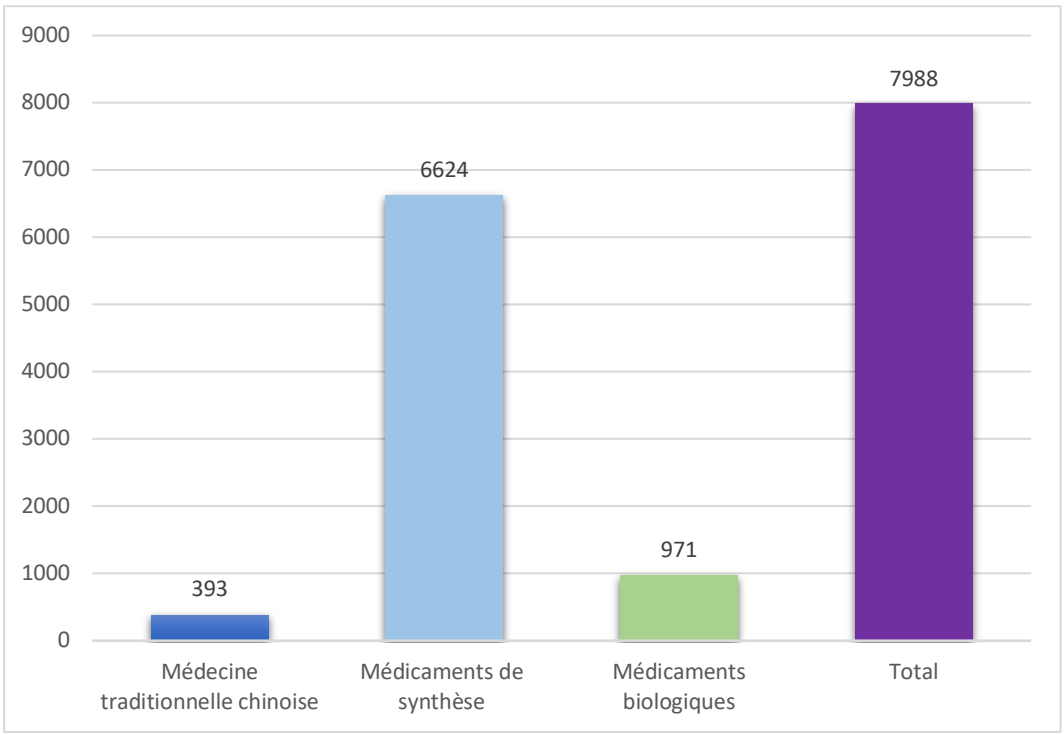


Figure 4 - Nombre de dossiers évalués en 2018



Ces deux graphiques permettent de voir le nombre de dossiers revus par le CDE. Il convient de relever que le nombre de dossier concernant des produits biologiques augmentent. Les produits biologiques sont maintenant la majorité des investissements financiers en recherche dans les laboratoires pharmaceutiques. Les dossiers regroupent, entre autres, des demandes d'essai clinique, des demandes d'AMM, de réévaluation ou encore d'enregistrement de produits importés.

En 2018, le CDE a approuvé 947 dossiers de demande d'investigation clinique, 175 dossiers de demande d'AMM pour nouveaux médicaments et 1038 dossiers abrégés de demande d'AMM de médicaments (14).

Une revue prioritaire a également été mise en place pour encourager les industries pharmaceutiques internationales et locales à répondre à des besoins médicaux non satisfaits. Concernant celle-ci, les industries doivent, soit développer un médicament approuvé dans aucun pays du monde ou développer un médicament innovant et prévoir la fabrication en Chine, soit faire un essai clinique mondial en incluant en parallèle des patients américains et européens ou alors développer un traitement pour le SIDA, les hépatites virales, une maladie rare, les tumeurs malignes, une indication pédiatrique. Grâce à ce processus, les demandeurs d'AMM peuvent communiquer avec les autorités réglementaires (13). Cette revue prioritaire a été accordée à 313 dossiers en 2018 (14).

Concernant l'évolution de la réglementation de manière générale, sur la base d'une politique de transparence concernant la santé, le gouvernement chinois a la volonté de s'aligner avec les recommandations internationales, de renforcer le système de propriété intellectuelle et d'accepter les données étrangères pour supporter un dossier de mise sur le marché si cela respecte les recommandations chinoises. La DAL permet d'encourager les innovations avec but thérapeutique spécifique et pathologies orientées. Elle encourage la recherche et le développement (R&D) à trouver de nouveaux mécanismes et de nouveaux traitements pour les maladies rares, et pour les indications pédiatriques (15).

2.2.2. Demande d'essai clinique

Au sujet des essais cliniques, il faut relever que seule une entité chinoise est habilitée à déposer un dossier de demande d'essai clinique. Par conséquent, un laboratoire étranger doit avoir un lien avec une entité en Chine qui sera en charge de ces procédures ou ouvrir sa propre filiale.

La NMPA fait l'évaluation de la demande d'essai clinique qu'elle se situe en phase 1 ou en phase 3 dans un autre pays. Le résultat de cette évaluation dépendra de l'avis du comité d'éthique. L'évaluation se fera par la NMPA dans le cas d'un médicament de classe 5 (cf 2.2.3.). Concernant les autres classes, l'évaluation peut se faire également par les entités réglementaires des différentes provinces de Chine où le demandeur se situe.

Avant cela, le demandeur devra d'abord vérifier l'intégrité et du dossier de demande d'essai clinique en le soumettant au CDE. Avant de soumettre le dossier, il existe une réunion de pré-demande avec le CDE. Ensuite, le sponsor de l'essai clinique pourra soumettre sa demande au CDE. Le CDE analysera la demande et pourra demander, si nécessaire, des informations supplémentaires. Dans certaines situations, les demandeurs ne sont pas dans l'obligation de passer par l'étape CDE. En effet, ils peuvent directement introduire leur demande auprès de l'entité réglementaire de leur province. Avant la version de 2019 de la DAL, il fallait une approbation avant chaque phase d'essai clinique, ce qui induisait une charge administrative très lourde pour le sponsor (16).

2.2.3. Demande de mise sur le marché actuelle

La Chine classe les médicaments en 5 catégories. En fonction de la catégorie dans laquelle ils se situent, la procédure d'évaluation du produit se fera différemment (contenu du dossier, documents administratifs à fournir) :

- Nouveaux médicaments : Classe 1 – nouveaux médicaments innovants disponibles sur aucun marché mondial.

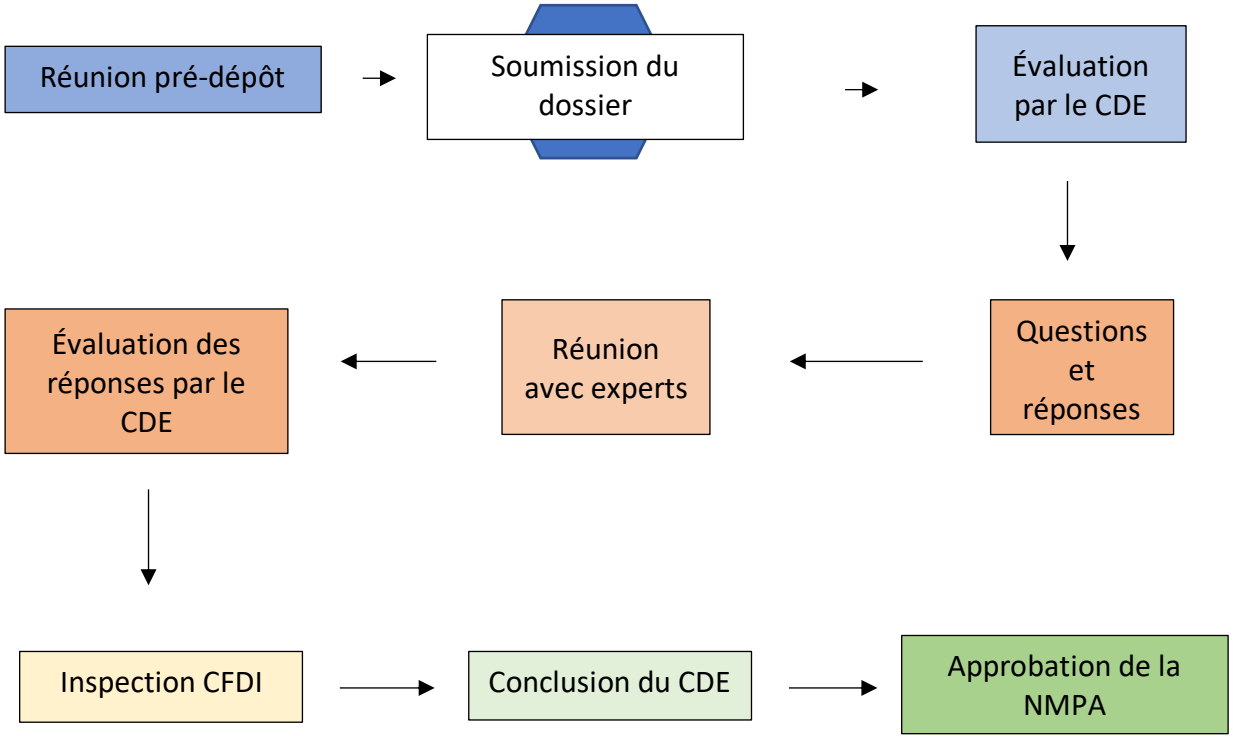
- Nouveaux médicaments : Classe 2 – médicaments avec une substance active connue améliorée (qui ont des caractéristiques améliorées comme la formulation, le dosage, route d'administration, indication) disponibles sur aucun marché mondial.
- Médicaments génériques : Classe 3 – génériques fabriqués par un fabricant chinois avec la même efficacité et qualité que le princeps fabriqué par un fabricant étranger mais pas encore en Chine.
- Médicaments génériques : Classe 4 - génériques fabriqués par un fabricant chinois avec la même efficacité et qualité que le princeps déjà commercialisé en Chine.
- Médicaments importés : Classe 5 - médicaments déjà commercialisés hors de la Chine et en cours de demande d'autorisation pour la Chine.

Pour une nouvelle demande d'AMM (NDA pour *New Drug application*), le dossier est soumis à la NMPA. C'est le CDE qui fera l'évaluation technique. Pour un produit biologique, ce sera également le CDE qui procédera à l'évaluation du dossier.

Le demandeur d'AMM devra tout d'abord passer par une réunion pré-dépôt. Il pourra ensuite déposer son dossier auprès du CDE. Après l'évaluation de la part du CDE, une première cession de questions/réponses est mis en place. Il est possible qu'une réunion en présentielle soit mise en place avec le CDE, des experts externes et le demandeur d'AMM afin de discuter de certains points du dossier. Par la suite, le CDE évaluera les réponses apportées par le demandeur durant la réunion. Le CFDI peut à ce moment effectuer une inspection pré-approbation sur les sites de fabrication inclus dans le dossier de demande.

A la suite de ces étapes, le CDE rendra une conclusion et l'approbation sera délivrée par la NMPA.

Figure 5 - Évaluation d'un dossier de demande de mise sur le marché par le CDE



3. ***Drug Administration Law*** **(17)**

Le 1er novembre 2018, le *National People's Congress* a annoncé l'élaboration de la *Drug Administration Law* (DAL). L'équivalent vaccin de cette loi est la *Vaccine Administration Law*, applicable elle aussi depuis le 1er décembre 2019. Ces nouvelles lois permettent de se concentrer sur plusieurs points en matière de réglementation des médicaments et de rassurer la population chinoise suite au dernier scandale lié aux vaccins. Celle-ci a été rédigée en partie suite au scandale des vaccins en juillet 2018 en Chine. Un laboratoire pharmaceutique commercialisant des vaccins avait falsifié des documents d'inspection, et avait changé des paramètres de processus de fabrication. Suite à ce scandale sanitaire, les autorités de santé ont inspecté tous les sites de fabrication de vaccin en Chine (18). Il faut savoir qu'avant la Vaccine Administration Law il n'existait pas de loi concernant les vaccins en Chine.

La DAL veut renforcer le processus réglementaire et implémente ainsi la notion de *Marketing Authorisation holders* (MAH) que l'on appelle en français « Titulaire de l'AMM ». Il s'agit dans cette loi d'établir un système de pénalité pour les industries pharmaceutiques et les instances de santé, d'optimiser le système d'enregistrement des essais cliniques, et d'instaurer une vraie supervision post-commercialisation des médicaments. Ces modifications permettent à la Chine de s'harmoniser ou du moins de se rapprocher des réglementations internationales.

La DAL est divisée un 12 chapitres :

- Chapitre 1 : Principes généraux
- Chapitre 2 : Recherche pharmaceutique, développement et enregistrement
- Chapitre 3 : Titulaire d'AMM
- Chapitre 4 : Fabrication pharmaceutique
- Chapitre 5 : Exploitation commerciale pharmaceutique
- Chapitre 6 : Gestion pharmaceutique des institutions médicales
- Chapitre 7 : Gestion post-autorisation de mise sur le marché des produits pharmaceutiques
- Chapitre 8 : Prix et publicité des médicaments
- Chapitre 9 : Réserve pharmaceutique et approvisionnement

- Chapitre 10 : Supervision et administration
- Chapitre 11 : Responsabilité juridique
- Chapitre 12 : Dispositions complémentaires

Nous allons exposer les grands principes de chaque chapitre et mettant en avant les nouveautés apportées par la DAL par rapport à la précédente mouture de l'environnement règlementaire chinois et en comparant ces nouveautés aux systèmes de réglementation des trois zones principales de l'ICH : l'Union Européenne, les États-Unis et le Japon. L'ICH a été initialement fondée par des représentants de l'industrie pharmaceutique de ces trois zones géographiques dans une volonté d'harmonisation des requis réglementaires. Maintenant, elle est composée de membres (autorités de santé et industriels) venant de pays comme le Canada, la Suisse, le Brésil, Singapour, la Corée du Sud, la Turquie, et Taiwan.

Pour les comparaisons, nous nous baserons sur les réglementations émises par l'*European Medecines Agency* (EMA) pour l'Union européenne, la *Food & Drug Administration* (FDA) pour les États-Unis, le *Ministry of Health, Labor and Welfare* (MHLW) et le *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA) pour le Japon.

3.1. Principes généraux

Ce chapitre introductif vise à décrire les objectifs de cette loi. La DAL s'applique à toutes les activités de recherches et développements pharmaceutiques, à la fabrication, aux opérations de ventes et de management de produits pharmaceutiques.

Cette loi s'applique également à la médecine traditionnelle chinoise mais nous ne traiterons pas de ce sujet.

Les entreprises et instances de santé doivent se concentrer sur la santé publique, adhérer au fait de contrôler le risque durant toute la fabrication d'un médicament, établir une supervision stricte scientifique, améliorer la qualité pharmaceutique et enfin assurer la qualité, l'efficacité l'accessibilité aux médicaments.

Le gouvernement renforce son rôle dans la prévention et la santé de la population. Il encourage la recherche et le développement de nouveaux médicaments et veut protéger les droits et intérêts des citoyens. Ces descriptions du rôle du gouvernement vont dans le sens du programme *Healthy China 2030*.

La loi introduit la notion de titulaire d'AMM. Cette notion sera discutée dans le chapitre 3 qui lui est entièrement réservé. Dans le chapitre 1 de cette loi, il est décrit que le titulaire de l'AMM est responsable face à la loi de la sécurité, l'efficacité et la qualité des médicaments durant toutes les étapes de la recherche et développement en passant par la production et jusqu'après l'autorisation sur le marché.

Toute entité s'engageant dans des activités de recherche et développement pharmaceutique, de fabrication, d'exploitation de médicaments doit appliquer les lois, réglementations et doit assurer la véracité, l'intégrité et la traçabilité de l'information durant tout le processus. L'intégrité des données est un sujet mondial actuellement, celle-ci est surveillée par toutes les autorités compétentes de santé notamment durant les inspections. Cette loi appuie ce sujet actuel.

Ce chapitre définit également le rôle des entités gouvernementale dans la supervision des médicaments et des laboratoires pharmaceutiques. Il est décrit que les autorités doivent être constituées de personnels formés et d'experts pour performer les évaluations, les inspections et la surveillance des produits pharmaceutiques.

Ce chapitre détermine le champ d'application de la loi : système de traçabilité des produits, système de pharmacovigilance, surveillance post-commercialisation, publicité et prix des médicaments, les établissements impliquées dans la vente des médicaments, la fabrication des médicaments. Tous ces sujets auront leur propre chapitre.

3.2. Recherche pharmaceutique, développement et enregistrement

Dans ce chapitre, il convient de noter que le *State Council* soutient l'innovation de nouveaux médicaments qui ont des effets ciblés sur les maladies rares, ou qui ont de nouveaux mécanismes thérapeutiques. Il encourage également le développement de médicaments à visée pédiatrique et leur permet une évaluation prioritaire.

Cette notion de priorisation étant nouvelle, une analyse comparative avec ce qui est mis en place aux États-Unis, au Japon et dans l'Union européenne permettra de mettre en lumière les analogies et les différences entre ces systèmes. Ces procédures favorisent un accès plus rapide à l'innovation et aux soins pour les patients atteints de maladies rares. Cela permet, stratégiquement, d'encourager les industries pharmaceutiques à rechercher des substances actives permettant de traiter des pathologies rares. Les maladies rares font parties des axes de recherche où l'investissement en R&D est de plus en plus important actuellement.

Tableau II - Procédures réglementaires pour diminuer le temps d'évaluation d'un dossier d'AMM

États-Unis	**Pour réduire le temps d'évaluation** : Fast track (19) et Priority Review (20) **Pour promouvoir le développement de nouvelles thérapies pour maladie rare ou pour nouvelles indications sans traitements disponibles** : Orphan Designation (21) et Breakthrough Therapy Designation (mise en place en 2012) (22)
Japon	**Pour réduire le temps d'évaluation** : Priority review (23) **Pour promouvoir le développement de nouvelles thérapies pour maladie rare ou pour nouvelles indications sans traitements disponibles** : Orphan Designation (24) et Sakigake (mise en place en essai en 2015) (25)
Union européenne	**Pour réduire le temps d'évaluation** : Accelerated Assessment (26) **Pour promouvoir le développement de nouvelles thérapies pour maladie rare ou pour nouvelles indications sans traitements disponibles** : Orphan Designation (27) et PRIME (mise en place en 2016) (28)

L'article 17 spécifie que toutes les activités de R&D durant les essais précliniques et cliniques doivent être conformes aux requis. Ces requis sont formulés par le département en charge de la santé et des produits pharmaceutiques du *State Council*.

La durée d'évaluation d'une demande d'essai clinique est, comme nous l'avons précédemment vu, diminuée à 60 jours ouverts. Si le demandeur n'est pas notifié au bout de ces 60 jours, la demande est considérée comme approuvée. De cette manière, les demandes et échanges avec les autorités sont simplifiées. Cette durée s'aligne également avec les durées d'évaluation de la FDA qui est de 30 jours travaillés (29), 60 jours au minimum pour l'EMA (30) et de 30 jours pour le MHLW au Japon (31). On peut voir ici la volonté du *State Council* de se rapprocher des pratiques des zones ICH.

Les entités conduisant des essais cliniques devront suivre les principes éthiques (comme la protection des participants) et établir un plan d'essai clinique qui sera évalué par un comité éthique. Ici encore, ces mécanismes de validation en amont de l'essai clinique par des comité d'éthique s'apparentent à ceux mis en place dans les grandes régions ICH (29)(30)(31). Ces comités doivent avoir un vrai système d'évaluation éthiques des dossiers de demande d'essai clinique. Ils doivent être indépendants, objectifs et protéger les droits et intérêts des patients. Par exemple, un consentement écrit et éclairé par le patient ou ses gardiens légaux devra être récupéré par le sponsor de l'essai clinique.

Tableau III - Comparaison des grands principes des essais cliniques

	États-Unis	**Union européenne**	**Japon**	**Chine**
Durée d'évaluation et des essais cliniques	30 jours	60 jours	30 jours	60 jours
Présence d'une évaluation de la part d'un comité éthique	✓	✓	✓	✓
Langue des documents demandés	Anglais	Anglais (et langue du pays pour information du patient et consentement)	Japonais	Chinois
Localisation du sponsor	Domestique ou à l'étranger	Domestique ou à l'étranger	Entité japonaise pour soumission d'une demande mais sponsor peut être hors Japon	Entité chinoise pour soumission d'une demande mais sponsor peut être hors Chine

Concernant les excipients, ils devront respecter la Pharmacopée chinoise. Une nouvelle version a été publiée en 2020. Il est obligatoire pour les demandeurs d'essai clinique d'être en totale conformité concernant la Pharmacopée chinoise (32). Un non-respect de la pharmacopée présente un risque puisque cela peut compromettre la soumission et l'acceptation du dossier réglementaire.

Le chapitre 2 permet également l'introduction de l'approbation conditionnelle pour médicaments à visée thérapeutique ciblée si les données durant les essais cliniques montrent des effets bénéfiques (décrit dans l'article 26). Toutes les informations à ce sujet devront être décrites dans le certificat d'enregistrement pharmaceutique. Ce certificat permet d'attester qu'un médicament est accepté pour être commercialisé en Chine. Tout le processus d'enregistrement d'un médicament en Chine est décrit dans le *Provisions for Drug Registration* en application depuis juillet 2019 (33).

Nous allons donc pouvoir comparer les différents types d'approbation conditionnelle mis en place en Union-Européenne, au Japon et aux États-Unis.

Concernant les États-Unis, il faut savoir que les médicaments vétérinaires sont autorisés à avoir une approbation conditionnelle avec certaines conditions à respecter concernant les animaux et les pathologies, mais pour des maladies humaines ce sujet est en cours de discussion. Même si un texte réglementaire concernant les animaux comporte la notion de « besoin médicaux pour les humains », aucun texte réglementaire publié par la FDA n'est écrit avec plus de détails (34).

Tableau IV - Approbation conditionnelle

Régions	Approbation conditionnelle
États-Unis	Un document intitulé « *Conditionnal Approval Act* » est en cours de discussion au Sénat Américain (35). Ce document pourrait être pris en considération, mais il n'a actuellement aucune valeur juridique sans adoption par le Sénat et approbation par le Président des États-Unis.
Union européenne	Une AMM conditionnelle peut être mise en place pour un traitement d'une maladie mortelle ou handicapante. C'est le *Committe for Medicinal Products for Human* (CHMP) qui autorise ou non une approbation conditionnelle. Elle sera attribuée en fonction de plusieurs critères : balance bénéfice/risque positive, le futur MAH est dans la capacité de fournir les données demandées dans le futur, besoins médicaux non assouvis, bénéfice en termes de santé publique. Ces approbations sont valables 1 an renouvelable. Le MAH aura des obligations à respecter dans le but de fournir des informations supplémentaires (36).
Japon	Un système d'approbation conditionnelle est en place. Dans les articles 23 à 26 de l' "*Act on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products Including Pharmaceuticals and Medical Devices*" sont décrits les différentes moyens d'avoir un accès plus rapide aux médicaments (37).

L'approbation conditionnelle est un système connu pour l'EMA (36) et le MHLW (38). Ce type de système permet à un MAH d'obtenir une AMM sans pour autant avoir l'intégralité des données des essais cliniques disponibles. Pour cela, il faut que l'indication du médicament concerne des maladies rares – incluant les maladies orphelines – des maladies mortelles ou alors une situation médicale urgente.

Pour l'EMA, il faut que le CHMP puisse avoir la preuve que la balance bénéfice/risque du produit est positive, que le besoin médical est non assouvi, que le titulaire du produit pourra fournir les données manquantes et que le bénéfice pour la santé publique apparaitra immédiatement après sa mise sur le marché. Le CHMP est une sous-division de l'EMA qui évalue, entre autres, les demandes de mise sur le marché dans l'Union européenne, émet des avis scientifiques ou encore des recommandations scientifiques.

Durant les dix dernières années, trente médicaments ont pu accéder au marché intérieur européen avec cette approbation conditionnelle dans l'Union européenne (39). Ces approbations conditionnelles sont valables 1 an renouvelable. Elles peuvent également être convertie en AMM normale. Si le demandeur d'AMM n'arrive pas à fournir les informations demandées alors l'AMM conditionnelle est révoquée.

Le MHLW/PMDA ont également leur système d'approbation conditionnelle. On retrouve comme requis l'indication du médicament (pour le Japon, l'approbation conditionnelle est accordée pour les médecines régénératives uniquement et l'approbation conditionnelle anticipée, elle, est pour tous les médicaments traitant une maladie rare ou qui ont des essais cliniques qui sont difficiles à mettre en place), les besoins thérapeutiques et de la difficulté des essais cliniques. Le titulaire de l'AMM devra confirmer de nouveau et compléter les données d'efficacité et de sureté du médicament après son approbation conditionnelle en utilisant des données en condition réelle, par exemple.

3.3. Les responsabilités du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

En vue de la mise sur le marché d'un médicament, le titulaire devra obtenir un certificat d'enregistrement pharmaceutique. Les demandeurs de ce certificat devront prouver la sécurité, l'efficacité et la qualité de leurs produits.

C'est dans ce chapitre que la notion de titulaire d'AMM est définie formellement pour la première fois. C'est une nouveauté dans la réglementation chinoise. La définition donnée dans la loi est la suivante « *Un titulaire d'AMM est un détenteur d'un certificat d'enregistrement pharmaceutique* ». La version révisée de la DAL ne fait qu'introduire cette notion. Il est prévu que plus de détails soient formulés par la NMPA dans les mois à venir.

Un programme pilote avait été mis en place en 2015 et étendu jusqu'en 2019 dans certaines villes. Ce programme permettait aux laboratoires pharmaceutiques et autres institutions d'avoir un permis pour la commercialisation d'un médicament sans avoir un permis de fabrication pour un établissement. La DAL implémente toutes les mesures qui étaient testées dans le programme pilote avec quelques ajouts.

Quelques nouveautés ont été néanmoins ajoutées :

- Une entité étrangère peut maintenant devenir titulaire d'AMM si elle choisit une entité en Chine pour exécuter les obligations d'un titulaire d'AMM.
- La liste des types des entreprises qui peuvent être titulaire d'AMM n'est pas exhaustive et sera surement complétée au fur et à mesure des réglementations qui seront publiées prochainement (comme les entreprises pharmaceutiques, ou alors des institutions médicales).
- La DAL permet d'avoir un cadre consolidé des responsabilités des titulaires d'AMM (pharmacovigilance et toute la surveillance post-commercialisation). Cela rend plus clair que la responsabilité du titulaire se retrouve dans la sécurité, l'efficacité et la qualité des médicaments qu'il commercialise.

Nous allons comparer les nouvelles notions avec la réglementation du Japon, de l'Union européenne et celle des États-Unis.

On retrouve tout d'abord dans l'article 30 la définition d'un MAH, cet article décrit également les nouvelles responsabilités pour le MAH. Celles-ci sont semblables à celles que l'on connait pour les grandes régions ICH et comprennent : les études non-cliniques et cliniques, la fabrication et la vente de médicaments, les études post-AMM, la surveillance et le rapport aux autorités de tout effet indésirable, mais également le transport des médicaments et leur stockage.

Tableau V - Définition d'un MAH

Régions	Définition d'un MAH
États-Unis	*Applicant* désigne toute personne qui soumet une demande à la *Food and Drug Administration* pour examen avant la mise sur le marché (40).
Union européenne	Toute entreprise, entreprise ou organisation à but non lucratif, titulaire d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence européenne des médicaments (41).
Japon	Entité basée au Japon qui a obtenu une AMM de la part du MHLW. Il existe au Japon également la notion de DMAH pour MAH désigné. Un MAH étranger doit désigner une entité au Japon pour prendre ses responsabilités face aux autorités de santé au Japon.
Chine	Détenteur d'un certificat d'enregistrement pharmaceutique délivré par le NMPA.

Le représentant légal et la personne en charge sont responsables de la qualité du médicament. Aucun détail concernant les différences de ces deux postes ne sont décrits dans la loi. Le MAH devra établir un système qualité et s'auto-inspecter afin d'être sûr de respecter les directives imposées par la NMPA.

Tableau VI - Personnel obligatoire pour un MAH

Régions	Postes obligatoires pour un MAH
États-Unis	Équipe en charge de la qualité (il n'y a pas des postes obligatoires aux USA) (40).
Union européenne	Personne qualifiée Personne qualifiée européenne responsable de la pharmacovigilance (42).
Japon	General Manager, Manager qualité, Manager sécurité (43).
Chine	Représentant légal, Personne en charge.

Le MAH peut fabriquer lui-même le médicament ou confier cette fabrication à une entreprise de fabrication de médicament. En toute circonstance, le site de fabrication devra être en possession d'un permis de fabrication pharmaceutique. Si le MAH sous-traite son activité de fabrication, il devra établir des accords ou des contrats de qualité avec son sous-traitant concernant la qualité du produit et les obligations de chacun en termes de responsabilités. Le *State Council* a établi un guide concernant ces accords et contrats de qualité pour guider les industries pharmaceutiques (article 32). La sous-traitance de la fabrication de produits dérivés du sang, d'anesthésiants, de médicaments psychotropes et de précurseurs pharmaceutiques est interdite, sauf exception accordée par le *State Council*.

De plus, le MAH doit pouvoir suivre la fabrication de ces lots jusqu'à leur libération par une personne en charge de la qualité dénommée « inspecteur qualité » (article 33).

Tableau VII - Libération des lots et personnel qualifié

Régions	Libération des lots
États-Unis	Il y a peu de détails sur la personne qui se charge de libérer des lots fabriqués dans la réglementation des États-Unis (que ce soit en Recherche & Développement ou pour les produits commerciaux). Il est juste indiqué qu'une personne de l'équipe qualité doit se charger de libérer les lots.
Union européenne	C'est la personne qualifiée dans l'Union qui libère les lots.
Japon	Pour le Japon, comme pour les États-Unis, il n'y a pas de détails sur les rôles ou d'obligation de formation comme dans l'UE. Par exemple, c'est le sponsor qui, pendant les essais cliniques, désigne une personne en charge de la libération des lots.
Chine	Personne en charge de la qualité dénommée « inspecteur qualité ».

De même que pour la fabrication de médicaments, un MAH peut sous-traiter la vente de ses médicaments dont il a une autorisation de mise sur le marché. Pour cela, l'entreprise de sous-traitance doit avoir obtenu un permis d'entreprise pharmaceutique (article 34) lui octroyant

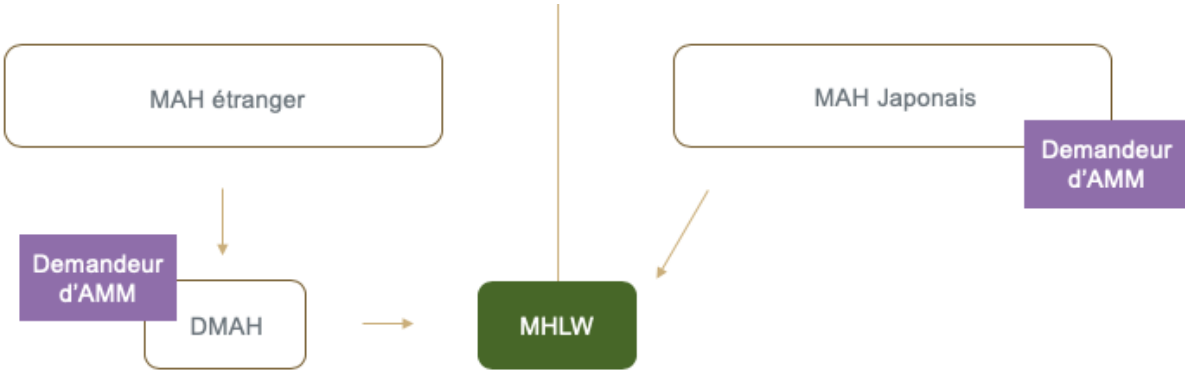
un droit de vente des médicaments sur un territoire donné. Toutes les activités de sous-traitance doivent être encadrées par des accords ou des contrats de qualité.

Toutes les entreprises pharmaceutiques, fabricants de médicaments, MAH et institutions médicales doivent établir un système de traçabilité. Cela permet de détecter la fabrication de faux médicaments et les contrefaçons (décrits dans le chapitre 10 de la DAL). Dans cette optique, la NMPA a également adopté en 2020 un plusieurs textes afin d'appuyer la DAL sur ce sujet (44). La mise en place du système de traçabilité national devrait être fini fin 2022 d'après ce qu'il a été annoncé par le gouvernement.

La responsabilité d'un MAH englobe également la rédaction de rapports annuels comprenant des informations sur la fabrication, les ventes, le management du risque et les études post-autorisation de mise sur le marché à l'entité réglementaire de la NMPA provinciale ou directement à la NMPA. Ce rapport est différent des rapports annuels concernant la qualité qui étaient déjà mis en place en Chine.

Quand le MAH est situé en dehors de la Chine, il doit désigner une entité légale en Chine pour appliquer et respecter les obligations d'un MAH. Cette entité doit être assujetti au MAH étranger. Le Japon a un système très similaire, dans lequel un MAH étranger doit désigner un DMAH ou un MAH désigné pour faire respecter, sur ce territoire, ses obligations. De nouveau, plusieurs articles décrivent ce système pour le Japon, mais peu de textes réglementaires sont accessibles au public afin de pouvoir le détailler plus spécifiquement.

Figure 6 - Organisation MAH et DMAH au Japon



Il est également possible pour un MAH chinois de transférer son permis d'entreprise pharmaceutique à une autre entité. Cela étant, il faudra que cette entité puisse appliquer toutes les réglementations chinoises et qu'elle puisse assurer l'efficacité, la sureté et la qualité des médicaments.

3.4. Fabrication des médicaments

Ce chapitre décrit les différentes exigences et obligations que doit respecter un fabricant de médicament en vue de lancer une production dans le pays. Il convient d'observer qu'aucune nouveauté n'a été implémentée dans ce chapitre.

Comme nous l'avons précédemment vu, un fabricant de médicament doit avoir obtenu un permis de fabrication pharmaceutique. Celui-ci est accordé par l'entité réglementaire provinciale de la NMPA où se situe le site de fabrication. Ces permis présentent deux types de limitation. La première est temporelle, puisqu'une durée de validité limitée est décrite dans le document. La seconde est matérielle car le permis n'est accordé que pour un certain type de fabrication.

L'article 42 décrit les requis pour un fabricant :

- Employer du personnel qualifié qui dispose des qualifications professionnelles prévues par la loi ;
- Avoir des locaux dédiés à la fabrication de médicaments de qualité ;
- Disposer des équipes et d'une organisation permettant de respecter les prérequis de qualité et d'effectuer des auto-inspections ;
- Se doter d'un règlemente interne en conformité avec la loi et les requis attendus par le *State Council*.

Comme un MAH, le fabricant de médicament se doit d'avoir un représentant légal et une personne en charge de la fabrication qui seront responsables des activités de fabrication pharmaceutique. Pour leurs formations ou leurs diplômes, aucune information n'est décrite. Cela doit certainement faire l'objet d'une autre loi concernant les formations académiques ou fera peut-être l'objet d'un futur texte en la matière.

Les fabricants sont dans l'obligation de respecter les lois du territoire où ils se situent et ne doivent en aucun cas falsifier les résultats d'un audit ou des documents internes. Ce cas avait eu lieu en Chine où certaines entreprises pharmaceutiques avaient falsifié des documents internes. Ce fut le cas dans l'affaire des vaccins décrites précédemment dans ce travail.

Concernant les matières premières et le packaging primaire des médicaments, ils doivent être conformes aux standards nationaux. Si ces standards ne sont pas respectés, le gouvernement chinois peut interdire à l'entreprise d'utiliser la matière première ou l'emballage et infliger des sanctions.
Ici aussi, le fabricant doit avoir un système de suivi de la fabrication des lots et un système de libération des lots par une personne qualifiée appelée « inspecteur qualité ».

L'étiquetage de l'emballage doit être le suivant :

- Nom
- Ingrédients
- Spécifications du médicament
- Nom et adresse du MAH
- Nom et adresse du fabricant
- Numéro du document d'approbation
- Numéro de lot
- Date de fabrication
- Date de péremption
- Indications
- Usages
- Dosage
- Contre-indications
- Effets indésirables et précautions d'emploi

Enfin, l'article indique que toutes les personnes travaillant pour le MAH, le fabricant, l'entreprise pharmaceutique ou les institutions médicales qui seraient en contact direct avec des médicaments durant leur fabrication doivent passer un examen médical tous les ans. Toutes personnes souffrant de maladies infectieuses ou autres maladies pouvant altérer la

qualité, la sécurité ou l'efficacité des médicaments ne doivent pas travailler en contact direct avec ceux-ci.

3.5. Exploitation commerciale pharmaceutique

Toute vente en gros de médicaments faite par une entreprise doit être approuvée par une entité réglementaire comme une sous-unité provinciale de la NMPA où se situe l'entreprise ; Celle-ci doit obtenir un permis d'entreprise pharmaceutique. La vente en détail doit également être soumise à approbation et à un permis d'entreprise pharmaceutique.
Comme pour le permis de fabrication de médicament, la durée de validité et la portée de l'autorisation doivent être spécifiés sur le permis d'entreprise pharmaceutique.

Une entreprise pharmaceutique doit répondre aux exigences suivantes :

- Employer des pharmaciens ou d'autres techniciens connaissant les procédés pharmaceutiques ;
- Détenir des usines, des équipements, des entrepôts et un environnement correspondant à leurs activités ;
- Disposer de la configuration qualité adéquate avec leurs activités ;
- Avoir des règles assurant la qualité et respectant les normes qualité et les requis demandés par les autorités de santé.

Les entreprises pharmaceutiques sont également dans l'obligation de se doter d'un système d'amélioration continu de leur système qualité et de s'assurer que ce système suit les prescriptions énoncées par la loi. Il est décrit dans l'article 53, que la personne en charge de l'entreprise doit établir un management du système qualité de la chaine de vente.

En aucun cas, une entreprise pharmaceutique qui vend des médicaments doit vendre des médicaments sans autorisation de mise sur le marché promulguée par la NMPA. Pour cela, les entreprises doivent s'assurer que les médicaments qu'ils vendent ont bien un certificat d'enregistrement pharmaceutique. Tout non-respect est puni par la loi. Les pénalités infligées par le gouvernement chinois ont toutes été revues à la hausse et seront abordées dans la suite de ce travail.

Les entreprises doivent garder tous les historiques de vente avec les caractéristiques de chaque médicament (comme cité sur les requis de l'étiquetage dans la partie 3.4). Cela fait partie d'une démarche de traçabilité.

Concernant les ventes au détail, les vendeurs doivent indiquer les conditions et méthodes d'usage du médicament, et le dosage correct. Les médicaments listés ne doivent pas être changés ou substitués. Quand un médicament a des contre-indications ou un dosage excessif, le pharmacien doit refuser de distribuer le médicament.

Le pharmacien et/ou technicien de pharmacie qui dispose des qualifications requises par la loi sont responsables d'examiner les prescriptions et de promulguer des conseils médicaux. On a une petite description du rôle et de la responsabilité des pharmaciens dans la vente en détail des médicaments. C'est le seul chapitre qui aborde ce sujet dans cette loi.

Concernant les règles de stockage, l'entreprise doit adopter des systèmes de réfrigération adéquat (antigel, déshumidifiant) et contrôler la présence d'insectes pour assurer la qualité des produits. Encore une fois, ce sont des règles pour maintenir la qualité des produits.

Les entreprises pharmaceutiques s'engageant dans la vente en ligne de médicament doivent s'aligner avec les requis de la DAL. La vente en ligne de médicament est une nouveauté pour la Chine. Il est indiqué que des détails seront donnés par le *State Council* et sa division santé appropriée car peu d'informations sont décrites dans la présente loi. Les vaccins, les dérivés du sang, les anesthésiants, les médicaments radioactifs et les précurseurs chimiques médicamenteux ne peuvent être vendus en ligne.

Tableau VIII - Vente ligne des médicaments

Régions	Vente en ligne autorisée
États-Unis	La vente en ligne de médicaments est autorisée (45).
Union européenne	La vente en ligne de médicaments est autorisée (46).
Japon	La vente en ligne est autorisée pour certains médicaments sans prescription obligatoire (47).
Chine	Vente en ligne autorisée sauf vaccins, les dérivés du sang, les anesthésiants, les médicaments radioactifs et les précurseurs chimiques.

Les fournisseurs de plateforme de vente en ligne devront s'enregistrer auprès de l'autorité réglementaire de santé provinciale d'où ils se situent. Ces fournisseurs devront évaluer les qualifications des entreprises pharmaceutiques des MAH mais également les entreprises pharmaceutiques de distribution demandant d'opérer sur leur plateforme pour vérifier qu'ils soient conformes aux requis formulés par la loi. Si le fournisseur s'aperçoit qu'un MAH ou une entreprise pharmaceutique déroge à la loi, il doit alors immédiatement arrêter la vente du médicament non autorisé. On remarque donc l'implémentation d'une responsabilité pour les fournisseurs de plateforme de vente en ligne. Un tel système a certainement été mis en place afin d'impliquer et de responsabiliser tous les acteurs de la chaine de vente dans le maintien de la qualité et de la sécurité des produits pharmaceutiques vendus.

3.6. Gestion pharmaceutique des institutions médicales

Dans ce chapitre, il est expliqué les requis concernant les institutions médicales. Il y est mentionné des postes obligatoires comme les pharmaciens. Ce chapitre ne contient aucune nouveauté et peu de détails.

Ce qui est à retenir, c'est que ces institutions sont confrontées aux mêmes contraintes que les entreprises pharmaceutiques et les fabricants de produits pharmaceutiques. Cela signifie qu'elles doivent aussi détenir des locaux propices à leurs activités, un système qualité effectif et un système d'achat de médicaments contrôlé par des inspections chez les fournisseurs.

Les préparations magistrales effectuées doivent être approuvées par les autorités de santé de la province de localisation des institutions médicales. La fabrication de ces préparations sans le permis d'institution médicale est interdite et fait l'objet d'une sanction pénale. Ces préparations ne peuvent être commercialisées sur le marché.

3.7. Gestion post-autorisation de mise sur le marché des produits pharmaceutiques

Ce chapitre permet de compléter les responsabilités d'un MAH du chapitre 3. Il faut notamment relever le fait que le MAH doit mettre en place un plan de gestion du risque concernant la qualité (ce qui est en accord avec ICH Q9), la sécurité et l'efficacité du médicament. Le MAH devra également continuer à faire des études post-commercialisation consistant à observer et contrôler la sécurité, l'efficacité et la qualité du médicament. On remarque ici la volonté du gouvernement d'implémenter une façon de penser qui va dans le sens de la responsabilisation des acteurs dans le marché du médicament et essaye d'intégrer aux mœurs des entreprises la notion de risque chez les MAH.

Si le MAH se voit accorder une approbation conditionnelle d'une AMM, il devra fournir des éléments supplémentaires, à savoir des résultats d'études cliniques, attendus dans l'approbation dans le temps imparti par la NMPA. Si le titulaire de l'AMM n'est pas capable de compléter ces études, la NMPA supprimera le certificat d'enregistrement pharmaceutique.

Tous les changements effectués post-AMM doivent être classés suivant leurs risques et leurs impacts sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. Les changements importants devront être approuvés par le *State Council*. Les modifications des dossiers réglementaires d'AMM ont une classification différente suivant les régions ICH. Cependant, même si la forme diffère, le fond reste le même. Donc cela laisse présager un futur système similaire en Chine.

Tableau IX - Modification de l'AMM en post-commercialisation

États-Unis
Changement majeur : changement qui a le potentiel d'entrainer une modification importante sur le dosage, l'identité, la qualité, la pureté et la puissance du médicament, et donc sur la sécurité et l'efficacité du médicament. Pour les changements majeurs, il faudra une soumission réglementaire avec une approbation avant de distribuer les médicaments avec le changement. Ces changements sont également appelés « Supplément avec approbation préalable ». Il est possible que cette évaluation soit rapide si le titulaire de l'AMM demande une accélération due à des raisons de santé publique. **Changement modéré** : changement qui a un potentiel modéré d'entrainer une modification importante sur le dosage, l'identité, la qualité, la pureté et la puissance du médicament, et donc sur la sécurité et l'efficacité du médicament. Il existe 2 types de changements modérés : - Un changement modéré avec une soumission au moins 30 jours avant la distribution des médicaments avec le changement : Supplément avec changement implémenté dans 30 jours. - Un changement modéré nommé : Supplément avec changement implémenté. La FDA peut refuser un changement modéré. A ce moment-là, le fabricant doit cesser de distribuer le produit pharmaceutique avec le changement. **Changement mineur :** changement qui a de faible chance d'entrainer une modification importante sur le dosage, l'identité, la qualité, la pureté et la puissance du médicament, et donc sur la sécurité et l'efficacité du médicament. Le titulaire d'AMM doit déclarer ces changements dans un rapport annuel à la FDA. Pour classifier les changements, des recommandations sont publiées par la FDA (48).

Union européenne
Il existe trois catégories de modifications d'AMM en post-commercialisation en Europe. Ces modifications sont appelées Variations : **Variations Type IA** : Il s'agit d'une variation qui n'a qu'un impact minime, voire pas d'impact sur la qualité, l'efficacité et la sécurité d'un médicament. Il existe deux types de variation IA : les IAIN à notification immédiate (où le titulaire de l'AMM doit notifier les autorités de santé immédiatement après l'implémentation de la variation) et les IA « simples » où le titulaire a 12 mois pour notifier la variation auprès des autorités compétentes. **Variations Type IB** : Il s'agit d'une variation qui n'est ni une variation IA, ni une variation II. Les variations de type IB sont des variations dites « mineures » nécessitant une notification aux autorités de santé. Le titulaire de l'AMM doit attendre 30 jours une réponse pour être sûr que la variation est acceptée avant d'implémenter la variation. **Variations Type II** : est une variation qui pourrait avoir un impact majeur sur la qualité, l'efficacité et la sécurité d'un médicament (49). Certaines modifications de l'AMM ne peuvent être enregistrées en tant que variations et doivent être soumises sous forme « d'extension ». Les extensions sont décrites dans l'annexe I du règlement (CE) n° 1234/2008 (49). Ces modifications sont des modifications concernant la substance active, le dosage, la forme pharmaceutique ou la voie d'administration.
Japon
Il existe un système de classification des modifications de l'AMM. Si l'impact sur la qualité du produit est faible, alors il n'y a pas d'approbation spécifique. Si l'impact est modéré, c'est un changement mineur avec notification aux autorités de santé. La notification doit être faite dans les 30 jours après l'implémentation du changement. Si l'impact sur la qualité est important, alors le changement s'intitulera « Partial Change Application ». Il faudra dans ce cas-là une approbation avant l'implémentation de la modification de l'AMM (49).
Chine
Sujet en cours de travail par la NMPA.

Concernant la pharmacovigilance, le MAH doit suivre les effets secondaires de son médicament, d'analyser les cas, d'organiser un système de surveillance et de faire remonter tous les cas suspects à l'autorité de santé. Il doit aussi pouvoir organiser des rappels de lots de ses produits pharmaceutiques et arrêter leur fabrication si besoin. Encore une fois, ce chapitre confirme la volonté du *State Council* de mettre en place un système de pharmacovigilance solide et efficace.

3.8. Prix et publicité des médicaments

Aucune nouveauté n'est implémentée dans ce chapitre. Le prix des médicaments est fixé par le *State Council*. Celui-ci doit également veiller à ce que les laboratoires pharmaceutiques respectent les prix fixés. Les principes pour la fixation des prix sont la justesse, un prix raisonnable, l'honnêteté, l'intégrité et l'accord entre la qualité et le prix. La fixation des prix est un sujet challengeant pour les entreprises voulant intégrer le marché chinois.

Fin 2019, certains laboratoires pharmaceutiques ont dû baisser leur prix de 50% sur certains de leurs médicaments pour obtenir des contrats de vente avec des hôpitaux chinois. 70 nouveaux médicaments ont été ajoutés à la liste des médicaments remboursés en 2019. Cela signifie que les prix de ces 70 médicaments ont été négocié et revus à la baisse. Quand ces médicaments rentrent dans cette liste, toute la population couverte par l'assurance maladie dite « basique » y a accès (50).
Concernant les publicités, elles doivent toutes être validées par les autorités de santé avant leur diffusion.

3.9. Réserve pharmaceutique et approvisionnement

Dans ce chapitre, il est question de la réserve nationale de médicaments. Le *State Council* met en place un système de réserve pharmaceutique. Ainsi, en cas d'épidémie, de désastres naturels ou autres incident sanitaire d'ampleur majeure, une réserve est d'ores et déjà accessible en vue d'un déploiement urgent et massif de médicaments. De plus, la NMPA se donne le droit d'accepter une importation exceptionnelle et encadrée d'un médicament non

approuvé sur le sol chinois en cas de pénurie d'un autre médicament. Cette importation exceptionnelle de médicaments non autorisés sur le territoire est une nouveauté.

Tableau X - Importation et utilisation de médicaments en situation d'urgence sanitaire

États-Unis
Un système similaire de gestion de médicaments pour une situation urgente est décrit dans la partie 312 du code des réglementations fédérales. Cependant, cette description vaut pour une exportation vers un autre pays et non pas une importation et utilisation d'un médicament aux États-Unis (40).
Union européenne
Concernant l'importation de médicaments non autorisés et leurs utilisations, les recherches effectuées n'ont pas permis de mettre à jour des textes réglementaires décrivant une quelconque procédure relative à l'importation de médicaments non autorisés sur le marché européen en cas de crise sanitaire. Toutefois, il existe un plan de gestion de crise sanitaire décrit sur le site en ligne de l'EMA. Par exemple, le médicament pourra passer via une procédure d'approbation accélérée avant son utilisation (51). De plus, suite à la COVID-19, il a été proposé de pérenniser une réserve européenne de médicaments pour aider un état membre dans le besoin d'un médicament qui est en pénurie dans son pays.
Japon
Les recherches réalisées n'ont malheureusement pas permis de trouver un quelconque système d'autorisation d'utilisation de médicaments sur le territoire japonais, bien qu'il soit probable qu'une telle procédure existe en pratique.
Chine
Une importation exceptionnelle et encadrée d'un médicament non approuvé est autorisée.

Il convient d'observer que cette nouveauté en Chine est une spécificité qui ne se retrouve pas vraiment dans les systèmes des autres régions analysées. Cela est peut-être dû au fait qu'il y a moins de médicaments innovants approuvés sur le territoire chinois (52).

Ainsi, en Chine, une liste de médicaments essentiels a été dressée par la *Healthcare Law* et lesdits médicaments ont été stockés en quantité suffisante. Cette liste est entrée en vigueur en même temps que la loi, à savoir le 1er juin 2020.

Quand un MAH prend la décision d'arrêter de fabriquer un médicament qui est déjà considéré en pénurie, les autorités doivent en être informées afin que des mesures soient adoptées par le *State Council* en vue d'y remédier. La fabrication de médicament en pénurie est encouragée par le gouvernement, notamment, comme nous l'avons vu, au travers de procédures d'AMM. En plus de cela, l'État met en place une revue prioritaire pour les médicaments en pénurie qui sont urgents à fournir sur le marché chinois, ainsi que pour les nouveaux médicaments concernant la prévention et le traitement de maladies rares et infectieuses. De nouveau, il faut relever la volonté du *State Council* à encourager la fabrication et l'approvisionnement de médicaments innovants.

3.10. Supervision et administration

Dans cette partie, il est question de l'introduction, par le *State Council*, d'une nouvelle définition des médicaments contrefaits et des médicaments de qualité inférieure.

Ainsi, plusieurs situations permettent d'établir qu'un médicament est contrefait :

- La présence d'un ingrédient, dans le médicament, qui n'est pas conforme aux standards chinois ;
- Un produit non-médicamenteux se faisant passer pour un médicament ;
- Un médicament se faisant passer pour un médicament d'une autre classe thérapeutique ;
- Un médicament détérioré, c'est-à-dire dont les qualités essentielles sont altérées pour des raisons diverses ;
- La présence d'une indication d'utilisation décrite pour le médicament qui n'est pas inscrite dans l'autorisation de mise sur le marché.

De la même manière, est qualifié de médicament de qualité inférieure :

- Le médicament dont la composition n'est pas conforme aux requis nationaux chinois ;

- Le médicament contaminé (par un agent extérieur comme un excipient ou un pathogène) ;
- Le médicament ayant une date de péremption dépassée, altérée ou ne mentionnant aucune date de péremption ;
- Le médicament pour lequel le numéro de lot n'est pas mentionné ou est altéré ;
- Le médicament contenant des conservateurs ou excipients non autorisés par la législation chinoise.

Tableau XI - Définition d'un médicament contrefait

Régions	Définition d'un médicament contrefait
États-Unis	« *Un médicament contrefait est un médicament faux. Celui-ci peut être contaminé, ou contenir le mauvais, voire ne pas contenir de substance active. La substance active pourrait être au mauvais dosage. Ces médicaments sont illégaux* » (53).
Union européenne	« *Un médicament contrefait est un médicament fabriqué par une autre entité que le fabricant officiel et déclaré aux autorités de santé européennes qui copie ou imite le médicament d'origine sans droit. Les médicaments contrefaits sont une infraction aux lois de la propriété intellectuelle.* » De plus, l'Union européenne émet une distinction entre un médicament falsifié et contrefait : « *Un médicament falsifié est un faux médicament qui est fabriqué pour imiter un médicament autorisé* » (54).
Japon	Aucune définition n'existe dans la réglementation japonaise sur le sujet. Il existe effectivement des documents et des guides explicitant le problème des médicaments contrefaits, mais aucune définition officielle n'est décrite.

Les médicaments contrefaits sont un problème particulier à la Chine. Entre 2014 et 2016, la Chine se situait en 2ème position derrière l'Inde dans la production de médicaments contrefaits et leur distribution (55).

La fabrication ou l'importation de médicaments non autorisés est interdite. L'usage de substance active et de matériels de conditionnement non approuvés par les autorités de santé sont également interdits. Ces délits sont punis par le gouvernement chinois par des amendes entre autres.

Lorsqu'un problème de sécurité est suspecté auprès d'une entreprise, en raison de plaintes par exemple, les autorités de santé peuvent ouvrir une enquête puis, une fois les preuves réunies, adopter certaines mesures. Par exemple, il peut s'agir de programmer une réunion avec le laboratoire pharmaceutique, lancer une alerte, ordonner au laboratoire pharmaceutique de corriger le problème dans un délai défini, suspendre, voire l'interdire, la fabrication et la vente, ainsi que restreindre l'utilisation et l'importation des produits fautifs. Des inspections peuvent aussi être menées sur des échantillons aléatoires du médicament en cause.

S'il est avéré que certains médicaments ou matériaux utilisés peuvent représenter un danger pour les patients, les autorités de santé peuvent les confisquer. À la suite d'une alerte, une décision sera prise dans un délai de 7 jours. De plus, si une inspection est commanditée, elle devra alors être menée dans les 15 jours suivant cette décision. Si un tiers est en désaccord avec le compte-rendu d'inspection, il peut adresser une réclamation auprès de l'autorité de santé ayant demandé ladite inspection. Dans cette situation, l'inspection doit être revue dans un délai de 7 jours.

Plusieurs éléments sont pris en considération lors de l'inspection menée par l'autorité de santé. On peut notamment relever la conformité de l'entreprise pharmaceutique avec les normes en matière de management de la qualité d'un site de fabrication, sa gestion de la qualité, ou encore la teneur des études non cliniques et des études cliniques sponsorisées par le MAH. L'équipe d'inspection sera composée d'inspecteurs spécialisés du domaine pharmaceutique.

Une autorité de santé devra en aucun cas, au moyen d'inspection, d'approbation ou autres, empêcher l'établissement d'une entité étrangère, telle qu'un MAH ou un fabricant, dans une

province. Cette disposition vise à empêcher toute discrimination envers des entreprises étrangères et de la punir.

La DAL a introduit un nouveau système basé sur des crédits. En effet, un crédit de sécurité est mis en place pour tous les MAH et toutes les unités citées dans les chapitres précédents. Ce système permet de suivre et d'émettre au jour le jour les permis de fabrication par exemple grâce aux résultats des inspections, la supervision et la prise en charge des actes illégaux. Il permet d'attirer l'attention des autorités de contrôles envers des entités disposant de peu de crédits. À l'opposé, les entités ayant gagné beaucoup de crédits seront moins enclines à subir des contrôles fréquents.

Ce crédit est un mécanisme que l'on retrouve uniquement en Chine. Cela va dans le sens du crédit social mis en place par le gouvernement chinois à partir de 2014. Il est voulu que les citoyens chinois, mais également les entreprises, aient un crédit visant à montrer leur volonté de respecter les lois et leurs obligations qui en découlent. Auparavant, les entreprises étrangères n'étaient pas soumises à ce système de crédit, les entreprises chinoises étant les seules concernées. Cependant, ce fonctionnement pourrait changer dans les années à venir (surtout si les entreprises étrangères sont en partenariat avec des entreprises chinoises).

Une adresse mail et un numéro de téléphone appartenant aux autorités de santé sera mis à disposition afin de recevoir des plaintes. Ces autorités devront promptement répondre et procéder à une vérification des faits. Lorsque les faits vérifiés sont avérés, l'informateur peut se voir récompenser. Cela étant, aucune information n'est mise à disposition concernant les modalités de la récompense. Toutefois, on peut imaginer qu'il pourrait s'agir de crédits sociaux positifs attribués à l'informateur. Dans un souci de confidentialité, l'identité des informateurs demeure secrète. Si l'informant rapporte un fait contre son employeur, celui-ci ne devra en aucun cas le punir ou mettre fin à son contrat de travail. Ces mesures seront à observer dans leurs mises en pratique.

Par la suite, il est prévu que le *State Council* mette en place une plateforme d'annonce (par exemple, par le biais d'un site en ligne) unifié concernant la pharmacovigilance et les alertes de sécurité. Une telle plateforme pourrait également être un support en vue de publier les

résultats d'investigation. Toutes les informations publiées devront être vraies, vérifiées et accompagnées d'une explication adéquate rédigée par les autorités de santé.

Cet article prévoit également de nouvelles responsabilités pour le MAH. À titre d'exemple, il s'agit de préparer un plan d'urgence pour gérer un incident de sécurité lié aux médicaments. Tout incident non ou mal géré pourra résulter sur un rendez-vous entre la personne en charge de cela dans l'entité pharmaceutique et la PMDA.

Enfin, il doit aussi exister une séparation entre le personnel des autorités de santé et le personnel des entités pharmaceutiques pour éviter toute corruption. La corruption est un problème en Chine, et ce malgré les nouvelles lois adoptées par le gouvernement de Xi Jinping pour d'éradiquer celle-ci (56). En avril 2020, les réglementations sur le sujet ont été renforcées et les entreprises ne les respectant pas prennent le risque de perdre leur accès au marché chinois (57).

3.11. Responsabilité juridique

La violation des dispositions contenues dans la DAL est constitutive d'un crime. Ces crimes sont réprimés légalement et font l'objet de poursuites pénales pouvant, dans certains cas, résulter sur des peines d'emprisonnement.
Il convient de noter que le chapitre dédié à ces pénalités revoit toutes les sanctions à la hausse. L'ensemble des crimes et des sanctions y sont listés. Les pénalités vont de l'amende, à l'interdiction de l'activité mise en cause tout en passant par l'interdiction d'obtenir une autorisation de mise sur le marché en Chine. La responsabilité des autorités de santé peut également être engagée s'il est prouvé une corruption, une défaillance ou des erreurs d'appréciation dans leurs investigations.

On peut voir ici qu'il y a une volonté de contrôler et de punir plus sévèrement les acteurs qui ne respecteraient pas les lois chinoises. Encore une fois, le parallèle peut être fait aux différents scandales sanitaires qui ont secoué le pays ces dernières années.

3.12. Dispositions complémentaires et observations sur la DAL

Ce chapitre ne dévoile que la date exacte de l'application, qui est le 1er décembre 2019, de cette loi et ne donne pas plus d'informations sur celle-ci.

On peut remarquer qu'aucunes nouvelles réglementations concernant les brevets et la protection de la propriété intellectuelle n'ont été intégrées dans la DAL. De telles règlementations seront certainement adoptées prochainement.

Finalement, il faut relever qu'il n'y a pas eu seulement des nouvelles obligations dans la DAL. En effet, certaines anciennes dispositions ont été supprimées. Par exemple, l'obligation pour une entreprise pharmaceutique d'être en possession un certificat BPF ou bien un certificat de bonne pratique de distribution en amont du début de ses activités a été supprimée. Pour remplacer cela, nous retrouverons des formes plus strictes de supervision comme les inspections.

4. Autres réglementations

Comme nous avons pu le voir précédemment, la DAL établit les grands principes de la réglementation chinoise. Certains fondements de la règlementation pharmaceutique chinoise ont été revus et établis. Cette révision de la législation nous permet d'entrevoir vers quelle direction se dirige les autorités chinoises. Parmi les grands axes, on retrouve notamment la recherche et l'innovation, le soin des maladies rares, une meilleure efficacité des procédures réglementaires et l'harmonisation avec les requis internationaux. Par exemple, la nouveauté « titulaire d'AMM » permettra à des petites entreprises comme des start-ups, qui font de la recherche mais qui ne peuvent avoir d'usine de fabrication, d'être titulaire d'une AMM.

Malgré cela, ces grands principes ne rentrent pas dans les détails et permettent une trop grande interprétation de la réglementation. En effet, cette marge d'interprétation laissée à la discrétion des autorités chinoises est un élément pouvant être négatif pour les entreprises pharmaceutiques voulant s'établir en Chine mais également pour les entreprises locales. En effet, le durcissement des règles, combiné avec cette insécurité juridique découlant de la DAL, pourrait refroidir certains laboratoires pharmaceutiques.

De plus, un enjeu majeur repose dans la traduction de ces textes de loi. La DAL révisée n'est disponible actuellement qu'en chinois mais peut être traduite en interne dans une entreprise ou par des associations spécifiques. L'enjeu ici est d'être certain qu'une traduction ou qu'un terme utilisé dans le vocabulaire chinois a bien la même définition en anglais ou en français. Une telle remarque peut être également formulée concernant les textes réglementaires en anglais, en japonais et même en français. Avoir des personnes qualifiées dans la lecture, la traduction et l'interprétation de ces textes réglementaire est un réel atout pour une entreprise.

Les détails de la DAL seront explicités au fur et à mesure grâce à des réglementations publiés par le gouvernement chinois, mais également par la pratique de ses autorités et, le cas échéant, des éventuels jugements de tribunaux.

Certains textes réglementaires sont d'ores et déjà applicables :

- La *Drug Registration Regulation* (DRR) depuis le 1er juillet 2020 ;
- La *Drug Production Regulation* (DPR) depuis le 1er juillet 2020 ;
- La *Drug Distribution Regulation* (DDR) qui n'est pas un texte révisé donc déjà applicable depuis quelques années. Une annonce officielle a été faite par la NMPA expliquant que cette réglementation resterait la même et ne changerait pas.

D'autres réglementations doivent voir le jour dans les mois et les années qui arrivent pour appuyer la DAL et définir un cadre plus clair pour les entreprises pharmaceutiques. Nous pouvons également observer que la NMPA a mis à jour ses bonnes pratiques cliniques et a modifié l'appendice des BPF sur les produits biologiques (58).

4.1. Drug Registration Regulation

La DRR (59) est une réglementation révisée applicable depuis juillet 2020, sous le numéro de décret n°27. Elle permet d'appuyer la volonté d'accès à l'innovation, les étapes importantes pour un médicament en développement et pour les entreprises pharmaceutiques qui souhaiteraient obtenir un certificat d'enregistrement pharmaceutique.

Elle émet une nouvelle classification des médicaments également :

- Petites molécules ;
- Produits biologiques ;
- Médecine traditionnelle chinoise.

En fonction de ces catégories, les exigences attendues dans le contenu des dossiers réglementaires sera différent. Les dossiers réglementaires pour essais cliniques sont également touchés par cette version révisée de la DRR.

La DRR complète également les obligations et rôles d'un MAH en Chine. Nous avons donc la confirmation qu'un MAH étranger devra désigner une entité chinoise pour appliquer les réglementations chinoises. De plus, il est décrit que non seulement le fabricant devra obtenir une licence de fabrication, mais le MAH devra lui aussi en obtenir une spécifique à son activité.

Un détail qui n'est pas explicité dans la DRR est la localisation des sites de fabrication pour un MAH chinois ou étranger. À l'heure actuelle, un MAH chinois doit avoir un site de fabrication en Chine, tandis qu'un MAH étranger doit avoir un site de fabrication étranger.

Concernant la R&D, cette réglementation permet de rapprocher les requis chinois avec ceux promulgués par ICH. Le fonctionnement réglementaire des essais cliniques est très clairement repensé. Le sponsor doit veiller au respect de ses obligations envers les autorités de santé. Il doit présenter des rapports annuels concernant le développement de son candidat médicament, ainsi que la mise en place d'éventuelles modifications au protocole d'essai clinique. La DRR ouvre la possibilité d'un transfert de responsabilité d'un essai clinique à un autre sponsor.

Comme nous l'avons déjà vu, la revue prioritaire est citée et introduite dans la DAL. La DRR confirme et explicite ces différentes procédures en faveur d'une accélération de revu de dossier ou d'accès au marché pour un médicament. Concernant la dénomination *Breakthrough Therapy* et la procédure d'approbation conditionnelle, elles doivent être demandées pendant les phases d'essai clinique. En revanche, la revue prioritaire peut être demandée pendant l'évaluation du dossier d'AMM.

Tableau XII - Les procédures d'accès rapide au marché en Chine

Breakthrough Therapy
Pour des thérapies innovantes ou des médicaments dits « améliorés » (cf. les catégories réglementaires de médicaments en Chine) qui sont utilisés en prévention ou pour traiter des pathologies qui mettent en danger la vie d'un patient et/ou affectent leur qualité de vie et pour lesquelles il n'y a pas de traitements existants.
Approbation conditionnelle
Ce programme est ouvert plusieurs types de produits : - Les candidats médicaments pour des maladies menaçant la vie et qui ont des résultats positifs concernant leur efficacité lors des essais cliniques ; - Les médicaments urgemment attendus pour une question de santé publique et qui ont des résultats d'essais cliniques positifs ; - Les vaccins attendus urgemment pour un besoin médical dont les bénéfices surpassent les risques pour les patients. Dans le cadre de ce programme, les MAH auront des obligations en post-commercialisation.
Revue prioritaire
En Chine, la revue prioritaire est divisée en plusieurs catégories : - Le besoin d'un médicament répondant à une urgence sanitaire, à une maladie orpheline ou à une infection sérieuse ; - Les indications pédiatriques avec des dosages pour la population pédiatrique ; - Les vaccins requis urgemment et innovants ; - Les médicaments ayant l'appellation « *Breakthrough therapy* » et les médicaments ayant obtenu une approbation conditionnelle.
Programme spécial d'approbation
Ce programme est applicable lors de situation d'urgence sanitaire et de problèmes de santé publique. Dans ces cas, la NMPA peut autoriser des médicaments dans ce type de situation. Concernant le vaccin de la COVID-19, ce type de programme pourrait être utilisé.

Cette DRR permet encore une fois de confirmer la volonté de la Chine de se rapprocher des réglementations internationales, d'encourager l'innovation et d'avoir un meilleur accès aux

traitements pour le peuple chinois. Ces nouveautés sont intéressantes d'un point de vue stratégique et d'accès au marché pour les industries pharmaceutiques.

4.2. Distribution de médicaments, *Drug Manufacturing Regulation* et *Healthcare Law*

En complément de la *Drug Registration Regulation*, la NMPA a adopté la *Drug Manufacturing Regulation* qui est le décret n°28 publié par la SAMR. Celle-ci permet d'obtenir plus d'informations concernant les licences de fabrication obligatoires, mais également les requis nécessaires pour les sites de fabrication. Elle complète les responsabilités d'un MAH concernant les activités de fabrication, tout en apportant des précisions concernant les inspections effectuées par les services de la NMPA.
Un point important et décrit dans cette réglementation concerne les licences obligatoires de fabrication. Comme nous l'avons précédemment vu, même si un MAH ne procède pas lui-même à la fabrication, il devra quand même obtenir une de ces licences. Elles seront classifiées avec des lettres manuscrites comme A pour un MAH qui réalise lui-même son activité de fabrication, B pour un MAH qui la sous-traite, etc.

Les réglementations concernant la distribution de médicaments en Chine n'ont pas de version révisée. Il a été décidé que les dernières versions ne seraient pas modifiées (60).

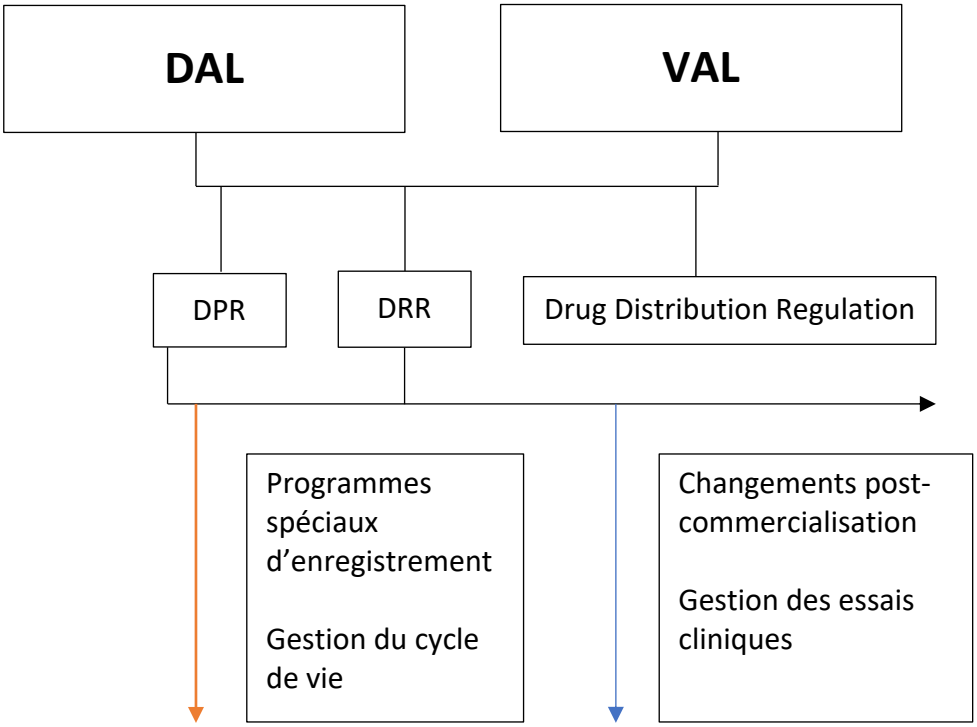
D'autres réglementations viendront au fur et à mesure compléter les prescriptions et systèmes mis en place par la DAL. À titre d'exemple, on peut imaginer que de nouveaux textes apparaitront sûrement en matière de produits biologiques ou de brevets pour ce qui est de la propriété intellectuelle.

Une loi concernant les soins de santé intitulée *Healthcare Law* est également applicable depuis le 1er juin 2020. Cette loi concerne indirectement les médicaments. Elle permet d'affirmer de nouveau les promesses faites par le programme *Healthy China 2030*. Pour la première fois dans l'histoire de la réglementation de santé en Chine, l'accès au soin a été promulgué en tant que droit du citoyen. Il faut préciser que l'accès au soin intègre également

la notion d'accès à des médicaments, entre autres, innovants, traitant des pathologies rares et/ou pédiatriques. Concernant le cycle de vie des médicaments, il est indiqué que le MAH doit porter son attention sur les médicaments durant toutes les étapes de leur élaboration et de leur développement, ainsi qu'à la suite de leur commercialisation.

Cette loi réitère aussi la volonté d'innovation dans la recherche dans plusieurs de ses articles. Enfin, on retrouve la notion de médicaments essentiels, dont une liste sera publiée par le *State Council*.

Figure 7 - Organisation des réglementations et quelques nouveautés



5. La Chine : Acteur mondial dans le domaine de la santé

Afin de mieux appréhender le marché chinois des médicaments, il faut déjà se souvenir du nombre d'habitants chinois qui est d'1 milliard 400 millions habitants dont nous avions discuté au début ce travail. Une telle densité de population signifie que les besoins en soins médicaux sont très importants. En suivant cette idée, la Chine est une véritable mine d'opportunités pour les laboratoires pharmaceutiques du monde entier. D'ailleurs, on remarque que les 20 plus gros laboratoires pharmaceutiques mondiaux possèdent des sites de fabrication et de R&D en Chine (61).

Cependant, ce n'est pas pour autant que le marché chinois représente une grande partie des revenus des multinationales (de manière générale moins de 10% du revenu global annuel). Par exemple, lorsqu'on observe les chiffres réalisés en Chine par certains laboratoires pharmaceutiques ou leur position sur ce marché, on réalise rapidement que ceux-ci ne sont pas ce qu'on pourrait imaginer avec cette densité de population. Malgré cela, nous pouvons observer une tendance à l'augmentation des ventes en Chine suite à toutes les réformes réglementaires qui sont mises en vente et au changement de stratégie des industries pharmaceutiques.

Tableau XIII - La Chine et les industries pharmaceutiques

Laboratoire pharmaceutique	Information sur le marché chinois
Pfizer	9% du revenu global en 2019 (62).
Novartis	Ventes qui ont augmentées de 19% en 2019 en comparaison à 2018 (63).
Sanofi	7,5% du revenu global en 2019 (64).

Il est présagé que l'Asie remplacera l'Europe comme second marché mondial du médicament d'ici 2025 dû aux changements d'habitudes des populations, à l'évolution de la législation en matière pharmaceutique et à l'augmentation des dépenses de santé (65).

Avant les années 2000, la Chine présentait une volonté d'autosuffisance. Cette volonté politique a permis de développer les sites de production industrielle de médicaments sur son territoire. Ainsi, jusqu'à quelques dizaines d'années, tout le système de production différait beaucoup des pays développés et les requis réglementaires étaient façonnés pour un marché local.

Durant ces vingt dernières années, la Chine a connu un développement économique très rapide. Elle a réussi à devenir le premier producteur et exportateur de substance active en volume dans le monde grâce à une fabrication à des coûts faibles par rapport aux pays développés.

À l'inverse de l'Inde et de sa production de génériques, les laboratoires pharmaceutiques chinois (fabriquant des produits finis) ne sont pas encore bien intégrés dans les marchés mondiaux comme aux États-Unis. Cela peut en partie s'expliquer par la barrière de la langue. Par exemple, une telle barrière peut poser problèmes lors de la rédaction des *Drug Master File*. Les réformes concernant les réglementations des médicaments, le système de santé chinois, l'organisation des enregistrements, la flexibilité des essais cliniques et surtout les mesures qui seront prises concernant la propriété intellectuelle sont plusieurs facteurs qui permettront une meilleure intégration des laboratoires pharmaceutiques chinois dans les marchés mondiaux et une ouverture du marché chinois aux multinationales. Il convient donc d'observer que ces changements devraient être bénéfiques tant pour la Chine que pour les acteurs étrangers.

Concernant l'exportation faite par la Chine de matières premières, nous avons pu voir que le monde entier s'est posé la question de la délocalisation de la production de principes actifs en Chine lors de la pandémie de la COVID-19. Il est fort probable que les laboratoires pharmaceutiques ne réalisent plus l'entièreté de leur fabrication en Chine ou ne s'approvisionnent plus en totalité en matières premières provenant de la Chine. Par exemple, l'Union européenne mène actuellement des réflexions en vue de relocaliser en Europe certains secteurs stratégiques, dont celui des médicaments.

Des pays voisins de la Chine pourraient en bénéficier comme le Vietnam, la Malaisie ou les Philippines. Néanmoins, peu de pays, voire aucun, ne rivalisent avec l'efficacité, la disponibilité des locaux et les connaissances des personnes travaillant sur les sites de fabrication de la Chine. De plus, la Chine offre une structure de chaine de distribution et d'approvisionnement perfectionnée qui a été construite et mise en place pour répondre à des besoins internationaux (66). Par ailleurs, l'économie de la Chine et les sites de fabrication de tous les secteurs commencent à reprendre leur rythme d'antan en Chine. Il est prédit qu'en 2020, le pays serait le seul membre du G20 à disposer d'une croissance positive. Cela démontre la puissance économique de la Chine et son rôle central dans l'économie mondiale (67).

Concernant les médicaments biologiques, le Gouvernement chinois y voit une véritable opportunité pour la recherche. Surtout dans les pathologies comme le cancer car celles-ci sont en augmentation en Chine. Le Gouvernement chinois l'a bien compris et investit dans le marché local de la biopharma. Grâce aux réformes réglementaires dont nous avons discuté, les médicaments biologiques innovants bénéficient maintenant d'un accès plus simple au marché chinois. Nous allons commencer à voir que la Chine sera, stratégiquement, placée dans la première vague de demandes d'enregistrement pour un nouveau médicament. Cela permettra à la Chine d'évoluer d'un statut de pays ayant des génériques et des « vieux » médicaments à un pays accueillant des médicaments innovants, ce qui ne fera qu'appuyer sa place mondiale (68).

Un autre point est l'importance du digital dans l'industrie pharmaceutique. Nous pouvons voir que des laboratoires tels que Sanofi (69), Pfizer (70), ou encore Novartis (71) mettent en place des stratégies de digitalisation. Concernant la Chine, des sociétés de technologies comme Alibaba ont exprimé leur volonté d'investir dans la santé. On peut observer leur association avec le laboratoire pharmaceutique Merck sur des projets comme des systèmes de traçabilités et des applications de santé. Encore une fois, les industries locales chinoises ne naviguent pas à contre sens des tendances mondiales.

Le plan *Made in China 2025* traduit par "Fait en Chine 2025" a été dévoilé en 2015 et permet de promouvoir la fabrication chinoise en intégrant l'innovation, les marques chinoises, la

fabrication dite verte, tout en mettant en avant certains secteurs comme les médicaments biologiques et les nouvelles technologies. Il est prévu un changement de stratégie passant d'une stratégie tournée vers l'exportation à une stratégie orientée vers la recherche et l'innovation. Ce plan vise à valoriser la fabrication chinoise dans les différents secteurs industriels. Il permet aussi de mettre l'accent sur les thérapies biologiques, ce qui va dans le sens de ce que nous avons décrit précédemment.

Plusieurs challenges vont prochainement apparaitre pour les industries pharmaceutiques :

- L'apport de personnels qualifiés pour les activités en Chine, que ce soit par le biais de recrutements directement sur le sol chinois de nouveaux diplômés ou par l'expatriation de spécialistes.
- Les négociations autour des prix des médicaments en Chine. Avec l'augmentation des dépenses de santé, le Gouvernement chinois met une plus forte pression sur les prix des médicaments, surtout pour ce qui est des médicaments innovants pour avoir les prix les plus bas possibles.
- La mise sur le marché des futurs médicaments dans ce contexte règlementaires changeant et qui reste encore à préciser dans le futur, comme indiqué précédemment dans ce travail.

Le marché chinois, avec ses challenges, se démarque également en montrant encore une fois les opportunités qu'il permet en termes de R&D, de stratégie réglementaire et de négociation de prix. La Chine représente non seulement un marché attractif, mais également un hub R&D.

De plus, les nouvelles directives concernant le la propriété intellectuelle promulguées par le *People's Congress*, même si elles ne permettent pas d'avoir beaucoup de détails à ce stade, pourront rassurer les derniers laboratoires frileux d'accéder au marché chinois (72).

Conclusion

Au cours de ce travail, nous avons pu énumérer et analyser les nouveautés de la législation pharmaceutique chinoise au travers de la réforme découlant de la *Drug Administration Law*. Dans cette optique, les différentes mesures mises en place ont été regardées en comparaison avec celles en vigueur dans les zones de l'*International Council of Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Us*. Le fait que ces nouveautés soient déjà implémentées dans ses régions montre la volonté du Gouvernement chinois de s'harmoniser avec les critères internationaux en vue d'ouvrir et d'adapter son marché. De plus, nous commençons à percevoir des compléments d'informations sur certaines mesures adoptées dans le cadre de la *Drug Administration Law*. Ces éléments nous permettent d'établir le constat selon lequel le marché des médicaments chinois s'ouvre de plus en plus au monde extérieur.

En parallèle, grâce aux différents plans mis en place par le Gouvernement chinois, nous pouvons clairement observer la volonté de la Chine d'être une force d'innovation dans tous les secteurs de son économie et pas seulement celui de la pharmacie. Tous les indicateurs vont en ce sens. Les maitres mots des mesures mises en place sont donc l'innovation, la qualité et la sécurité. Nous avons donc pu observer une volonté politique afin d'appuyer la force R&D de la Chine avec la construction d'un véritable hub R&D doté de spécialistes locaux et étrangers dans le pays. L'utilisation du portefeuille de la médecine traditionnelle chinoise comme certaines plantes par des grands laboratoires pharmaceutiques présage l'ouverture de nouvelles pistes de recherche dans les futures années.

Le pouvoir et la place du marché chinois ne sont plus discutables. En raison de l'augmentation de son nombre d'habitants et de l'incidence des maladies non-transmissibles, la Chine verra ses besoins en médicaments décupler. Même si son Gouvernement met une certaine pression sur les grands laboratoires pharmaceutiques pour diminuer les prix des médicaments dans le but de fournir un accès aux médicaments à sa population, la Chine demeure un marché qui reste très attractifs pour lesdits laboratoires.

Malgré la crise sanitaire liée à la COVID-19, la Chine n'a pas perdu sa réputation de grand exportateur de substance active. En dépit du fait que certains laboratoires pharmaceutiques ne réaliseront certainement plus exclusivement toute leur fabrication en Chine, peu de pays rivalisent avec l'efficacité, les coûts de production, la chaine de distribution portuaire et aéronautique, les locaux de fabrication et les connaissances de la main d'œuvre chinois.

En outre, la Chine est, et restera un acteur fort de l'économie mondiale au cœur de l'actualité du monde pharmaceutique. Par sa puissance économique et sa force d'adaptation, il s'agit d'un pays qui ne cesse de se projeter vers l'avenir tout en surprenant le globe.

Le Doyen de l'UFR de Pharmacie	Le Président du Jury,
Brigitte VENNAT	Jean-Michel Cardot

Références bibliographiques

1. GDP (current US$) [Internet]. Data. [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.MKTP.CD?end=2019&start=1960&view=chart

2. Healthy China 2030 (from vision to action) [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 6 mai 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/healthpromotion/conferences/9gchp/healthy-china/en/

3. Wang L, Wang Z, Ma Q, Fang G, Yang J. The development and reform of public health in China from 1949 to 2019. Glob Health. 2 juill 2019;15(1):45.

4. Mossialos E, Ge Y, Hu J, Liejun W. Pharmaceutical policy in China: challenges and opportunities for reform. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe; 2016. 212 p.

5. Ribassin-Majed L, Hill C. Trends in tobacco-attributable mortality in France. Eur J Public Health. 9 mai 2015;25(5):824-8.

6. Li T, Zhang Y, Wang J, Xu D, Yin Z, Chen H, et al. All-cause mortality risk associated with long-term exposure to ambient PM2·5 in China: a cohort study. Lancet Public Health. 1 oct 2018;3(10):e470-7.

7. Deepening Healthcare Reform in China [Internet]. World Bank. [cité 13 mai 2020]. Disponible sur: https://www.worldbank.org/en/news/infographic/2016/07/22/deepening-healthcare-reform-in-china

8. Tan X, Liu X, Shao H. Healthy China 2030: A Vision for Health Care. Value Health Reg Issues. 1 mai 2017;12:112-4.

9. Lu MQ. Approaching China's Pharmaceutical Market: A Fundamental Guide to Clinical Drug Development. Springer; 2015. 657 p.

10. National Medical Products Administration [Internet]. [cité 14 mai 2020]. Disponible sur: http://subsites.chinadaily.com.cn/nmpa/index.html

11. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cité 14 mai 2020]. Disponible sur: https://www.ich.org/page/members-observers

12. Opinion on Reform of the Drug and Medical Device Approval System (Document No. 44) [Internet]. [cité 4 août 2020]. Disponible sur: http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content_10101.htm

13. Baruah M. China and the evolving regulatory landscape. Eur Pharm Rev. août 2019;24(4):6-11.

14. The 2018 Drug Review Annual Report released [Internet]. NMPA. [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: http://english.nmpa.gov.cn/2019-07/06/c_388356.htm

15. Newly Revised Drug Administration Law Adopted After Deliberation —To Comprehensively Implement the Four Strictest Requirements and Effectively Protect Drug Safety for the Public [Internet]. NMPA. [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: http://english.nmpa.gov.cn/2019-08/26/c_411183.htm

16. Clinical Research Regulation For China [Internet]. ClinRegs. [cité 23 mai 2020]. Disponible sur: https://clinregs.niaid.nih.gov/country/china#scope_of_assessment

17. Standing Committee of the National People's Congress. Pharmaceutical Administration Law of the People's Republic of China (2019 Revision). Presidential Decree No. 31 août 26, 2019 p. 20.

18. Lancet T. Vaccine scandal and confidence crisis in China. The Lancet. 4 août 2018;392(10145):360.

19. Fast Track [Internet]. FDA. 11 mars 2018 [cité 22 juill 2020]; Disponible sur: https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/fast-track

20. Priority Review [Internet]. FDA. 11 mars 2018 [cité 22 juill 2020]; Disponible sur: https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/priority-review

21. Designating an Orphan Product: Drugs and Biological Products [Internet]. FDA. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: https://www.fda.gov/industry/developing-products-rare-diseases-conditions/designating-orphan-product-drugs-and-biological-products

22. Breakthrough Therapy [Internet]. FDA. 11 mars 2018 [cité 22 juill 2020]; Disponible sur: https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/breakthrough-therapy

23. Reviews [Internet]. PMDA [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/0001.html

24. Ministry of Health, Labour and Welfare: Pharmaceuticals and Medical Devices [Internet]. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: https://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/pharmaceuticals/orphan_drug.html

25. Strategy of SAKIGAKE [Internet]. MHLW. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: https://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/pharmaceuticals/140729-01.html

26. Accelerated assessment [Internet]. EMA. 2018 [cité 22 juill 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment

27. Orphan designation: Overview [Internet]. EMA. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview

28. PRIME: priority medicines [Internet]. EMA [cité 22 juill 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines

29. Investigational New Drug Applications Prepared and Submitted by Sponsor-Investigators [Internet]. FDA. Disponible sur: https://www.fda.gov/files/drugs/published/Investigational-New-Drug-Applications-Prepared-and-Submitted-by-Sponsor-Investigators.pdf

30. Règlement (UE) n ° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE.

31. YUASA, Sueyoshi H-T, Nishikawa Y. Clinical trials in Japan | Lexology [Internet]. [cité 9 juin 2020]. Disponible sur: https://www.lexology.com/library/detail.aspx?g=da567e4d-0506-4402-975c-f89527171e51

32. Wei Z. Chinese pharmacopoeia and progress in the compilation of chinese pharmacopoeia 2020. :26.

33. Provisions for Drug Registration [Internet]. China Daily. [cité 3 juill 2020]. Disponible sur: http://subsites.chinadaily.com.cn/nmpa/2019-07/25/c_390595.htm

34. Eligibility Criteria for Expanded Conditional Approval of New Animal Drugs [Internet]. FDA.2019. Disponible sur: https://www.fda.gov/media/130706/download

35. Braun M. Text - S.3133 - 116th Congress (2019-2020): Conditional Approval Act [Internet]. 2019 [cité 23 août 2020]. Disponible sur: https://www.congress.gov/bill/116th-congress/senate-bill/3133/text

36. Conditional marketing authorisation [Internet]. EMA. [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-autorisation

37. Act on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products Including Pharmaceuticals and Medical Devices du Ministère du travail et de la santé (MHLW) japonais du 10 Août 1960.

38. Regulatory Update from MHLW/PMDA [Internet] PMDA. 2017. Disponible sur: https://www.pmda.go.jp/files/000221880.pdf

39. Conditional marketing authorisation report ten years experience [Internet]. [cité 23 août 2020] EMA. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/conditional-marketing-authorisation-report-ten-years-experience-european-medicines-agency_en.pdf

40. CFR - Code of Federal Regulations Title 21 [Internet]. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=3.2

41. Marketing authorisation holder [Internet]. European Medicines Agency. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/glossary/marketing-authorisation-holder

42. Directive 2001/83/ce du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

43. Report - Drug Approval System of Japan [Internet]. Apec. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: http://www.nifds.go.kr/apec/article/view.do?articleKey=2973&searchTitleFlag=1&boardKey=16&menuKey=73&currentPageNo=1

44. NMPA Released Five Informatization Standards Including the Basic Data Set for Traceability of Drug Marketing Authorization Holders and Manufacturers [Internet]. NMPA. [cité 2 août 2020]. Disponible sur: http://english.nmpa.gov.cn/2020-03/11/c_470752.htm

45. Buying Prescription Medicines Online - A Consumer Safety Guide [Internet]. FDA. Disponible sur: https://www.fda.gov/files/drugs/published/Buying-Prescription-Medicines-Online---A-Consumer-Safety-Guide-pdf-version.pdf

46. Buying medicines online [Internet]. EMA. 2018 [cité 8 août 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/falsified-medicines/buying-medicines-online

47. Distribution and marketing of drugs in Japan: overview [Internet]. Practical Law. [cité 16 août 2020]. Disponible sur: http://uk.practicallaw.thomsonreuters.com/5-618-3562?transitionType=Default&contextData=(sc.Default)&firstPage=true&bhcp=1

48. Guidance for Industry Changes to an Approved NDA or ANDA [Internet]. FDA. 2004. Disponible sur: https://www.fda.gov/media/71846/download

49. Kishioka Y. Post-Approval CMC Changes in Japan: How We Envision the Future [Internet]. 2016. Disponible sur: https://www.pmda.go.jp/files/000215714.pdf

50. China cuts prices for 70 more drugs after talks with pharma firms [Internet]. South China Morning Post. 2019 [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: https://www.scmp.com/news/china/society/article/3041496/china-cuts-prices-70-more-drugs-after-talks-pharmaceutical-firms

51. European Medicines Agency [Internet]. [cité 14 juin 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en

52. Haninger K. New analysis shows that more medicines worldwide are available to U.S. patients [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: https://catalyst.phrma.org/new-analysis-shows-that-more-medicines-worldwide-are-available-to-u.s.-patients

53. Counterfeit Medicine [Internet]. FDA. 2019 [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: https://www.fda.gov/drugs/buying-using-medicine-safely/counterfeit-medicine

54. Falsified medicines: overview [Internet]. EMA. 2018 [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/falsified-medicines-overview

55. EUIPO, OECD. Trade in counterfeit pharmaceutical products. 2020.

56. China Corruption Report [Internet]. GAN Integrity. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: https://www.ganintegrity.com/portal/country-profiles/china-corruption-report/

57. Carlson E, Hwang H, He M, An P, Zhang H, Zhi A, et al. China Issues Draft Opinion on Anti-Bribery and Antitrust Requirements for Pharmaceutical Market Access [Internet]. ovington & Burling LLP; 2020. Disponible sur: https://www.cov.com/-/media/files/corporate/publications/2020/05/nhsa_draft_opinion_on_commercial_bribery_and_market_manipulation_in_pharma_202005.pdf

58. National medical products newsletter. 4e éd. 26 avr 2020; Disponible sur: http://regional.chinadaily.com.cn/pdf/nmpanewsletter202004.pdf

59. Drug Registration Regulation [Internet]. SAMR. Disponible sur: http://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202003/t20200330_313670.html?gs_ws=weixin_637211857861493973&from=timeline&isappinstalled=0

60. NMPA Issued the Announcement on Issues Pertaining to the Current Administration on Drug Distribution [Internet]. NMPA. [cité 22 sept 2020]. Disponible sur: http://english.nmpa.gov.cn/2020-04/03/c_488528.htm

61. Chen H, Damond J. Biopharma International Expansion to Asia and China [Internet]. Disponible sur: https://www.lek.com/sites/default/files/insights/pdf-attachments/Biopharma-International-Expansion-to-Asia-and-China_v2.pdf

62. 2019 Financial Report [Internet]. Pfizer. 2019. Disponible sur: https://s21.q4cdn.com/317678438/files/doc_financials/2018/ar/Pfizer-2019-Financial-Report.pdf

63. Annual Report 2019 [Internet]. Novartis. 2019. Disponible sur: https://www.novartis.com/sites/www.novartis.com/files/novartis-annual-report-2019.pdf

64. Annual report 2019 [Internet]. Sanofi. 2019. Disponible sur: https://www.sanofi.com/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Global/Sanofi-COM/Home/common/docs/investors/2020_03_23_Sanofi-Report-2019-20F-accessible.pdf

65. China chamber of commerce for import & export of medicines & health profucts [Internet]. 2016 [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: http://en.cccmhpie.org.cn/Web/Content.aspx?queryStr=w7x1X10x16x0X10x16o3w8w1u9v1u9u9vS9z8w7x08q7x15x15o3w8w1u9v1z8p0w7x08q7x15x15o3w8w1v7

66. Welle (www.dw.com) D. After coronavirus, don't write off China as world's factory | DW | 27.04.2020 [Internet]. DW.COM. [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: https://www.dw.com/en/after-coronavirus-dont-write-off-china-as-worlds-factory/a-53258107

67. China's recovery underlined as manufacturing, services remains positive [Internet]. South China Morning Post. 2020 [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: https://www.scmp.com/economy/china-economy/article/3103585/chinas-economic-recovery-underlined-manufacturing-services

68. Le Deu F, Tang S, Zhou G. Inside the China biopharma market [Internet]. McKinsey. [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: https://www.mckinsey.com/industries/pharmaceuticals-and-medical-products/our-insights/biopharma-in-china-insights-into-a-market-at-a-crossroads

69. L'industrie connectée au service du patient [Internet]. Sanofi. [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: https://www.sanofi.fr/actualites/nos-actualites/lindustrie-connectee

70. Enhancing Patient Care Through Digital Transformation [Internet]. Pfizer.[cité 29 sept 2020]. Disponible sur: https://www.pfizer.com/files/investors/financial_reports/annual_reports/2019/our-bold-moves/win-the-digital-race-in-pharma/enhancing-patient-care-through-digital-transformation/index.html

71. Digital [Internet]. Novartis. [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: https://www.novartis.com/tags/digital

72. China Draft Patent Law Amendment Introduces Initial Framework for Patent Linkage for Pharmaceutical Patents and Patent Term adjustment and Restoration [Internet]. Covington & Burling LLP; 2020. Disponible sur: https://www.cov.com/-/media/files/corporate/publications/2020/07/china_draft_patent_law_amendment_introduces_initial_framework_for_patent_linkage_for_pharmaceutical_patents_and_patent_term_adjustment_and_restoration.pdf

SERMENT DE GALIEN

« Je jure, en présence des maîtres de la Faculté 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. »

Résumé

Le 1er décembre 2019, une révision importante de la loi chinoise sur les médicaments, intitulée *Drug Administration Law*, est entrée en vigueur. Cette dernière permet de mettre à jour la législation nationale dans le but de s'aligner et de s'harmoniser avec le cadre réglementaire mondial, d'encourager l'innovation, d'ouvrir son marché aux acteurs internationaux et de faciliter l'accès aux marchés internationaux pour ses entreprises. Dans ce travail, nous allons discuter de cette révision et procéder à une comparaison des nouveautés de celle-ci avec ce qui est fait internationalement en la matière.

Mots clés :

Chine
Drug Administration Law
Réglementation
Médicaments
Loi
Innovation