

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE.

DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

*Préparation du dossier d'enregistrement d'un médicament générique en Algérie :
format commun technical document (CTD)*

Thèse d'exercice

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session : Août 2020

Présenté par :

- *ASSAD ABDELHALIM*
- *OUADAH ABDEL KADER*
- *HANDAOUM ABDELQHAM*

Encadre par :

Dr. AZZOUZ : maitre assistante en chimie analytique

président de jury :

-Dr. DJELLOUL S : maitre assistant en pharmacologie

membre de jury :

-Dr. ARIES S ; maitre assistant en chimie minérale

Remerciement

En préambule à ce mémoire nous remerciant ALLAH qui nous aide et nous donne la patience et le courage durant ces longues années d'étude.

Nous souhaitant adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire. Nous tenons d'abord à remercier très chaleureusement Dr L. AZZOUZ qui nous a permis de bénéficier de son encadrement. Les conseils qu'elle nous a prodigués, la patience et la confiance qu'elle nous a témoignés ont été déterminantes dans la réalisation de notre travail de recherche. Ces remerciements vont aussi au corps professoral et administratif du département de pharmacie pour la richesse et la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée. On n'oublie pas nos parents pour leur contribution, leur soutien et leur patience.

Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à tous nos proches et amis, qui nous ont toujours encouragés au cours de la réalisation de ce mémoire.

Merci à tous et à toutes.

Table des matières

Remerciement	I
Table des matières.....	II
Liste des tableaux.....	V
Liste des figures.....	VI
Liste des Abréviations.....	VII
Glossaire.....	IX
Introduction.....	1
I. ENREGISTREMENT D’UN MÉDICAMENT EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.....	2
I.1 Le médicament en industrie pharmaceutique.....	2
I.1.1 Définition du médicament.....	2
I.1.2 Composition de médicament.....	2
I.1.2.1 Substance active.....	2
I.1.2.2 Excipients.....	2
I.1.3 Formes galéniques du médicament	3
I.1.4 Médicament princeps	4
I.1.5 Médicament générique (Generic drugs).....	4
I.1.5.1 Types de génériques.....	4
I.1.6 Assurance qualité (AQ).....	5
I.1.7 Contrôle qualité (CQ).....	5
I.2 Enregistrement du Médicament en Industrie pharmaceutique.....	5
I.2.1 Importance d’enregistrement	5
I.2.2 Pharmacien affaires réglementaires	5
I.2.3 Autorisation de mise sur le marché (AMM)	6
I.2.3.1 Définition	6
I.2.3.2 Dossier d’AMM.....	6
I.2.4 Résumé des caractéristiques du produit (RCP).....	6
I.2.5 Drug Master File (DMF).....	7
I.2.5.1 Types de DMF	7
I.2.6 Décision d’Enregistrement « DE »	8
I.2.7 Autorisation temporaire d’utilisation « ATU ».....	8
I.2.8 Homologation.....	8
II. ENREGISTREMENT D’UN NOUVEAU MÉDICAMENT EN EUROPE	9
II.1 Autorités de santé en Europe	9
II.1.1 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).....	9
II.1.1.1 Définition	9

II.1.1.2	Missions	9
II.1.1.3	Champ application	10
II.1.2	Agence européenne des médicaments (EMA)	10
II.1.2.1	Définition	10
II.1.2.2	Missions	10
II.1.2.3	Organisation	10
II.2	Réglementation européenne pour l'enregistrement.....	11
II.2.1	Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)	11
II.2.1.1	Organisation	11
II.2.1.2	Missions	11
II.2.2	International Conference on Harmonization (ICH)	12
II.2.2.1	Organisation d'ICH (11)	12
II.2.2.2	Lignes directives (Guidelines) ICH	13
II.2.2.3	Objectifs de l'ICH (12) :	13
II.3	Procédures d'autorisation de mise sur le marché (AMM).....	14
II.3.1	Procédure Nationale.....	14
II.3.2	Procédure Centralisée	15
II.3.2.1	Champs d'application	15
II.3.3	Procédure de Reconnaissance Mutuelle (MRP).....	15
II.3.4	Procédure décentralisée.....	15
III.	ENREGISTREMENT D'UN NOUVEAU MÉDICAMENT EN ALGERIE	17
III.1	Autorités de santé en Algérie	17
III.1.1	Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme hospitalière MSPRH	17
III.1.2	Direction de la pharmacie et du médicament (15)	17
III.1.2.1	Organisation	17
III.1.2.2	Missions	18
III.1.3	Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques LNCPP :	18
III.1.3.1	Missions (17).....	18
III.1.3.2	Organisation :	18
III.1.4	Agence nationale des produits pharmaceutiques ANPP	19
III.1.4.1	Missions (19).....	19
III.1.4.2	Organisation (20)	20
III.2	Réglementation algérienne pour l'enregistrement d'un nouveau médicament en Algérie :	20
III.3	La procédure d'enregistrement des médicaments à usage humain en Algérie :	21
III.3.1	Dépôt d'une fiche de soumission :	21
III.3.2	Dépôt du bordereau de versement.....	21
III.3.3	Dépôt du dossier :	22
III.3.4	Évaluation du dossier :	23
III.3.5	Passage par la commission des prix (22)	23

III.3.6	Obtention de la décision d'enregistrement :.....	23
III.4	Composantes du dossier d'enregistrement.....	24
III.5	Exonération dans le cas d'un médicament générique :	25
IV.	VARIATIONS RÉGLEMENTAIRES	26
IV.1	Définition d'une variation réglementaire	26
IV.2	Classifications des variations (24)	27
IV.2.1	Les variations de type I.....	27
IV.2.1.1	Modifications mineures de type I A.....	27
IV.2.1.2	La modification mineure de type I B	27
IV.2.2	Les variations de type II.....	27
IV.2.3	Types des modifications (25).....	29
V.	FORMAT CTD DU DOSSIER D'ENREGISTREMENT.....	30
V.1	Définition	30
V.2	Objectif	30
V.3	Présentation du format CTD	30
V.3.1	Module 1	31
V.3.2	Module 2	31
V.3.3	Module 3	33
V.3.4	Module 4	34
V.3.5	Module5	35
VI.	MODULE 3 DU FORMAT CTD	36
VI.1	Substance active.....	36
VI.2	Produit fini	37
	Conclusion.....	43
	Référence.....	44
	Annexe.....	46
	Résumé.....	52

Liste des tableaux

TABLEAU 1:DROITS AU PROFIT DU « BUDGET GENERAL DE L'ETAT »	22
TABLEAU 2: EXEMPLES DE DIFFERENCES DANS LA CLASSIFICATION DES CHANGEMENTS SELON LES REGLEMENTATIONS DES DIFFERENTES REGIONS OU PAYS DU MONDE.....	28
TABLEAU 3: ARBORESCENCE DU MODULE 2 SELON LE CTD.....	32
TABLEAU 4: ARBORESCENCE DU MODULE 4 SELON LE CTD.....	34
TABLEAU 5: ARBORESCENCE DU MODULE 3 SELON LE CTD.....	39

Liste des figures

FIGURE 1:MISSIONS DE L'ANSM	9
FIGURE 2:PROCEDURES D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE (AMM) EN EUROPE	14
FIGURE 3:PYRAMIDE DES MODULES DU FORMAT CTD	31
FIGURE 4:ORGANIGRAMME D'UNE FABRICATION	38

Liste des Abréviations

AEM : Agence européenne des médicaments.

AFSSAPS : l'Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

ANPP : Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques.

AQ : Assurance de la qualité.

ASMF : Active Substance Master File.

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication.

CAT : Comité des thérapies innovantes.

CE : Conseil Européenne.

CHMP : Comité des médicaments à usage humain.

CNN : La Commission Nationale de Nomenclature.

COMP : Comité des médicaments orphelins.

CVMP : Comité des médicaments à usage vétérinaire.

CQ : Contrôle de la qualité.

CTD : Common Technical Document.

DE : décision d'enregistrement.

DMF : Drug Master File.

eCTD : Electronic Common Technical Document.

EEE : Espace Economique Européenne.

EFPIA : Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques.

EMA : European Medicines Agency.

EM : Etat Membre.

FAD : Food and Drug Administration.

HMPC : Comité des médicaments à base de plantes.

ICH : International Conference on Harmonization.

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

LNCPP : Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques.

MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities.

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

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

MRP : Procédure de Reconnaissance Mutuelle (Mutual Recognition Procedure).

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PDCO : Comité pédiatrique.

PhRMA : Association Pharmaceutical Research and Manufactures of America.

PRAC : Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance.

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit.

SC : Steering Committee.

UE : Union européenne.

Glossaire

Assurance de la qualité : Partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites.

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

Étiquetage : est un document qui présente les informations minimales à faire figurer sur l'emballage extérieur et le conditionnement primaire.

lot : est défini selon les BPF comme une quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit fini, fabriquée en une opération ou en une série d'opérations, de sorte qu'elle puisse être considérée comme homogène.

Qualité : Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences.

Processus : Système d'activités qui utilise des ressources pour transformer des éléments entrants en éléments de sortie.

Procédure : Un document qui décrit de façon formalisée les tâches à accomplir pour mettre en œuvre le processus : c'est le mode d'emploi opérationnel.

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

INTRODUCTION

Le médicament n'est pas un produit de consommation comme les autres, c'est un produit industriel particulier. Son utilisation peut avoir des conséquences graves en termes de sécurité de la santé publique, c'est pourquoi la totalité du cycle du médicament est très encadrée et confiée à la totale responsabilité du pharmacien.

Le produit pharmaceutique obéit à un statut réglementaire et législatif particulier, qui régit sa conception, sa fabrication, sa conservation et sa distribution.

Comme tous les autres pays, Le médicament en Algérie doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché, d'une décision d'enregistrement ou d'homologation délivrée par l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques.

La décision d'enregistrement d'un médicament peut être renouvelée soit de façon continue pendant toute sa durée de commercialisation soit dans certains cas accompagné de variations réglementaires.

Ces variations sont multiples et parfois nécessaires pour suivre tout progrès technique, scientifique et toute évolution d'ordre réglementaire. Une évaluation de l'impact de ces changements sur la qualité du produit pharmaceutique est nécessaire.

Ce travail a pour objectif de décrire les étapes de préparation du dossier d'enregistrement d'un nouveau générique sous le Format CTD.

Les différentes réglementations pharmaceutiques régissant l'enregistrement des médicaments en Union Européenne ainsi en Algérie permettant de faire une comparaison entre eux.

I. ENREGISTREMENT D'UN MÉDICAMENT EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

I.1 Le médicament en industrie pharmaceutique

I.1.1 Définition du médicament

Selon la loi sanitaire algérienne du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 :

-le médicament est défini comme étant : « Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger et modifier ses fonctions physiologiques » (1)

-Sont considérés comme médicaments :

- Les produits diététiques qui renferment des substances non alimentaires leur conférant de propriétés utiles à la santé humaine ;
- Les produits stables dérivés du sang ;
- Les concentrés d'hémodialyse ou solutés de dialyse péritonéale ;
- Les gaz médicaux ; (2)

- Sont assimilés à des médicaments : « Les produits d'hygiène corporelle et produits cosmétiques contenant des substances vénéneuses à des doses et concentrations supérieures à celles fixées par voie réglementaire » (3)

I.1.2 Composition de médicament

Les principes actifs sont rarement délivrés en tant que tels ; il faut trouver, pour chaque substance active la présentation médicamenteuse la mieux adaptée au traitement de la maladie.

I.1.2.1 Substance active

Un médicament agit par un ou plusieurs constituants qui sont appelés substances actives.

La substance active est le composant du médicament responsable de l'effet thérapeutique. (4)

Le principe actif est une substance d'origine Naturelle ; Génétiques (ou Biotechnologiques) ;

Synthétiques (ou chimiques).

I.1.2.2 Excipients

A ce principe actif sont associés des éléments qui facilitent l'emploi du médicament, ce sont les excipients.

L'excipient désigne toute substance autre que le principe actif présente dans un médicament. Il n'a aucune activité pharmacologique recherchée.

Les excipients servent à faire parvenir le principe actif dans l'organisme à l'endroit où il doit agir.

Ils ont un rôle dans la stabilité du médicament et la préservation de son aspect, sa couleur et son goût. (5)

I.1.3 Formes galéniques du médicament

L'ensemble du principe actif et des excipients constitue la forme galénique ou appelée encore la forme pharmaceutique.

Elle représente le médicament dans sa forme destinée à être administrée à l'homme.

Les différentes formes galéniques, sont résumées comme suit :

1-Formes destinées à la voie orale :

1.1 Les formes solides

- Sachets
- Gélules
- Capsules dure
- Comprimés : enrobés, non enrobés, effervescents, solubles ou dispersibles, gastrorésistants, à libération modifiée, à utiliser dans la cavité buccale.
- Granulés et les capsules molles.

1.2 Les formes liquides :

- Sirops
- Liquides pour administration orale unitaires et Ampoules buvables

2-Formes galéniques destinées à la voie parentérale :

- Préparations injectables.
- Préparations pour perfusion.
- Poudres pour injection ou perfusion.

3-Formes galéniques destinées à la voie cutanée :

- Pommades
- Crèmes
- Gels
- Lotions
- Dispositifs transdermiques : patch.

4-Formes pharmaceutiques destinées à la voie rectale :

- Suppositoires
- Suspensions

5- Formes pharmaceutiques destinées à la voie vaginale :

- Ovules
- Capsules vaginales

6-Formes galéniques destinées à la voie oculaire :

- Collyres ou pommades ophtalmiques
- Solution pour lavage ophtalmique

7- Formes galéniques destinées à la voie respiratoire :

- Liquides pour nébuliseurs
- Inhalateurs pressurisés à valve doseuse
- Inhalateurs de poudre sèche

Généralement, on fait la distinction entre deux types de médicaments, le médicament princeps et générique.

I.1.4 Médicament princeps

Un médicament princeps ou spécialité pharmaceutique est défini par la nouvelle loi sanitaire de l'Algérie n°18-11 du 2 juillet 2018 comme étant : « Tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale »

Ce médicament incorpore pour la première fois un principe actif isolé ou synthétisé par un laboratoire pharmaceutique. Et il est protégé par un brevet qui est habituellement accordé pour une durée de 20 ans assurant au laboratoire l'exclusivité de son exploitation et de sa commercialisation.

I.1.5 Médicament générique (Generic drugs)

Cette notion énoncée en 1984, par Food and Drug Administration (FDA) définit les génériques comme étant des spécialités avec le même principe actif qualitativement et quantitativement, excipient pouvant être différent, même forme pharmaceutique, même indication avec une bioéquivalence établie vis-à-vis du princeps.

L'Union Européenne définit le médicament générique comme « un médicament légalement commercialisé (expiration des brevets éventuels correspondants) et conforme à un médicament déjà existant dont il est le produit similaire de même composition qualitative et quantitative en principe actif, de même forme pharmaceutique et bioéquivalence selon les recommandations du conseil 87/176/CEE du 9/02/87 »

La loi de santé algérienne -Art.210 de la Loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 définit le générique comme étant :

« Tout médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), la même forme pharmaceutique, et qui est interchangeable avec la spécialité de référence du fait de sa bioéquivalence démontrée par des études appropriées de biodisponibilité ». (6)

I.1.5.1 Types de génériques

Trois types de génériques sont à distinguer :

1. Les génériques intégraux (la copie-copie) : Il s'agit de la copie conforme du médicament original (même substance active, même quantité, même forme galénique ; même excipient) souvent produit par le même laboratoire pharmaceutique.
2. Les génériques équivalents (médicaments essentiellement similaires) : Il s'agit de médicaments dont la composition en excipient change tout en gardant la même quantité en substance active avec la même forme galénique.
3. Les génériques plus (médicaments assimilables) : Il s'agit de médicaments avec des modifications minimales peuvent affecter la forme galénique (gélule au lieu de comprimé par exemple) ou la forme chimique de la substance active (sel au lieu de base, par exemple). Ces deux derniers types doivent prouver leur bioéquivalence avec le médicament original.

I.1.6 Assurance qualité (AQ)

L'assurance de la qualité est un vaste concept englobant toutes les questions qui, individuellement ou de façon collective, influent sur la qualité d'un produit.

Pour ce qui concerne les produits pharmaceutiques, l'assurance de la qualité peut être déclinée en plusieurs thèmes principaux : l'élaboration, le contrôle de la qualité, la production, la distribution et l'inspection. (7)

L'Assurance Qualité s'assure que toutes les activités de l'entreprise, ayant un impact sur la qualité des produits, sont conformes avec les exigences des référentiels réglementaires en particulier les Bonnes pratiques de fabrication (BPF).

L'assurance qualité a un rôle majeur, en mettant en œuvre la politique qualité à tous les niveaux de la production pharmaceutique jusqu'à la libération des produits finis.

I.1.7 Contrôle qualité (CQ)

Le contrôle de la qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication.

Il concerne l'échantillonnage, les spécifications et le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération des lots.

Il garantit que les analyses nécessaires et appropriées sont réellement effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, pour la vente ou l'approvisionnement, sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. (8)

Le but du contrôle qualité est de détecter, d'évaluer et de corriger les erreurs dues à un défaut du système d'analyses, des conditions de l'environnement ou des conditions d'exécution de l'opérateur avant que les résultats du patient ne soient rendus.

I.2 Enregistrement du Médicament en Industrie pharmaceutique

I.2.1 Importance d'enregistrement

L'utilisation de médicaments inefficaces, de mauvaise qualité et nocifs peut entraîner des échecs thérapeutiques, des effets indésirables et même dans certains cas provoquer la mort.

En outre, elle diminue sensiblement la confiance envers les professionnels de santé, les laboratoires pharmaceutiques et le système de santé en général ; ce qui peut engendrer par conséquence une diminution de l'observance des patients.

Pour se prémunir de ce risque, les gouvernements ont mis en place des autorités nationales de réglementation pharmaceutique pour assurer que la fabrication, la commercialisation et l'utilisation des médicaments soient efficacement contrôlées, dans le but de protéger et promouvoir la santé publique.

I.2.2 Pharmacien responsable affaires réglementaires

- Le pharmacien responsable affaires réglementaires est un acteur clé dans le processus d'enregistrement des médicaments à travers les différentes tâches qu'il effectue :

-il définit et assure la mise en œuvre de la stratégie technico-réglementaire de l'entreprise, la

stratégie d'enregistrement des produit

- il planifie et coordonne la constitution des dossiers d'autorisation de mise sur le marché (AMM) conformément à la réglementation et aux « guidelines »
- il assure le dépôt et le suivi des dossiers et des demandes post-AMM.
- il assure une veille réglementaire nationale et internationale.
- il gère les demandes d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU), d'autorisation d'importation /exportation

Le pharmacien responsable affaires réglementaires prépare la documentation pharmaceutique et technique requise pour les présentations de soumission de nouveaux médicaments, d'une part, ou de changements aux soumissions existantes d'autre part, dans le but d'obtenir l'approbation des organismes de réglementation afin d'effectuer des essais cliniques, de lancer un produit sur le marché ou d'améliorer des produits pharmaceutiques déjà sur le marché.

I.2.3 Autorisation de mise sur le marché (AMM)

I.2.3.1 Définition

L'AMM est la garantie que le médicament possède un profil de qualité, de sécurité et d'efficacité satisfaisantes et qu'il peut être mis à disposition dans des conditions d'utilisations précises. C'est un premier document légal permettant la commercialisation du produit.

I.2.3.2 Dossier d'AMM

Il comporte plusieurs parties dont la structure est harmonisée au niveau international pour faciliter la compilation des données et leur évaluation par les autorités :

- La partie « Qualité » renseigne tous les aspects liés à la fabrication industrielle du médicament : principalement la production des matières premières, du produit fini, et les procédures de contrôle mises en place pour garantir une parfaite reproductibilité du procédé de fabrication.
- La partie « Sécurité » compile les études conduites lors du développement préclinique, c'est à dire les données de comportement in vivo dans l'organisme non humain du médicament : pharmacologie, toxicologie et pharmacocinétique principalement
- La partie « Efficacité » correspond à l'ensemble des résultats des études cliniques, menées sur l'Homme sain et ou malade, qui permettent de définir les conditions exactes de l'utilisation du médicament et d'établir le rapport bénéfice / risque qui doit être favorable en vue de son utilisation commerciale.

Ces trois parties techniques sont accompagnées d'éléments d'aides à l'utilisation du médicament (par les médecins et les patients) qui sont le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), la notice patient et les informations d'étiquetage.

I.2.4 Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Est un document de quelques pages synthétisant les caractéristiques du médicament telles que la dénomination, la composition, la forme pharmaceutique, les indications thérapeutiques, la posologie, les

contre-indications, les interactions, les effets indésirables, les propriétés pharmacologiques ainsi que les données pharmaceutiques.

Le nom du titulaire ainsi que le numéro d'AMM sont également présents.

La notice destinée au patient présente l'essentiel des informations du RCP dans un vocabulaire plus accessible.

I.2.5 Drug Master File (DMF)

Un Drug Master File (ou Active Substance Master File pour l'Europe) est un document renfermant des informations sur le mode de préparation d'une substance active médicamenteuse et sur la qualité de celle-ci. (9)

Un DMF n'est jamais examinée de façon indépendante mais toujours en relation avec un dossier technique de médicament.

L'évaluation est faite par l'autorité compétente où est faite la demande d'AMM.

I.2.5.1 Types de DMF

Il existe différents types de DMF et essentiellement deux formats de dossiers selon les pays suivants :

Aux Etats Unis : le système DMF est le plus ancien, Cinq types de DMF existent

- Type 1 : sur les sites de fabrication n'est plus en vigueur.
- Type 2 : pour les principes actifs, les intermédiaires de synthèses ou les produits finis.
- Type 3 : pour le conditionnement.
- Type 4 : pour les excipients ; arômes et colorants.
- Type 5 : pour certaines informations qui pourraient être référencées dans d'autres dossiers.

Au Canada : quatre types de DMF existent

- Type 1 : pour les principes actifs et les intermédiaires de synthèse.
- Type 2 : pour les systèmes de contenant contenu (conditionnements) et leurs composants.
- Type 3 : pour les excipients.
- Type 4 : pour les produits finis.

En Union Européenne : la note explicative décrivant la procédure ainsi que le format et le contenu du dossier confidentiel a été révisée en 2004.

La procédure et le dossier correspondant sont appelés désormais « ASMF » (Active Substance Master File) au lieu d'EDMF dans le passé.

La procédure de l'Union européenne, comme son nom l'indique, couvre seulement les principes actifs et n'est pas ouverte à d'autres types de substances ou matériaux.

Tous types de principes actifs peuvent être décrits dans un ASMF exceptés les principes actifs biologiques qui sont hors champ de la procédure.

I.2.6 Décision d'Enregistrement « DE »

Un médicament ne peut être autorisé à être mis sur le marché Algérien qu'après un Décision d'Enregistrement « DE ».

La nouvelle loi sanitaire algérienne de 2018 confirme à l'art 230 que tout médicament fabriqué industriellement, importé ou exporté doit faire l'objet d'une DE avant sa mise sur le marché.

Anciennement, la DE était délivrée par le ministère de la santé. Toutefois la nouvelle Loi Sanitaire (art 230) prévoit que la DE sera délivrée par l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques.

I.2.7 Autorisation temporaire d'utilisation « ATU »

L'autorisation temporaire d'utilisation « ATU » de médicament est possible lorsque le médicament est prescrit dans le cadre de la prise en charge de maladies graves et qu'il n'existe pas de traitement équivalent sur le territoire national et que ce médicament présente une utilité thérapeutique prouvée.

La nouvelle loi sanitaire algérienne de l'année 2018 (art 233) confirme la possibilité d'octroi de l'ATU par le ministère de la santé après l'avis de l'Agence National de produits pharmaceutiques (ANPP).

I.2.8 Homologation

La procédure d'homologation comprend l'évaluation minutieuse des données soumises pour attester l'innocuité, l'efficacité et la qualité d'un produit pharmaceutique (dispositif médical) et permet aussi de déterminer ses indications.

Cette procédure comporte aussi bien l'évaluation du produit pharmaceutique (dispositif médical) que des procédés et des installations de fabrication.

II. ENREGISTREMENT D'UN NOUVEAU MÉDICAMENT EN EUROPE

II.1 Autorités de santé en Europe

II.1.1 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

II.1.1.1 Définition

ANSM a été créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé . Son siège est au Saint-Denis en France.

C'est une agence qui vise à garantir la sécurité des patients lors de l'utilisation des médicaments et des produits de santé.

Cet établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé s'est substitué le 1er mai 2012 à l'Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (AFSSAPS) dont elle a repris ses missions, droits et obligations.

Elle a été dotée de responsabilités, de nouvelles missions, de pouvoirs et de moyens renforcés.

II.1.1.2 Missions

Quatre missions principales peuvent être dégagées, à savoir :

- L'évaluation scientifique et médico-économique
- Le contrôle en laboratoire et le contrôle de la publicité
- L'inspection sur sites
- L'information des professionnels de santé et du public.



Figure 1: missions de l'ANSM

II.1.1.3 Champ application

À l'origine, en tant qu'Agence du médicament, le champ de compétence de l'ANSM était celui des médicaments et des produits de transfusion, à l'exclusion du médicament vétérinaire et de la santé animale. La mission de l'ANSM a été élargie aux matières premières, dispositifs médicaux, dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, produits biologiques d'origine humaine (produits sanguins labiles, organes, tissus, cellules, produits de thérapie génique et de thérapie cellulaire), produits cosmétiques.

II.1.2 Agence européenne des médicaments (EMA)

II.1.2.1 Définition

L'Agence européenne des médicaments (EMA) est une agence décentralisée de l'Union européenne. Son siège est à Amsterdam depuis 2019.

Elle a été créée en 1995 sous la dénomination d'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (EMEA) et opère depuis 2004 sur la base du règlement (CE) n°726/2004.

II.1.2.2 Missions

L'EMA joue dans le système de réglementation des médicaments de l'UE une mission principale de rédiger des avis scientifiques d'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des médicaments développés par les sociétés pharmaceutiques de l'Union européenne avant leur mise sur le marché pour les institutions de l'Union et les États membres.

L'EMA donne également des conseils scientifiques aux sociétés pharmaceutiques concernant les essais et les études qu'elles doivent réaliser et les oriente dans leurs programmes de développement de médicaments.

Dans le cadre du système de pharmacovigilance de l'Union Européenne, l'EMA coordonne les activités des États membres dans le cadre du suivi de la sécurité des médicaments une fois ceux-ci mis sur le marché.

II.1.2.3 Organisation

Les missions de l'EMA sont assurées par un vaste collectif de près de 4 500 experts européens qui prennent part des sept (7) comités scientifiques composant cette autorité :

- Comité des médicaments à usage humain (CHMP)
- Comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP)
- Comité des médicaments orphelins (COMP)
- Comité des médicaments à base de plantes (HMPC)
- Comité des thérapies innovantes (CAT)
- Comité pédiatrique (PDCO)
- Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC).

II.2 Réglementation européenne pour l'enregistrement

II.2.1 Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et requises par l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation d'essais cliniques ou les spécifications du produit. (10)

Les BPF ont été créées en 1963 par la FDA aux Etats-Unis.

A partir de 1969, l'OMS recommande fortement l'application des BPF par l'industrie pharmaceutique.

A ce moment, ce ne sont plus des recommandations de pratiques, mais des obligations de mise en œuvre des pratiques.

Aujourd'hui tous les laboratoires pharmaceutiques sont obligés de répondre aux règles des BPF pour pouvoir fabriquer et contrôler la qualité des produits pharmaceutiques.

II.2.1.1 Organisation

Les BPF Actuelles, sont organisés en 4 parties :

- Partie « 1 » comporte des Lignes directrices générales liées à la fabrication des médicaments à usage humain.
- Partie « 2 » comporte des Lignes directrices générales liées à la fabrication des substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments.
- Partie « 3 » comporte des Documents relatifs aux Bonnes pratiques de fabrication (basés sur l'ICH Q9, ICH Q10) ainsi des exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot dont l'application reste facultative.
- Partie « 4 » comporte les 19 lignes directrices particulières (pour les médicaments stériles, radiopharmaceutiques, des gaz médicaux...).

II.2.1.2 Missions

Ce guide de gestion de la qualité donne les lignes directives à suivre pour la maîtrise des cinq « 5 » éléments essentiels, qui interviennent dans l'assurance qualité du médicament, à savoir :

- Mains d'œuvre (personnel de direction, d'encadrement et d'exécution)
- Matériel (locaux et équipements)
- Milieu (environnement intérieur et extérieur)
- Méthode (procédés et procédures)
- Matière (principe actif, excipients, articles de conditionnement...)

Les BPF visent à garantir que tous les produits sont constamment fabriqués à un niveau de qualité adapté à leur usage.

En plus de toutes les exigences nécessaires à l'application des BPF, depuis 2014, un nouveau concept a fait son apparition, il s'agit de celui de management de la qualité qui fait désormais une partie intégrante des BPF.

Elles conseillent fortement de mettre en place un système de management de la qualité et une gestion des risques. Pour cela, il faut appliquer des lignes directrices issues de l'International Conference on Harmonization (ICH).

II.2.2 International Conference on Harmonization (ICH)

Le conseil international d'harmonisation des exigences techniques (ICH) a été créé en 1990 suite à une initiative tripartite regroupant les autorités réglementaires et les représentants de l'industrie pharmaceutique des trois principaux pays producteurs de médicaments (l'Europe, les Etats- Unis et Japon).

Et ceci dans le but d'harmoniser les exigences techniques et scientifiques et de rationaliser les étapes d'enregistrement des médicaments à usage humain.

Le point de départ de l'International Conférence on Harmonisation, est le drame du Thalidomide dans les années 1960.

Les documents ICH, sont des lignes directrices divisées en quatre « 4 » guidelines, qui sont spécialement dédiées à l'industrie pharmaceutique.

II.2.2.1 Organisation d'ICH (11)

L'ICH comporte six grandes structures :

1. Le comité de pilotage

est composé des représentants des entités suivantes :

- ❖ Les représentants des autorités réglementaires des trois régions :
 - Commission Européenne (Europe).
 - Food and Drug Administration FDA (Etats- Unis).
 - Ministère de la santé et du bien MHW(Japon).
- ❖ Les représentants de l'industrie pharmaceutique des trois régions :
 - Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques EFPIA (Europe).
 - Association Pharmaceutical Research and Manufactures of America PhRMA (Etats-Unis).
 - L'Association Japonaise des fabricants de produits pharmaceutiques JPMA (Japon).

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

Les groupes de travail de l'ICH sont composés de membres désignés par chacune des six parties, ainsi que de membres désignés par les observateurs.

2. Les coordinateurs

Les coordinateurs représentent chaque entité au secrétariat de la CIH.

3. Le secrétariat

Le secrétariat est principalement attaché à la préparation et à la documentation des réunions du comité de pilotage ainsi qu'à la coordination des préparatifs des groupes de travail et des réunions des groupes de discussion.

4. Les groupes de travail

Les groupes de travail sont créés par le comité de pilotage quand un nouveau sujet est accepté pour l'harmonisation. Ils sont chargés d'élaborer des directives qui répondent aux objectifs énoncés dans le document d'orientation et le suivi du projet.

5. Coopération globale

Ce groupe s'occupe des relations avec les autres agences ou groupements de santé ne faisant pas partie du CIH, tels que l'ASEAN ou les autorités australiennes, brésiliennes, chinoises, etc.

6. Le MedDRA

L'ICH a produit le dictionnaire médical des affaires réglementaires (MedDRA, pour Medical Dictionary for Regulatory Activities) qui renferme des termes internationalement reconnus dont l'utilisation facilite la réglementation des produits médicaux destinés aux humains, comme des produits biopharmaceutiques, des matériels médicaux et des vaccins.

II.2.2.2 Lignes directives (Guidelines) ICH

L'harmonisation se traduit par la rédaction de normes directrices, établies conjointement par des experts réglementaires et industriels.

Les normes ICH se divisent en quatre catégories principales, lesquelles sont représentées comme suit :

- Guideline « Q » : normes relatives à la Qualité (Quality), traitant la qualité des médicaments. Ce guideline comporte 12 lignes directrices ;
- Guideline « E » : normes relatives à l'efficacité (Efficiency), traitant l'efficacité des médicaments. Ce guideline comporte 11 lignes directrices ;
- Guideline « S » : normes relatives à la sécurité (Safety), traitant la sécurité des médicaments. Ce guideline comporte 18 lignes directrices ;
- Guideline « M » : normes multidisciplinaires (Multidisciplinary), traitant des sujets divers AMM. Ce guideline comporte 8 lignes directrices.

II.2.2.3 Objectifs de l'ICH (12) :

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

Depuis sa mise en place, l'ICH a finalisé :(13)

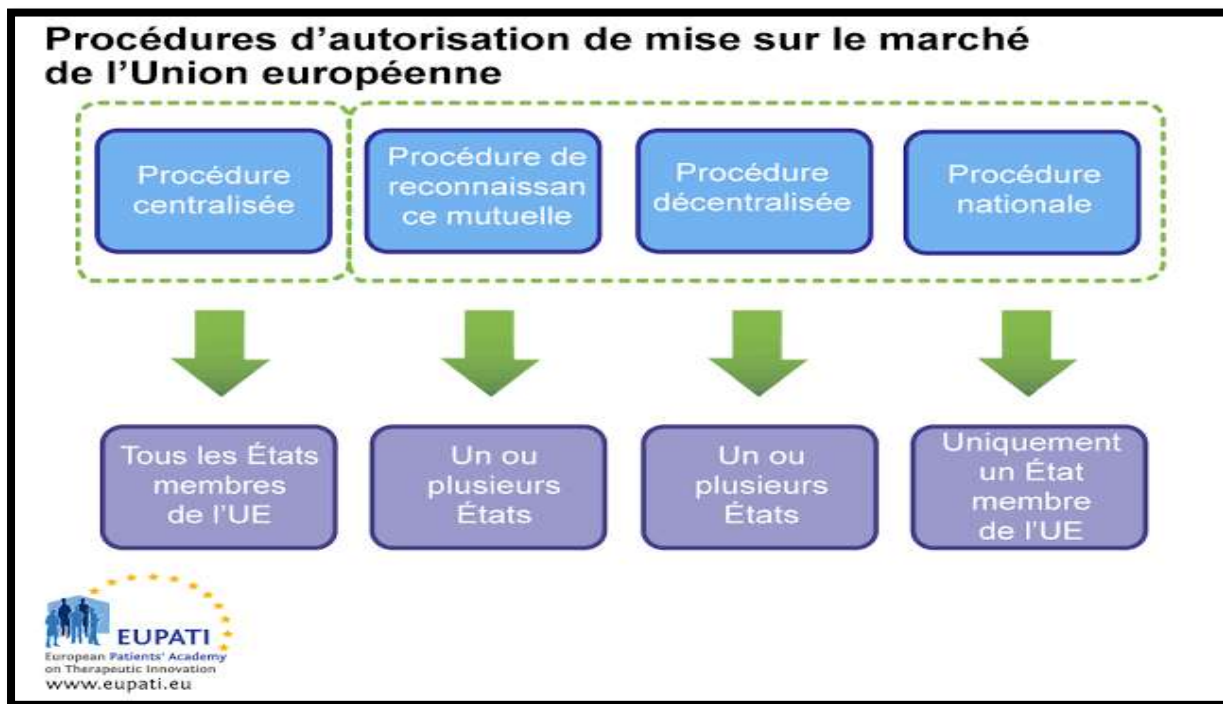
1. Lignes directrices : plus de 60 lignes directrices harmonisées ont été élaborées en rapport avec Quality - Safety - Efficacy – Multidisciplinary.
2. Document Technique Commun (CTD) : ce document décrit le format commun pour la préparation d'un dossier bien structuré pour les demandes qui seront soumises aux autorités.
3. eCTD : Le document électronique a été développé pour la soumission électronique du document technique commun afin de faciliter la communication électronique internationale grâce à la fourniture de normes électroniques pour le transfert des informations réglementaires.
4. MedDRA: il s'agit d'un dictionnaire hautement spécifique et standardisé regroupant les termes employés par les régulateurs et les industriels tout au long des processus de développement et d'enregistrement des médicaments, notamment sur le plan de la sécurité .(14)

II.3 Procédures d'autorisation de mise sur le marché (AMM)

En Europe, l'obtention d'une AMM d'un médicament est obligatoire pour la commercialisation d'un médicament.

La législation européenne sur les médicaments fait la distinction entre les autorisations de mise sur le marché de l'Union Européenne et les autorisations de mise sur le marché nationales.

L'AMM peut être délivrée selon quatre « 4 » procédures différentes présentées dans la figure n° 02 ; sachant que les critères de qualité, de sécurité et d'efficacité pris en compte par les autorités compétentes pour octroyer l'AMM sont identiques, quelle que soit la procédure suivie.



Source : www.eupati.eu

Figure 2: Procédures d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe

II.3.1 Procédure Nationale

La procédure nationale est la plus ancienne des procédures, elle permet d'obtenir une AMM dans un seul Etat Membre (EM) de l'Union Européenne.

Elle peut également être la phase initiale d'une procédure de reconnaissance mutuelle.

Avant 1998, lorsqu'un médicament obtient plusieurs AMM nationales cela signifie que les évaluations des demandes d'autorisation initiales comme des variations d'AMM se font indépendamment les unes des autres.

Par conséquent, les AMM initiales peuvent être différentes entre les EM et ensuite, tout au long de la vie du médicament, elles seront amenées à évoluer indépendamment les unes des autres selon les questions et remarques des autorités de santé de chaque EM.

Depuis 1998, il n'est plus possible de demander pour un médicament une nouvelle AMM nationale lorsqu'une AMM a déjà été octroyé par un état membre.

Et le médicament sera commercialisé seulement dans le pays qui lui a donnée l'accord de commercialisation

Il faut entamer une procédure de reconnaissance mutuelle afin d'enregistrer le médicament dans un ou plusieurs autres états membres.

II.3.2 Procédure Centralisée

La procédure centralisée instituée en 1995, est régie par le règlement (CE) n°726/2004.

Dans le cadre de cette procédure, une entreprise pharmaceutique présente directement sa demande d'enregistrement à l'EMA où elle est évaluée par le comité scientifique compétent.

Une seule AMM délivrée par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) est valable dans tous les états membres de l'Union Européenne ce qui présente, entre autres, l'avantage d'un accès direct au marché de l'Union Européenne.

II.3.2.1 Champs d'application

La procédure centralisée ne s'applique qu'aux médicaments dits innovants décrits dans l'annexe du règlement CE N° 726/2004.

Il s'agit des médicaments issus des biotechnologies et de thérapies innovantes, des médicaments orphelins, ainsi que des médicaments contenant une nouvelle substance active indiquée dans le traitement du SIDA, du cancer, d'une maladie neurodégénérative, du diabète, des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires ainsi que des maladies virales.

II.3.3 Procédure de Reconnaissance Mutuelle (MRP)

La procédure de reconnaissance mutuelle est définie par la directive 2001/83/CE.

Elle permet d'obtenir une AMM identique dans plusieurs états membres de l'Union Européenne à partir d'une première AMM obtenue dans un état membre de référence.

Le principe de la MRP est la reconnaissance, par une autorité nationale compétente (Etat Membre Concerné), de l'évaluation faite par l'autorité compétente d'un autre état membre (Etat Membre de Référence) sur la base d'un dossier d'AMM identique dans chaque état.

Elle est obligatoire depuis 1998 et s'applique aux médicaments autres que ceux relevant du champ d'application de la procédure centralisée.

II.3.4 Procédure décentralisée

La procédure décentralisée est définie par la directive 2001/83/CE.

Elle permet d'obtenir, depuis 2005, une AMM identique simultanément dans plusieurs états membres de l'Union Européenne choisis par le demandeur, lorsqu'aucune autorisation n'a été délivrée auparavant dans l'Union Européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'Espace Economique Européen (EEE).

L'entreprise pharmaceutique qui souhaite commercialiser un médicament dans plusieurs États membres présente simultanément dans plusieurs États membres des demandes d'autorisation de mise sur le marché identique.

Dans ce cas, l'un de ces états joue le rôle d'état membre de référence pour une évaluation initiale. Les autres États membres dans lesquels l'entreprise peuvent soit approuver l'évaluation soit poser des questions supplémentaires sont des états membres concernés.

Une fois la demande est acceptée, les autorisations nationales de mise sur le marché sont délivrées dans l'État membre de référence et dans les autres États membres concernés.

L'intérêt de cette procédure est qu'elle est plus rapide et moins contraignante que la reconnaissance mutuelle.

III. ENREGISTREMENT D'UN NOUVEAU MÉDICAMENT EN ALGERIE

III.1 Autorités de santé en Algérie

III.1.1 Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme hospitalière MSPRH

Le ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme hospitalière est l'administration algérienne chargée de la mise en œuvre de la politique du gouvernement dans le domaine de la santé publique.

Il a été fondé le 27 septembre 1962. Son siège actuel est à El madania à Alger, Algérie.

Plusieurs établissements sont sous sa tutelle, à savoir :

- Agence Nationale de Documentation de la Santé (ANDS)
- Agence Nationale du Sang (ANS)
- Centre National de Toxicologie (CNT)
- École Nationale de Management et de l'Administration de la Santé (ENMAS)
- Institut National Pédagogique de Formation Paramédicale (INPFP)
- Institut National de Santé Publique (INSP)
- Agence nationale des produits pharmaceutiques (ANPP)
- Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP)
- Pharmacie Centrale des Hôpitaux (PCH)
- Institut Pasteur d'Algérie (IPA),

Le ministère de la santé veille à :

- Assurer Une meilleure disponibilité du médicament en termes de qualité, sécurité et d'efficacité et d'Encourager l'industrie pharmaceutique et la production nationale.

III.1.2 Direction de la pharmacie et du médicament (15)

Elle s'agit d'une Autorité nationale de réglementation pharmaceutique, placée sous l'autorité du ministère de la santé, doté de personnel convenablement formé.

III.1.2.1 Organisation

La direction de la pharmacie comporte quatre « 04 » sous directions :

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

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

III.1.2.2 Missions

La direction de la pharmacie et du médicament est chargée de :

- Suivi du contrôle de la qualité et de l'inspection
- Contrôle des normes opposables et pratiques en matière de fabrication, de l'importation, de l'exportation, de la distribution et de l'étiquetage
- Fixation des prix des médicaments
- Diffusion de l'information, la promotion et la publicité
- Définition des besoins en produits pharmaceutique.

III.1.3 Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques LNCPP :

Le laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques est un établissement public à caractère administratif, doté de la personnalité morale et de l'autonomie financière, placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé selon le décret exécutif n° 93-140 du 14 juin 1993 portant création, organisation et fonctionnement du Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques. (16)

La direction générale du LNCPP se trouve à Alger et les laboratoires d'analyse spécialisés se trouvent à Dely Ibrahim, il dispose également de deux annexes à Oran et à Constantine.

Le Laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques (LNCPP) a été dissout et c'est l'Agence nationale des produits pharmaceutique (ANPP) qui récupère ses missions selon le décret exécutif n° 19-190 du 30 choul 1440 correspondant au 3 juillet 2019 de l'Agence nationale des produits pharmaceutiques.

III.1.3.1 Missions (17)

Le LNCPP est chargé de :

- L'étude des dossiers scientifiques et techniques des produits pharmaceutiques soumis à l'enregistrement.
- L'élaboration de méthodes et de techniques de référence à l'échelle nationale
- La tenue et la mise à jour d'une banque de données techniques relatives aux normes et aux méthodes de prélèvement, d'échantillonnage et de contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques
- La surveillance de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité des produits pharmaceutiques commercialisés.
- La recherche technique et scientifique
- La formation technique

III.1.3.2 Organisation :

Le laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques comprend :

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

Le département est composé d'un :

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

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

Le département est composé d'un :

- Service physico-chimie.
- Service de microbiologie-immunologie.
- Service de pharmacotoxicologie.
- Service de dispositifs médicaux.

III.1.4 Agence nationale des produits pharmaceutiques ANPP

L'ANPP est fondée en 2008 (18) mais elle n'est devenue fonctionnelle qu'en 2017 ; son siège actuel est situé à Dély Ibrahim, Alger, Algérie.

Le décret exécutif n° 19-190 du 30 choul 1440 correspondant au 3 juillet 2019 place l'ANPP, sous tutelle du ministre de la santé alors qu'auparavant, c'était une autorité administrative indépendante.

Les missions, l'organisation et le fonctionnement de l'Agence nationale des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine ainsi que le statut de ses personnels, viennent d'être fixés par Le décret exécutif n° 19-190 du 30 choul 1440 correspondant au 3 juillet 2019 de la loi de santé.

III.1.4.1 Missions (19)

Elle est chargée de :

- Veiller au contrôle de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux à usage de la médecine humaine
- Procéder aux évaluations des bénéfices et des risques liés à l'utilisation des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux
- L'enregistrement des médicaments et de l'homologation des dispositifs médicaux, à usage de la médecine humaine
- Réaliser et d'évaluer les essais cliniques de bioéquivalence.
- L'accompagnement idéal de développement du domaine pharmaceutique et l'encouragement de la production nationale.

III.1.4.2 Organisation (20)

L'ANPP est administrée par un conseil d'administration, présidée par un directeur général et dotée d'un conseil consultatif assisté par des commissions spécialisées :

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

III.2 Réglementation algérienne pour l'enregistrement d'un nouveau médicament en Algérie :

La mise sur le marché Algérien d'un médicament est conditionnée par une décision d'enregistrement dans la nomenclature nationale conformément aux articles 174,175 et 176 de la loi N°08-13 du 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi du N°85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et la promotion de la santé.

La décision d'enregistrement est accordée par l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP) après avis de la commission nationale de nomenclature.

Les conditions d'obtention de la DE sont décrites dans le décret exécutif n° 92-284 du 6 juillet 1992 relatif à l'enregistrement des produits pharmaceutique à usage de la médecine humaine et à l'Arrêté n° 41 du 8 juin 1995 portant les modalités d'enregistrement des médicaments à usage humaine.

La Commission Nationale de Nomenclature « CNN » donc, joue un rôle clef dans les DE.

Elle se compose de trois comités techniques : le comité technique d'évaluation ; le comité technique d'experts cliniciens ; et le comité technique de pharmacovigilance.

III.3 La procédure d'enregistrement des médicaments à usage humain en Algérie :

Le processus d'agrément des produits pharmaceutiques comporte une série de procédures différentes mais complémentaires.

Un système complet d'enregistrement des médicaments suppose la disponibilité de données adéquates sur les investigations pharmaceutiques, pharmacologiques, toxicologiques, thérapeutiques et cliniques, ainsi que d'un personnel capable de les analyser.

L'enregistrement en Algérie a subi plusieurs changements au fil des ans en raison de changements dans les politiques et les lois ainsi que pour suivre le rythme du développement de l'industrie pharmaceutique.

La demande d'enregistrement d'un médicament en Algérie était anciennement (avant 2017) adressée à la direction des produits pharmaceutiques du Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière.

Et avec la nouvelle loi de la santé, cette activité a été transférée vers l'ANPP comme indique à l'article 230 de Loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 relative à la santé « Tout produit pharmaceutique et dispositif médical prêt à l'emploi fabriqué industriellement, importé ou exporté doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché, d'une décision d'enregistrement ou d'homologation délivrée par l'agence nationale des produits pharmaceutique ».

Le pharmacien directeur technique est chargé de la constitution, de la soumission et le suivi des dossiers d'enregistrement auprès des autorités de santé ainsi que l'obtention de la décision d'enregistrement.

III.3.1 Dépôt d'une fiche de soumission :

C'est une fiche contenant des informations générales sur le produit, tel que son statut, le nom du laboratoire producteur, une fiche technique du produit (DCI, forme et dosage, unité de conditionnement, PPA...) (voir Annexe I).

Elle contient aussi des notes d'intérêt thérapeutique et autres d'intérêt économique.

Cette fiche est déposée au niveau de l'ANPP Avant de déposer le dossier lui-même

Pour les médicaments d'importation ou de la production locale (médicament hors nomenclature), une fiche de soumission accompagnée d'un formulaire d'intérêt thérapeutique doit être déposés au niveau de l'ANPP.

Le dossier sera examiné par la commission nationale de nomenclature, et cela afin d'obtenir une acceptation ou un refus pour le dépôt du dossier d'enregistrement du produit en question.

En cas de refus, le dossier retournera au fabricant pour le réviser et le compléter.

En cas d'acceptation, le dépôt du dossier d'enregistrement complet saura dans un délai de 6 mois au niveau de l'ANPP.

III.3.2 Dépôt du bordereau de versement

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

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

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

Tableau1:Droits au profit du « budget général de l'état » :(21)

Nature des actes soumis		Montants (Dinars)
❖ Enregistrement d'un produit pharmaceutique produit localement :		❖ 100 000.00 DA
❖ Enregistrement d'un produit pharmaceutique destiné à l'importation :	Produits essentiels :	❖ 600 000.00 DA
	Produits non essentiels :	❖ 100 000.00 DA
❖ Renouvellement :		❖ 300 000.00 DA
❖ Modification :		❖ 150 000.00 DA

III.3.3 Dépôt du dossier :

Le pharmacien affaires réglementaires avec les différents collaborateurs sont chargés de la préparation du dossier d'enregistrement.

Le pharmacien directeur technique est responsable de la validation du dossier finale à soumettre.

La coopération entre chacune des parties prenantes citées ci-dessous est une condition inéluctable au succès et l'aboutissement du projet :

- Partie « production » du dossier concernant la fabrication des premiers lots ; et bien évidemment des dossiers de lots de fabrication de produit retraçant l'historique de chaque lot fabriqué.
- Partie « contrôle de qualité » concernant la préparation des dossiers analytiques du contrôle des : matières premières (principes actifs, excipients, eau...etc.), produits intermédiaires (mélange principe actif + excipients), produits finis, et des articles de conditionnement, ainsi le contrôle de l'environnement des locaux de fabrication (eau, air, recherche d'éventuels traces de contamination).
- partie « assurance de qualité » concernant la validation de la documentation technique relative au produit, du maintien de la qualité de celui-ci au niveau préétabli, dans un premier temps ; et de mettre sur pied des plans d'amélioration dans un second.
- Partie « commerciale » concernant l'étude du marché et des différents couts et prix.
- Ainsi la direction technique qui est chargée de la coordination entre les différentes parties prenantes de ce projet, de la préparation de tout document réglementaire relatif au produit (notice, vignette, étui... etc.) puis de l'organisation du dossier final.

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

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

- 5 échantillons du PF sont à l'ANPP.
- Des échantillons (PF +API) sont destinés au LNCPP selon la table d'échantillonnage.

III.3.4 Évaluation du dossier :

L'ANPP va procéder à :

1. L'envoi des échantillons au LNCPP pour un contrôle qualité de tous les paramètres demandés, et un bulletin de conformité sera envoyé à l'ANPP
2. L'envoi du dossier à la commission nationale de prix
3. L'évaluation du dossier (documentation technique et scientifique, documentation administratifs) par l'ANPP au niveau de la commission d'enregistrement des médicaments.

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

III.3.5 Passage par la commission des prix (22)

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

La commission de prix assure l'étude de prix proposé par le demandeur qui est sous forme d'une fiche détaillant la structure de prix y compris tous les coûts (matières premières, personnel, équipements).

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

La commission des prix est située au niveau de la direction de la pharmacie et des équipements de santé (DPES).

La commission de prix est constituée d'une commission de production, une commission d'importation et une commission de conditionnement qui se réunit une fois par semaine pour le traitement du dossier concerné pour étude de prix mais

Les commissions sont programmées en fonction du volume de demandes et en fonction di statut de ces dernières (importation ou production locale) en donnant la priorité pour les médicaments en rupture et IA PCH (Pharmacie central des hôpitaux).

III.3.6 Obtention de la décision d'enregistrement :

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

III.4 Composantes du dossier d'enregistrement

La composition du dossier d'enregistrement d'un nouveau médicament produit localement est constituée d'un dossier administratif et technique, les éléments constituant le dossier de demande d'enregistrement (M1, M2, M3, M4, M5) sous format « CTD » doivent être déposés au niveau de l'ANPP.

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

Le dossier technique (Modules : 2, 3, 4et5) devra être présenté uniquement en format électronique (DVD), alors que le dossier administratif (Module 1) en format papier et électronique.

Le module 1 est composée de :

- Fiche de recevabilité (voir Annexe II)
- Lettre d'accompagnement datant de l'année civile en cours)
- Courrier de demande en deux exemplaires.
- Formulaire A
- Formulaire B (voir Annexe III)
- Autorisation de fabrication et d'exploitation de l'établissement de fabricant
- Attestation des différents intervenants dans le processus de fabrication du produit fini incluant le(s) fabricant(s) de(s) substance(s) active(s), établit par le détenteur de la DE.
- Certificat GMP (BPF) et autorisation(s) de fabrication et d'exploitation de tout site intervenant dans le processus de fabrication du produit fini.
- Certificat GMP (BPF) et autorisation(s) de fabrication et d'exploitation du/des site(s) de fabrication de(s) substance(s) active(s).
- Contrats (sous-traitance/sous licence et tout autre contrat).
- RCP représentant les informations particulières du produit et destinée au professionnel de santé
- Structure des prix
- Cinq exemplaires : d'étiquette / notice / emballage du produit fini
- Dossiers des lots : Produit fini / Semi-fini.
- Engagement du détenteur à compléter les résultats des études de stabilité du produit fini.
- 05échantillon de produit fini de chaque lot soumis.
- Bulletins d'analyse des lots de produit fini soumis (originaux)
- Échantillon de w/s matière première
- Bulletins d'analyse de(s) substance(s) active(s) et des excipients y compris l'eau pour une préparation injectable ayant servi à leur fabrication.
- Bulletins d'analyse du semi fini (le cas échéant).
- Attestation de correspondance des lots : substance(s) active(s), semi-fini et produit fini
- Bulletins d'analyse de(s) impureté(s).
- Bulletins d'analyse de(s) conservateur(s).
- Certificat de l'INAPI (institut nationale algérien de propriété industriel) de protection de marque
- Note d'intérêt thérapeutique et économique (preuve du service médical rendu)
- Dossier chimique pharmaceutique accompagné du DMF et/ou CEP et étude de stabilité locale en temps accéléré et réel selon l'ICH
- Dossier pharmaco-toxicologique (non clinique) et clinique

- Etude de bioéquivalence pour les génériques
- Etude microbiologique pour les préparations injectables, les antibiotiques, les collyres, les pommades ophtalmiques, crèmes et lotions dermatiques
- Quittance de paiements

III.5 Exonération dans le cas d'un médicament générique :

Le demandeur est exonéré par l'Art 13 du décret N°92-284 du 06 juillet 1992 de fournir les résultats des essais toxicologiques, pharmacologiques, et cliniques si le dit médicament est essentiellement similaire c'est-à-dire la même composition qualitative et quantitative du principe actif, la même forme pharmaceutique et le cas échéant la bioéquivalence à la spécialité de référence tombée dans le domaine public.

Pour les médicaments génériques, chaque produit candidat à l'enregistrement doit être soumis à une étude de bioéquivalence, prouvant que le produit en question est similaire au produit de référence. Par exemple, pour les préparations semi-solides pour application cutanée, la composition en excipients de la référence et du générique est comparée ainsi que les caractéristiques physico-chimiques, pharmaceutiques et rhéologiques. Toute différence doit être argumentée en termes d'impact sur la sécurité et l'efficacité.

Des études comparatives *ex-vivo* de diffusion du principe actif peuvent également être exigées.

IV. VARIATIONS RÉGLEMENTAIRES

L'AMM octroyée à un titulaire d'AMM pour une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet de modifications.

Il s'agit de modifications des informations du dossier déposé lors de la demande initiale de l'AMM.

Ce sont principalement les variations liées au Module 3 du dossier d'AMM qui impactent de manière complexe les sites industriels. Celles concernant la sécurité, l'efficacité et la pharmacovigilance ont un impact moins complexe car les informations produit (RCP, notice et étiquetage) sont souvent spécifiques des pays et leur gestion est intégrée dans l'activité quotidienne des sites de fabrication.

Lorsqu'un changement est envisagé par un site industriel, quel que soit son origine (changement de matériel ou de méthode d'analyse, amélioration des procédés, nouveau fournisseur, évolution de la réglementation, etc.), la première étape est toujours l'évaluation de l'impact réglementaire.

Il s'agit de déterminer si les informations enregistrées dans le dossier d'AMM doivent être modifiées ou non relativement à ce changement. En effet, toutes les informations enregistrées ne donnent pas lieu à une demande de variation.

Il est possible de distinguer deux catégories de sections au sein du module 3 en fonction des données qu'elles contiennent :

- **1ere catégorie** : ce sont des Sections dites opposables donnant lieu à des variations.

La documentation opposable renferme les données qui définissent précisément et spécifient la substance active et le produit fini.

Elles décrivent également les modalités précises de fabrication et de contrôle du médicament.

Ces paramètres sont à prendre en considération par la personne qualifiée lors de la libération des lots.

- **2eme catégorie** : ce sont des les sections dites supports qui ne donnent pas lieu à des variations.

La documentation support présente des données permettant de justifier les éléments fournis dans les sections opposables du dossier et d'en apporter les preuves scientifiques ou techniques.

Des données plus à jour peuvent donc être disponibles sur le site de production, après le dépôt du dossier, sans donner lieu à une mise à jour du dossier d'AMM (exemples : revalidation d'une méthode analytique sans modification de la méthode, nouvelles données de stabilité générées par les lots de routine, mise à jour de documents fournisseurs de matières premières sans impact sur la qualité).

IV.1 Définition d'une variation réglementaire

On entend par modification ou variation réglementaire, tout changement prévu, permanent et planifié d'un ou plusieurs éléments couverts directement ou indirectement par les référentiels réglementaires, qualité, ainsi que tout document issu des instances ou de l'entreprise. (23)

IV.2 Classifications des variations (24)

Dans l'Union Européenne, les modifications d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) sont prévues par la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) N° 726/2004 et par le règlement (CE) N° 712/2012 modifiant le règlement (CE) N° 1234/2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une AMM de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires.

Le règlement (CE) N° 1234/2008 est applicable depuis le 1er janvier 2010 aux AMM issues de procédure d'enregistrement centralisée, de reconnaissance mutuelle ou décentralisée. Son application a été étendue aux AMM purement nationales le 4 août 2013 par le biais du règlement (CE) N° 712/2012 (11) du 4 août 2012.

Les différentes catégories de modifications sont :

IV.2.1 Les variations de type I

Ce sont des changements mineurs sans impact sur la qualité, la sécurité et l'efficacité approuvées du produit.

IV.2.1.1 Modifications mineures de type I A

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

De telles modifications mineures ne requièrent pas d'autorisation préalable, mais doivent être notifiées par le titulaire dans les douze « 12 » mois suivant leur mise en œuvre (procédure « Do and Tell »).

Parmi ces modifications, on peut citer :

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

IV.2.1.2 La modification mineure de type I B

Il s'agit de Toute modification nécessitant une évaluation technique et répondant aux critères et aux conditions générales prévue à ce type de modification.

Parmi ces modifications, on peut citer :

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

IV.2.2 Les variations de type II

Ces modifications sont considérées comme majeurs. Elles ne peuvent être effectuées par le fabricant qu'après avoir reçu une autorisation préalable.

Parmi ces modifications majeures, on peut citer :

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

D'autres régions ou pays en dehors de l'Union Européenne, possèdent des classifications réglementaires similaires à celle de l'UE dans la forme uniquement. En effet, ces classifications sont basées sur la criticité du changement et se divisent en général en 2 ou 3 types de variations.

Un tableau illustrant quelques exemples de différences dans la classification des changements selon les réglementations dans diverses régions ou pays du monde est présenté ci-après

Tableau2 : Exemples de différences dans la classification des changements selon les réglementations des différentes régions ou pays du monde

Description des changements (selon la classification européenne)	E.U	Suisse	Vietnam	Algérie
	Norvège Serbie			
	Ukraine			
Tout ajustement mineur de la composition quantitative du produit fini pour ce qui est des excipients	IA	Mineur	Majeur	Mineur
Changement dans la forme ou les dimensions du contenant ou de la fermeture (conditionnement primaire) pour les médicaments non-stériles	IA	Mineur	Majeur	Mineur
Réduction de la durée de conservation du produit fini	IA _{IN}	Mineur	Mineur	Majeur
Changement de la taille du lot du produit fini jusqu'à 10 fois supérieure à la taille initialement approuvée du lot pour les formes pharmaceutiques orales à libération immédiate	IB	Mineur	Majeur	Mineur
Extension de la durée de conservation du produit fini après la première ouverture (sur la base de données de stabilité en temps réel)	IB	Mineur	Majeur	Majeur
Certains changements concernant une procédure d'essai du produit fini (y compris remplacement ou ajout)	IB	Mineur	Notificati on	Mineur

Certificat nouveau ou actualisé présenté par un nouveau fabricant ou un fabricant déjà approuvé utilisant des matières d'origine humaine ou animale pour lesquelles une évaluation des risques quant à une éventuelle contamination par des agents adventices est requise	II	Majeur	Non Référencé	Mineur
Extension de la période de recontrôle de la substance active lorsque le dossier approuvé ne contient pas de certificat de conformité à la pharmacopée européenne couvrant la période de recontrôle et sur la base d'une extrapolation des données de stabilité non conformes aux lignes directrices ICH	II	Majeur	Mineur	Mineur
Changement en dehors des limites de spécifications approuvées du produit fini	II	Majeur	Majeur	Mineur

IV.2.3 Types des modifications (23)

Du point de vue réglementaire, il existe différentes catégories de modifications :

- Les modifications administratives
- Les modifications qualitatives
- Les modifications concernant la sécurité, l'efficacité ou les performances (DM) et la vigilance des produits de santé

Du point de vue de la fabrication des produits, les principales classes de modification sont les suivantes :

- Les modifications d'infrastructures,
- Les modifications liées à la fabrication (procédé, équipements, locaux),
- Les modifications analytiques (méthodes, spécifications, validation etc.),
- Les modifications liées aux matières premières et aux articles de conditionnement,
- Les modifications liées aux fournisseurs et sous-traitants,
- Les modifications liées aux systèmes informatisés.

Ces classes de changements sont applicables tant aux médicaments qu'aux dispositifs médicaux.

V. FORMAT CTD DU DOSSIER D'ENREGISTREMENT

V.1 Définition

Le format CTD (Commun Technical Document) est un format international de soumission du dossier de demande d'AMM, Commun dans tous les pays du monde.

Il définit l'organisation des données de Qualité, de Sécurité et d'Efficacité. Il ne précise en aucun cas le contenu du dossier, les études et les données nécessaires à fournir en vue d'une approbation du dossier d'AMM.

Ce format est obligatoire pour tout type de demande d'AMM indépendamment de la procédure d'enregistrement (à savoir la procédure nationale, de reconnaissance mutuelle, décentralisée ou centralisée), indépendamment du type d'application (nouvelle entité chimique, générique, usage médical bien établi etc.). Ce format CTD est aussi obligatoire quel que soit le type de produit (vaccins, médicaments à base de plantes, homéopathie etc.).

V.2 Objectif

Le format CTD vise à :

- Améliorer l'efficacité et réduire les coûts et délais de développement et d'enregistrement d'un médicament.
- Protéger la santé publique en évitant la duplication des expériences auxquelles on procède durant la recherche et le développement et cela sans altérer la sécurité et l'efficacité du médicament ;
- Arriver à une harmonisation de l'interprétation et l'évaluation des médicaments en vue de l'obtention de l'AMM.

V.3 Présentation du format CTD

Le format CTD est organisé en 5 parties pour le dossier de demande d'AMM, que l'on nomme des Modules, comme décrit dans la Figure 4 ci-dessous.

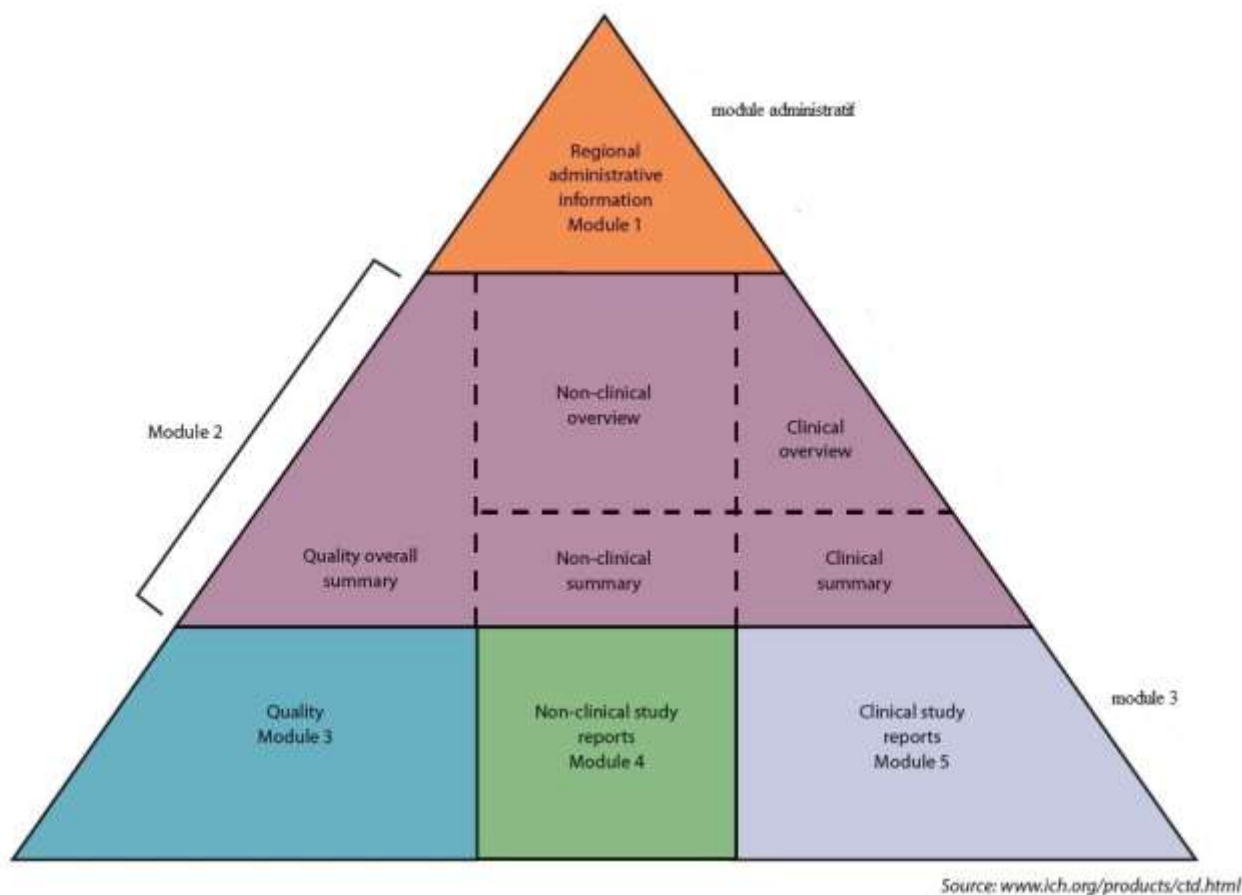


Figure 3:pyramide des modules du format CTD

V.3.1 Module 1

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

V.3.2 Module 2

Le Module 2, commun à chaque région, a pour objet de résumer les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, les données non-cliniques et cliniques des Modules 3, 4 et 5.

Cette partie du dossier doit être préparée par des experts Qualité, Clinique et Non clinique, possédant des qualifications techniques ou professionnelles adéquates. Les experts se sont pharmacien, médecin, toxicologue et pharmacologue.

Ces personnes sont tenues de procéder à une évaluation critique de la qualité du médicament et des essais réalisés sur l'animal et sur l'homme et de mettre en évidence toutes les données pertinentes pour l'évaluation.

Le tableau ci-dessous présente l'arborescence en détail du module 2

Tableau3: arborescence du module 2 selon le CTD

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

- **section2.3** : c'est Le Quality Overall Summary (QOS) ou Résumé global de la qualité.

Cette section et présenté les informations relatives aux données chimiques, pharmaceutiques et biologiques présentées dans le Module 3.

Le QOS doit mettre en évidence les paramètres et les points critiques relatifs aux aspects de la qualité et fournir une justification des écarts si les lignes directrices ne sont pas suivies.

La substance active et le produit fini seront présentés dans deux rubriques différentes.

-section 2.3.S : cette section représentée la rubrique de substance active.

On retrouve principalement, le nom du fabricant de la substance active, une brève description du procédé de fabrication ainsi que les contrôles associés, un résumé sur les spécifications de la substance active ainsi que les procédures analytiques et leurs validations associées, une brève description des standards de référence utilisés et du conditionnement de la substance active et un résumé des études de stabilité.

-section 2.3.P c'est la rubrique du produit fini ,elle sera organisée de façon très proche, on retrouvera principalement : une brève description de la composition du produit fini, un résumé sur le développement pharmaceutique, le nom du fabricant du produit fini, une brève description du procédé de fabrication ainsi que les contrôles associés, un résumé des spécifications du produit fini ainsi que les procédures analytiques et leurs validations associées, une brève description des standards de référence, du conditionnement primaire du produit fini et un résumé des études de stabilité.

-section 2.4 c'est le Nonclinical Overview ou Résumé détaillé non-clinique, une évaluation critique de l'information préclinique du dossier. Toute déviation des lignes directrices concernant la conduite des études précliniques doit être justifiée.

Cette section doit présenter une discussion et une justification de la stratégie des études précliniques, une évaluation des études ayant permis d'établir un profil pharmacologique, pharmacocinétique et toxicologique du médicament. Les résultats de ces études précliniques doivent permettre de définir les caractéristiques du médicament et contribuer à démontrer la sécurité du médicament dans l'usage clinique revendiqué chez l'homme.

-section 2.5 c'est le Clinical Overview ou Résumé détaillé clinique est une analyse critique de l'information figurant dans le résumé clinique en section 2.7 et les études cliniques présentées dans le Module 5 du dossier. Cette section doit décrire la démarche par rapport au développement clinique, évaluer la qualité du design et la performance des études cliniques, donner un bref résumé des observations cliniques issues de ces études (Pharmacologie clinique, Efficacité, Sécurité) y compris les limites de ces études. Il doit également fournir une évaluation du rapport bénéfices/risques sur la base des résultats des études.

-section 2.6 : il s'agit du Le Nonclinical Summary ou Résumé non-clinique la section est organisée sous forme de résumés factuels et tableaux récapitulatifs présentant les résultats des études de pharmacologie, pharmacocinétique et toxicologie réalisées chez l'animal.

-section 2.7:il s'agit du Clinical Summary ou Résumé clinique. le section présenté un résumé factuel détaillé de l'information clinique incluse dans le Module 5.

Ce résumé comporte les résultats de toutes les études biopharmaceutiques, des études cliniques de pharmacologie et des études cliniques d'efficacité et de sécurité. Il est exigé un résumé de chaque étude.

V.3.3 Module 3

Le Module 3, commun à chaque région, est la partie Qualité du dossier qui sépare en deux sections différentes les informations relatives à la substance active et le produit fini associé. Ces deux sections sont organisées de façon très proche.

V.3.4 Module 4

Le Module 4, commun à chaque région, contient les informations non-cliniques, c'est à- dire les informations recueillies lors de l'usage du médicament chez l'animal.

Les informations sont présentées sous forme de rapports d'études relatives à la pharmacologie, la pharmacocinétique et à la toxicité, afin de justifier l'innocuité du médicament.

Tableau 4: arborescence du module 4 selon le CTD

Numérotation de la section	Titre
4.1	TABLE DES MATIERES DU MODULE 4
4.2	RAPPORTS D'ETUDES
4.2.1	PHARMACOLOGIE
4.2.1.1	Pharmacodynamie primaire
4.2.1.2	Pharmacodynamie primaire
4.2.1.3	Pharmacologie de sécurité
4.2.1.4	Interactions pharmacodynamiques
4.2.2	PHARMACOCINETIQUE
4.2.2.1	Méthodes analytiques et rapports de Validation
4.2.2.2	Absorption
4.2.2.3	Distribution
4.2.2.4	Métabolisme
4.2.2.5	Excrétion
4.2.2.6	Interactions pharmacocinétiques
4.2.2.7	Autres études pharmacocinétiques
4.2.3	TOXICITE
4.2.3.1	Toxicité par administration simple
4.2.3.2	Toxicité par administration réitérée
4.2.3.3	Génotoxicité

4.2.3.4	Carcinogénicité
4.2.3.5	Toxicité dans la reproduction et le Développement
4.2.3.6	Tolérance locale
4.2.3.7	Autres études de toxicité
4.3	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

V.3.5 Module 5

Le Module 5, commun à chaque région, contient les informations cliniques, c'est-à-dire les informations recueillies lors de l'usage du médicament chez l'homme. On y retrouvera principalement les rapports des études cliniques (concernant les études biopharmaceutiques, de pharmacocinétique, de pharmacodynamie et les études cliniques d'efficacité et de sécurité) ainsi que les données post-commercialisation de pharmacovigilance.

L'objectif de ce module est de prouver l'Efficacité du médicament grâce à ces études cliniques qui comparent le médicament soit à un placebo soit à un traitement de référence.

VI. MODULE 3 DU FORMAT CTD

Le module 3 correspond au module Qualité « Q », sa structure générale est décrite dans la guideline ICH M4Q.

Ce module est organisé sous forme de plusieurs parties de structure proche, une pour chaque principe actif et une pour le produit fini.

VI.1 Substance active

Il convient de noter que chaque substance active du produit fini sera documentée dans une section 3.2.S spécifique au sein du module 3 du dossier d'AMM.

Par convention, les différents chapitres de cette partie sont numérotés et intitulés comme suit:

3.2. S.1. Informations générales

Cette partie comprend la nomenclature, structure et les propriétés physico-chimiques de la molécule.

3.2. S.2. Fabrication

Inclut le schéma de synthèse de la molécule, nom du fabricant, procédé de fabrication ainsi le contrôles des matières primaire, et des produits intermédiaires.

Cette rubrique inclus aussi la validation du procédé de son fabrication et ainsi le développement pharmaceutique.

3.2. S.3. Caractérisation

Elle correspondant aux Les réactions caractéristiques de la molécule, sa structure, et ses impuretés.

3.2. S.4. Contrôle

Cette rubrique englobe les tests que devra subir chaque lot de matière en vue de sa libération, c'est-à-dire les tests « de routine », et qui sont résumés sur une fiche de spécification.

Les méthodes analytiques sont aussi décrites sans ambiguïté, ainsi que leur validation.

3.2. S.5. Substances de référence

Appelé Reference Standard (RS) dans la pharmacopée américaine (USP), et Substance chimique de référence (SCR) dans la pharmacopée Européenne (Ph.Eur).

Il peut s'agir d'un échantillon de substance active, excipient, impureté, produit de dégradation, additif alimentaire ou étalon, hautement caractérisé.

Il est requis dans une méthode officielle pour assurer que le produit a l'identité, le titre, la qualité et la pureté appropriée.

Dans cette partie, sont cités l'ensemble des standards de référence ayant servi au contrôle des différentes composantes du produit.

3.2.S.6. Conditionnement

Cette partie décrit les articles de conditionnement utilisés avec justification de leur choix.

3.2.S.7. Stabilité

Le protocole d'étude de la qualité de la substance active est suivi pour par les essais de stabilité, leurs conditions de réalisation; les résultats d'analyses de lots soumis à ces essais; proposition d'une date de péremption et/ou de ré-analyse tout en présentant des justifications.

Les éléments sus cités sont détaillés dans le dossier DMF de la substance active que délivrera le fournisseur de cette dernière à son client.

Le fournisseur doit s'engager au respect de ces informations. Et le client doit effectuer des audits chez son fournisseur afin de s'assurer du respect des Bonnes Pratiques de Fabrication.

VI.2 Produit fini

Dans la section 3.2.P relative au produit fini on retrouve les informations liées à la Qualité du produit fini, notamment :

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

Cette partie doit contenir la composition qualitative et quantitative du produit fini, sa forme pharmaceutique et sa présentation.

Les articles de conditionnement, sont aussi décrits dans cette partie.

3.2.P.2. Développement pharmaceutique

Le développement pharmaceutique est défini dans la note explicative scientifique « Note for guidance on pharmaceutical development» L'objectif du développement pharmaceutique est de concevoir un produit de qualité dont le procédé de fabrication puisse assurer la performance attendue du produit fini.

Les informations et les connaissances acquises lors du développement permettront de définir les spécifications du produit fini et les contrôles de fabrication.

3.2.P.3. Fabrication

Le procédé de **fabrication** du produit fini doit être décrit dans le dossier en section 3.2.P.3.3. Il est d'usage de le présenter dans un premier temps sous forme d'un organigramme, détaillant les différentes étapes du

procédé, les matériaux utilisés ainsi que les contrôles en cours, comme l'illustre la figure ci-dessous :

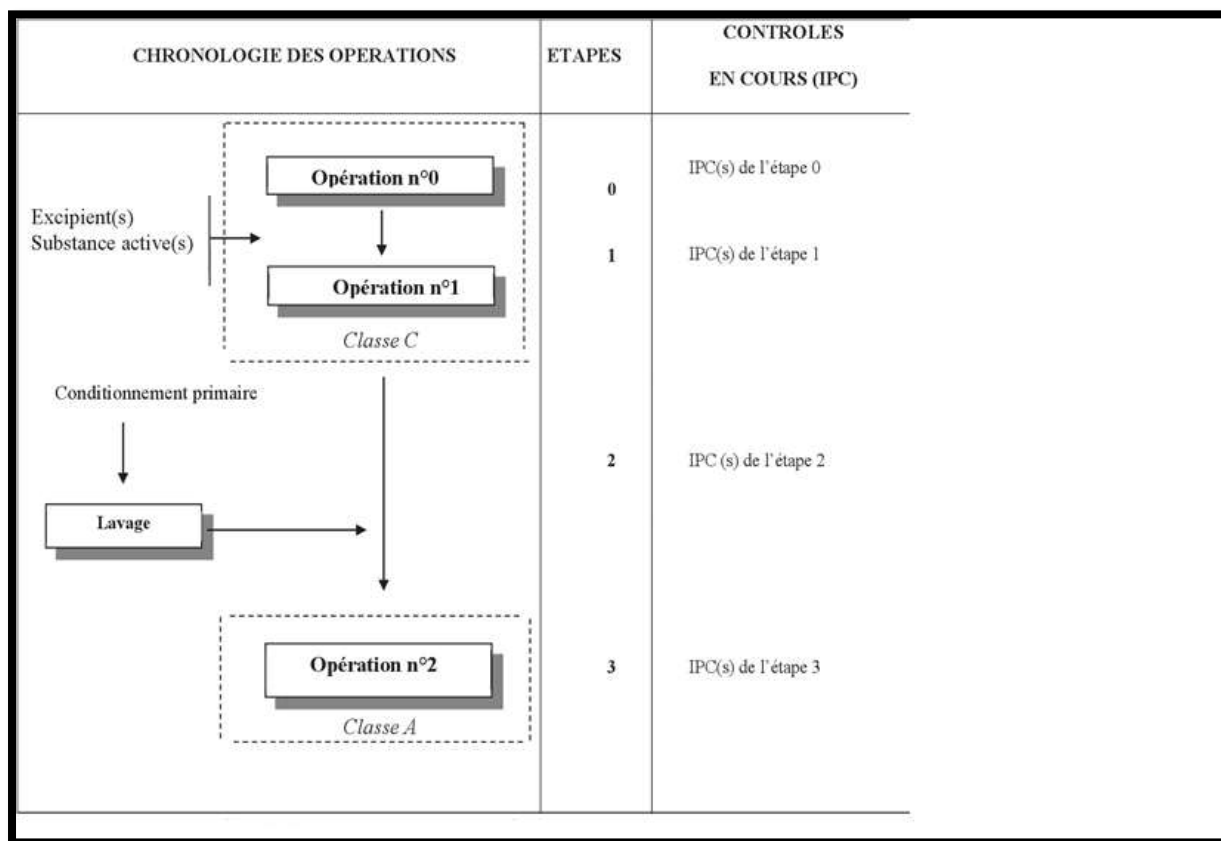


Figure 4: organigramme d'une fabrication

Cette description doit lister pour chaque étape de fabrication inclus la conditionnement.

Elle doit mentionner pour chaque étape les contrôles en cours (IPC) à effectuer ainsi que les limites correspondantes qui sont rappelés en section 3.2.P.3.4.

La taille de lot industrielle du produit fini ainsi que la formule pour chaque taille de lot doivent être décrits dans le format CTD d'AMM en section 3.2.P.3.2 ainsi que tous les ingrédients utilisés dans la fabrication y compris ceux qui sont retirés durant le procédé, comme les solvants.

Ce procédé de fabrication doit être validé, c'est-à-dire que le demandeur doit démontrer que le procédé est reproductible, qu'il est capable d'engendrer un produit fini avec la qualité requise à chaque fabrication.

La validation du procédé est décrite dans la note explicative scientifique « Note for guidance on processus validation 38 ».

La validation du procédé de fabrication du produit fini sera présente en section 3.2.P.3.5 du module 3 et doit être effectuée sur 3 lots consécutifs de taille industrielle.

Les données de validation du procédé de fabrication sur les lots de taille industrielle ne sont pas toujours disponibles lors de la soumission du dossier de demande d'AMM, dans ce cas, le demandeur devra fournir dans le dossier de demande d'AMM un protocole de validation complémentaire qui s'appliquera aux 3 prochains lots industriels consécutifs.

Les résultats de ce rapport de validation pourront être consultés ultérieurement par les Autorités Compétentes et devront être communiqués en cas de non-conformité.

Le protocole de validation doit contenir au minimum les informations suivantes :

- Brève description du procédé avec un résumé des étapes critiques ou des paramètres critiques à suivre lors de la validation
- Spécifications du produit fini à libération

- Références des méthodes analytiques
- Plan d'échantillonnage
- Méthodes d'enregistrement et d'évaluation des résultats

Ces données de validation doivent être présentées pour chaque site de production du produit fini déclaré dans le dossier d'AMM.

3.2.P.4. Contrôle des excipients

Bien que dépourvus d'activité thérapeutique, les excipients sont des matières premières, ils sont donc considérés de la même façon que tout autre matière première en ce qui concerne l'établissement des fiches de spécifications, des méthodes d'analyse et leur application et du contrôle de chaque lot.

3.2.P.5. Contrôle du produit fini

Cette rubrique comprend les spécifications et les Méthodes analytiques à utiliser pour le contrôle Qualité du produit fini.

Elle comprend aussi la validation de ces méthodes ainsi les résultats d'analyse de lots.

3.2.P.6. Substances de référence

Les SCR des matières premières utilisées dans le contrôle du produit fini.

3.2.P.7. Conditionnement

Cette partie correspondant la forme de présentation : flacons, blisters, boîtes...etc.

3.2.P.8. Stabilité

Le but des études de stabilité est de mettre en évidence l'évolution de la qualité du produit fini sous l'influence de différents facteurs tels que la température, l'humidité et la lumière afin d'établir une durée de conservation et des conditions de conservation.

Les études de stabilité seront effectuées sur un conditionnement représentatif du conditionnement industriel.

Le design des études de stabilité du produit fini sont basées sur la connaissance du comportement, des propriétés physicochimiques de la substance active, les études de stabilité de la substance active et sur les propriétés physicochimiques du produit fini.

Il est conseillé d'utiliser différents lots de substance active pour effectuer les études de stabilités sur le produit fini.

Le tableau ci-dessous présente l'arborescence en détail du module 3

Tableau5: arborescence du module 3 selon le CTD

Numérotation de la section	Titre
3.1	TABLE DES MATIERES DU MODULE 3
3.2	CORPS DE DONNEES
3.2.S	SUBSTANCE ACTIVE
3.2.S.1	Informations générales
3.2.S.1.1	Nomenclature

3.2.S.1.2	Structure
3.2.S.1.3	Propriétés générales
3.2.S.2	FABRICATION
3.2.S.2.1	Fabricant(s)
3.2.S.2.2	Description du procédé de fabrication et des contrôles en Cours
3.2.S.2.3	Contrôle des matières
3.2.S.2.4	Contrôle des étapes critiques et des produits Intermédiaires
3.2.S.2.5	Validation et/ou évaluation de procédé
3.2.S.2.6	Développement du procédé de fabrication
3.2.S.3	CARACTERISATION
3.2.S.3.1	Élucidation de la structure et d'autres Caractéristiques
3.2.S.3.2	Impuretés
3.2.S.4	CONTROLE DE LA SUBSTANCE ACTIVE
3.2.S.4.1	Spécification
3.2.S.4.2	Procédures analytiques
3.2.S.4.3	Validation des procédures analytiques
3.2.S.4.4	Analyse des lots
3.2.S.4.5	Justification de la spécification
3.2.S.5	NORMES OU SUBSTANCES DE REFERENCE
3.2.S.6	SYSTEME DE FERMETURE DU CONDITIONNEMENT
3.2.S.7	STABILITE
3.2.P	PRODUIT FINI

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

	CONDITIONNEMENT
3.2.P.8	STABILITE
3.2.A	ANNEXES
3.2.A.1	Installations et équipements
3.2.A.2	Évaluation des agents adventices au regard de la sécurité
3.2.A.3	Excipients
3.2.R	INFORMATIONS COMMUNAUTAIRES SUPPLEMENTAIRES
3.3	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

CONCLUSION

L'enregistrement du médicament est la dernière étape de son développement avant sa commercialisation et la procédure de son enregistrement implique la participation de plusieurs intervenants pour arriver à la délivrance de l'AMM ou de la DE.

en Algérie Les laboratoires pharmaceutiques déposent auprès de l'autorité compétente l'agence nationale des produit pharmaceutique (ANPP) un Dossier de demande d'AMM, qui sera évalué selon des critères scientifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité.

Le format de soumission du CTD a évolué du format papier en format électronique eCTD . Ce qui vise à réduire l'utilisation du papier durant le processus d'échange d'informations entre les laboratoires pharmaceutiques et les autorités de santé ainsi que les frais d'acheminement et l'espace nécessaire à l'archivage, et à faciliter l'automatisation de la procédure et l'évaluation des dossiers soumis.

A travers notre travail, nous avons apprécié l'importance des guidelines de l'ICH ainsi le format CTD dans l'organisation, l'harmonisation de la réglementation des médicaments ainsi dans la demande de la DE. Via ce travail, nous avons aussi décelé l'importance du département affaires règlementaires, un axe principal dans le monde de l'industrie pharmaceutique et le rôle du pharmacien directeur technique comme un pilier afin de garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité des produits pharmaceutiques.

Référence

1. Art.208 de la Loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 relative à la santé.
2. Art.209 de la Loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 relative à la santé.
3. Art.209 de la Loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 relative à la santé.
4. [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/(offset)/0). Consulté le 15/05/20
5. [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/(offset)/0). Consulté le 27/05/2020
6. Art.210 de la Loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 relative à la santé
7. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/fr/.
Consulté le 15/06/2020
8. [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-des-medicaments-de-therapie-innovante-MTI/\(offset\)/4#paragraph_150057](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-des-medicaments-de-therapie-innovante-MTI/(offset)/4#paragraph_150057). Consulté le 02/06/2020
9. https://www.google.com/search?q=dmf+Incpp&rlz=1C1GIWA_enDZ721AE722&oq=dmf+Incpp&aqs=cchrome..69i57.8716j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8. Consulté le 27/05/2020
10. [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-des-medicaments-de-therapie-innovante-MTI/\(offset\)/4#paragraph_150057](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-des-medicaments-de-therapie-innovante-MTI/(offset)/4#paragraph_150057). Consulté le 02/06/2020
11. <https://fr.wikipedia.org/wiki/ICH>. Consulté le 20/07/2020
12. <http://www.ich.org/about/vision.html>. Consulté le 15/06/2020
13. <https://www.fda.gov/media/97496/download>. Consulté le 25/05/200
14. <http://www.meddramsso.com/index.asp>. Consulté le 15/06/2020
- 15 Article 4 de journal officiel de la république algérienne n°73 Du 17 novembre 2004.
- 16 <http://www.sante.dz/Incpp/presentation.htm>. Consulté le 29/06/2020
- 17 Article 3,4 de journal officiel de la république algérien n°41 de 20 juin 1993.
18. <https://www.elwatan.com/pages-hebdo/sante/agence-nationale-des-produits-pharmaceutiques-anpp-le-projet-de-decret-executif-en-cours-dexamén-au-sgg-21-04-2019> . Consulté le 30/06/2020
- 19 <https://www.liberte-algerie.com/entreprise-et-marches/les-missions-de-lanpp-fixees-240199/print/1>.
Consulté le 12/07 /2020
- 20 Section 1,2, 3,4 de 1ier chapitre de journal officiel de la république Algérien n°67 de 8 RABIE EL AOUEL 1437.
- 21 Art n° 211 de la loi n° 01-21 du 07 Chaoual 1422 correspondant au 22 Décembre 2001 portant loi de finances pour 2003

22 SNOUSSI.Z. Marché des médicaments génériques en Algérie : quelle régulation pour quelle promotion ? Septembre 2012.p.25 et 6.

23 Yasmine SADJI « LA MAITRISE DES CHANGEMENTS DANS LES INDUSTRIES DE SANTE : MEDICAMENT VERSUS DISPOSITIF MEDICAL » Le 30 Juin 2017

24 Virginie BARBIERO « LA MISE EN PLACE DES CHANGEMENTS AVEC IMPACT REGLEMENTAIRE SUR LES SITES DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE QUI COMMERCIALISENT DES MEDICAMENTS A TRAVERS LE MONDE » ANNEE : 2018

Annexe I

Fiche de soumission (ANPP)

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE LA SANTE, DE LA POPULATION ET DE LA REFORME
HOSPITALIERE**

**AGENCE NATIONALE DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE DE LA
MEDECINE HUMAINE**

**FICHE DE SOUMISSION DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES
A L'ENREGISTREMENT**

(Cette Fiche de soumission est informelle à usage statistique et ne remplace aucunement le dépôt de dossier d'Enregistrement)

I- **LABORATOIRE** :

II- **STATUT** : Importation Production Local Conditionnement

III- **REPRESENTANT**:

IV- **FICHE TECHNIQUE DU PRODUIT** :

1- **Dénomination Commune Internationale** :

2- **Nom de la spécialité** :

3- **Forme et dosage** :

4- **Unité de conditionnement** :

5- **Prix de Cession Sortie Usine** :

6- **Prix FOB/ CAF** :

7- **Proposition du Prix Public Algérien (PPA)** :

V* NOTE D'INTERET THERAPEUTIQUE (Amélioration de service rendu) :Ci-joint

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

V- CLASSE THERAPEUTIQUE :.....
.....

VI- NOTE D'INTERET ECONOMIQUE :

- 1- Prix public dans le pays d'origine :
- 2- Prix publics dans les pays voisins :
 - Pays 1 :
 - Pays 2 :
 - Pays 3 :
- 3- Taux de remboursement :
- 4- Coût du traitement journalier : En cours de calcul

Pharmacien Responsable des Affaires Réglementaires	Laboratoire	Cachet et visa
Nom : Prénom :		

* Ne s'applique pas au produit enregistré.
* Si le produit est Hors Nomenclature, joindre le Formulaire Thérapeutique.

Annexe III

Formulaire B

FORMULAIRE (B)

DEMANDE D'ENREGISTREMENT DE REGULARISATION ADMINISTRATIVE DES MEDICAMENTS A USAGE DE LA MEDECINE HUMAINE

A-RENSEIGNEMENTS SUR LE DEMANDEUR :

Nom du demandeur :

Nom de la Société :

Adresse :

Téléphone –Télex et Fax :

Nom et prénom du représentant :

B-RENSEIGNEMENTS SUR LE FABRICANT :

Nom :

Adresse :

Téléphone –Télex et Fax :

Autorisation d'exploitation de l'Etablissement :

Nature des normes de fabrication :

C-RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT :

Dénomination commune internationale :

Spécialité :

Forme galénique :

Dosage :

Indication clinique et voie d'administration :

Posologie

Contre –indication, précaution et mise en garde :

Pays d'origine du produit :

Homologation dans d'autre pays :

Conditionnement :

Classification (vital, essentiel, non essentiel) :

Je soussigné (e)demandeur ou représentant déclare que toute les informations données dans cette demande et ses annexe sont exactes.

**Signature du demandeur
ou du représentant**

Date :

N.B : le présent document doit être authentifié par les services consulaires de l'Ambassade d'Algérie.

ANNEXE I

STATUT ADMINISTRATIF DU PRODUIT :

ASPECT ET COMPOSITION DU PRODUIT :

Nom du produit :

Nom du demandeur :

Forme pharmaceutique et aspect (Taille, couleur etc ...)

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

-Nombre d'exemplaires des étiquettes : 10

-Nombre d'exemplaires de notice du produit : 10

-Nombre d'exemplaires d'emballage du produit : 10

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

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

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

ECHANTILLONS :

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

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

Composition du produit

Indications

Posologie e administration

Contre indication

Réaction indésirables

Précaution et allaitement

Traitement des surdosages

Interactions avec d'autres médicaments ou avec des aliments

Conditions de conservations.

Résumé

Le médicament est un produit de consommation très particulier qui nécessite avant sa mise sur le marché, d'une décision d'enregistrement ou d'homologation délivrée par l'agence nationale des produits pharmaceutiques.

Ce mémoire porte sur les procédures d'enregistrement des médicaments génériques en Algérie depuis le dépôt de dossier administratif jusqu'à l'octroi de la décision d'enregistrement.

Le premier chapitre est consacré à l'étude des médicaments et son enregistrement dans industrie pharmaceutique d'une manière générale.

Le deuxième chapitre est consacré à l'étude des autorités de santé et les Réglementation européenne pour l'enregistrement d'un médicament et à analyser les différentes procédures d'autorisation de mise sur le marché.

Le troisième est consacré à enregistrement d'un nouveau médicament à usage humain en Algérie, en commençant par l'étude des différents Autorités de santé en Algérie puis les réglementations et la procédure d'un nouveau médicament en Algérie et se termine par les composantes du dossier d'enregistrement.

Le quatrième chapitre est pour l'étude variations réglementaires et son influence sur le dossier d'enregistrement.

Pour le chapitre cinq et six ont pour objectif d'étudier la format CTD et son importance dans le dossier d'enregistrement.

summary

Drug is a very specific consumer product which requires, before it is placed in the market, a registration or an approval decision validated by the national pharmaceutical products agency.

This thesis covers the registration procedure for generic drugs in Algeria from filing the administrative file, until granting the registration decision.

The first chapter handles the study of drugs, and their registration in the pharmaceutical industry in general.

The second is devoted to the study of health authorities and European regulations for the registration of a drug and to analyze the different marketing authorization procedures.

The third one is about the registration of a new drug for human use in Algeria, starting with the study of the various health authorities in Algeria, then the regulations and the procedure of a new drug and ends with the components of the registration file.

The fourth chapter is a study of regulatory variations, and its influence on the registration file. chapters five and six study the CTD format and its importance in the record file.

ملخص

الدواء هو منتج استهلاكي محدد للغاية يتطلب قبل طرحه في السوق قرار تسجيل أو موافقة صادر عن الوكالة الوطنية للمنتجات الصيدلانية.

تتناول هذه الرسالة إجراءات تسجيل الأدوية الجنسية في الجزائر من إيداع الملف الإداري حتى صدور قرار التسجيل.

الفصل الأول مخصص لدراسة الأدوية وتسجيلها في صناعة الأدوية بشكل عام.

الفصل الثاني مخصص لدراسة السلطات الصحية واللوائح الأوروبية لتسجيل الدواء وتحليل إجراءات تراخيص التسويق المختلفة.

الفصل الثالث مخصص لدراسة لتسجيل دواء جديد للاستخدام البشري في الجزائر بدءاً بدراسة السلطات الصحية المختلفة في الجزائر ثم لوائح وإجراءات تسجيل دواء جديد في الجزائر وينتهي بمكونات ملف تسجيل الدواء.

الفصل الرابع لدراسة الاختلافات التنظيمية وتأثيرها على ملف تسجيل الدواء.

يهدف الفصل الخامس والسادس إلى دراسة ملف CTD وأهميته خلال عملية تسجيل الأدوية.

ASSAD ABDEL HALIM

halimhakim26@gmail.com

ABDELGHANI HAMD AOUI

abdelghanimahph@gmail.com

Abdelkader ouadah