

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

UNIVERSITE SAAD DAHLEB



FACULTE DE MEDCINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

POUR LE DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

INTITULE :

INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE :

Le Document Technique Commun « CTD »

Lecture Critique du Dossier d'un produit fabriqué localement sous licence

Présenté par :

Yacine ZIBRA.

Mohammed Amine BEN KHAOUA.

Encadré par :

Dr. Sami. ARIES Maitre-Assistant en Chimie Minérale.

Membres de jury :

Dr. Amina BOUCHEKCHOUKH Maitre-Assistante en Chimie Minérale.

Dr. Younes DAOUD Maitre-Assistant en Chimie Minérale.

Année Universitaire 2022-20223

Session juillet 2023

Table des Matières

Remerciements.....	I
Dédicaces.....	II
Liste des tableaux.....	IV
Liste des annexes	IV
Liste de abréviations.....	V
<i>Introduction générale</i>	<i>1</i>
Chapitre I : Généralités	3
I.1 Notions générales.....	2
I.1.1 Le médicament.....	2
I.1.2 L'industrie pharmaceutique	3
I.1.2.1 Histoire de L'industrie pharmaceutique.....	3
I.1.2.2 Les défis de l'industrie pharmaceutique :	4
I.1.2.3 les Formes juridiques des médicaments.....	4
I.1.2.4 Les brevets dans l'industrie pharmaceutique	5
I.2 Les Autorités sanitaires.....	5
I.2.1 L'organisation mondiale de la santé OMS.....	5
I.2.1.1 Historique de l'OMS.....	6
I.2.1.2 Rôle de l'OMS	6
I.2.2 European Medicine Agency EMA.....	7
I.2.2.1 Historique de L'EMA	7
I.2.2.2 Rôle de L'EMA.....	7
I.2.3 The United State Food and Drug Administration U.S FDA.....	9
I.2.3.1 Historique de l'US FDA	9
I.2.3.2 Rôle de la US FDA	9

I.2.4 L'Agence nationale des produits pharmaceutiques ANPP « Algérie »	10
Historique de l'ANPP.....	10
Rôle de l'ANPP	10
I.3 Règlements pharmaceutiques.....	12
I.3.1 Bonnes pratiques de fabrication.....	12
I.3.1.1 Définition du BPF	12
I.3.1.2 Les constituants des BPF	12
I.3.1.2 Objectif des BPF :	15
I.3.2 L'enregistrement des médicaments.....	15
I.3.2.1 Composition de dossier d'enregistrement en Algérie :.....	15
I.3.3 L'Autorisation de Mise sur le Marché	18
I.3.3.1 La commission de l'autorisation de mise sur le marché	19
I.3.3.2 Les critères et le comparatif de l'évaluation	21
Chapitre II : Le Dossier Technique Commun « CTD ».....	22
II.1 Définition du CTD.....	22
II.2 Les constituants du CTD	24
II.2.1 MODULE 1	25
II.2.2 MODULE 2	28
II.2.3 MODULE 3	31
II.2.4 MODULE 4	34
II.2.5 MODULE 5	35
II.3 Les différents types de CTD existants	35
II.3.1 The EU CTD.....	36
II.3.1.1 EU- Module I :	36
II.3.2 The US CTD	39
II.3.3 The WHO CTD	41
II.3.3.1 Objectifs de WHO CTD	42

II.3.3.2 Procédures générales et exigences relatives aux données	43
II.3.3.3 Organisation d'un dossier produit pour un PBS en format CTD	44
II.3.3.4 Module 1 : Renseignements administratifs et renseignements sur les ordonnances	44
II.4 Comparatif des différents CTD	45
II.4.1 États-Unis	45
II.4.2 Europe.....	46
II.4.3 Japon.....	46
Chapitre III : CTD d'un Médicament européen fabriqué sous licence en Algérie	49
III.1 Introduction	49
III.2 Le Module I selon la réglementation Algérienne.....	49
III.3 Lecture critique des spécifications des modules II, III, IV, V d'un médicament fabriqué sous License en Algérie.....	52
III.3.1 Changement sur le Module II.....	52
III.3.1.1 Résumé des études biopharmaceutiques et Méthodes analytiques associées (2.7.1)	53
III.3.1.2 Résumé des différentes études (2.7.5).....	54
III.3.2 Changement sur le Module III	55
III.3.2.1 Fabricant (3.2.P.3.1).....	58
III.3.2.2 Description du procédé de fabrication et des contrôles des opérations (3.2.P.3.3)	58
III.3.2.3 Contrôles des étapes critiques et des étapes Intermédiaires (3.2.P.3.4).....	59
III.3.2.4 Validation et/ou évaluation de procédé (3.2.P.3.5)	61
III.3.2.5 Analyse des lots (3.2.P.5.4).....	62
III.3.2.6 STABILITE (3.2.P.8).....	63
III.3.2.7 ANNEXES (3.2.A).....	65
III.3.2.8 Installations et équipements (3.2.A.1).....	66
III.3.4 Changement sur le Module IV	67

III.3.5 Changement sur le Module V.....	68
<i>Discussion</i>	68
<i>Conclusion</i>	69
<i>Références Bibliographiques</i>	70
<i>Abstract</i>	75

Remerciements

Avant tout, nous remercions Dieu le tout puissant pour nous avoir donné la force, le courage et la patience de mener à terme ce modeste travail.

Nous tenons à présenter notre sincère gratitude à nos parents qui ont grandioisement contribué à cette réussite.

Nous aimerions chaleureusement remercier notre encadreur directeur de mémoire Dr. Sami ARIES Maitre-Assistant en Chimie Minérale à l'université SAAD DAHLEB de Blida pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion.

Nous tenons aussi à remercier les membres de jury pour leur temps l'examination et l'évaluation de ce travail.

Nous remercions également toute l'équipe pédagogique du département de pharmacie de la faculté de médecine, Université SAAD DAHLEB BLIDA.

Nous concluons par remercier toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation et l'aboutissement de ce travail.

Dédicaces

Louange à Dieu tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.

Je dédie mon travail à mes très chers parents,

A mon très cher père Tu as toujours été pour moi un exemple pour moi de travail respect d'honnêteté et du travail acharné, je tiens à honorer l'homme que tu es. Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension... Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours.

A ma mère qui a toujours été là pour moi dans les bons comme les mauvais moments, elle qui m'a toujours soutenu et poussé vers l'avant, Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour

Toi.

A mes cher petits frères ISHAK et REDHA, qui ont su me supporter toute au long de l'année.

A toutes ma Famille, mes Proches, mes Amies, a qui je souhaite une vie pleine de bonheur.

YACINE

Dédicaces

*Je dédie ce travail A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur soutien
et leurs prières tout au long de mes études*

*A mes chères sœurs pour leurs encouragements permanents, et leur soutien
moral,*

*Leurs nombreux conseils ne m'ont jamais fait défaut. Je suis heureux de leurs
exprimer mon immense reconnaissance*

*Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de
votre soutien infallible,*

Merci d'être toujours là pour moi.

AMINE

Liste des tableaux :

Tableau 01 : Arborescence en détail du module 1 selon le CTD.....	33
Tableau 02 : Arborescence en détail du module 2 selon le CTD.....	37
Tableau 03 : Arborescence en détail du module 3 selon le CTD.....	39
Tableau 04 : Arborescence en détail du module 4 selon le CTD.....	43
Tableau 05 : Arborescence en détail du module 1 selon le CTD.....	45
Tableau 06 : comparatif du module 1 de l'US CTD et l'EUROPEAN CTD.....	56
Tableau 07 : Mise à jour du module II.....	59
Tableau 08 : Mise à jour du module III.....	63
Tableau 09 : Mise à jour du module IV.....	75
Tableau 10 : Mise à jour du module V.....	77

Liste des Annexes :

Annexe 01 : EU-CTD (NTA, Vol. 2B, Edition May 2006) vs. NTA, Vol. 2B.....	77
Annexe 02 : Plan du module 1 européen 2.0 du CTD 2015.....	85
Annexe 03 : Organisation du MODULE 1 de l'US CTD.....	87

Liste des abréviations

- AF** : Application Form
- AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- ASM** : Assemblée mondiale de la Santé
- BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication ou Good Manufacturing Practices (GMP)
- CEP** : Certificat of European Pharmacopeia
- CHMP** : Comité des médicaments à usage Humain
- COMP** : Comité des médicaments orphelins
- CTD** : Commun technical document
- DCI** : Dénomination Commune Internationale
- DMF** : Drug master file
- e-CTD** : Electronic-Common Technical Document
- EFPIA** : European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
- EMA** : European medicine agency
- FDA** : Food and drug administration
- GCP** : les bonnes pratiques cliniques
- ICH** : International conference harmonisation
- ISO** : **International Standard Organisation**
- NCE** : Nouvelle entité chimique
- NDA** : New Drug Application
- NTA** : Notice to applicant
- OGM** : Organismes Génétiquement Modifiés
- OMS** : Organisation mondiale de la santé
- RCP** : Résumé des caractéristiques du prod

Introduction générale

Les médicaments sont des substances possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des pathologies humaines, toute fois le risque d'effets indésirables et d'intoxication reste majeur, Par ailleurs, les médicaments ont été à maintes reprises au cœur des crises sanitaires (diéthylstilbestrol, thalidomide, coxibs, isoméride, benfluorex, etc.). Tenant compte de cette particularité, la commercialisation du médicament doit faire l'objet d'une réglementation très stricte.

De ce fait, les médicaments sont soumis à une procédure d'enregistrement en vue de l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché communément appelée AMM « Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique désire mettre en vente un médicament sur le marché, une autorisation de mise sur le marché (AMM) doit être délivrée par l'autorité réglementaire compétente », L'AMM est la garantie que le médicament possède un profil de qualité, de sécurité et d'efficacité satisfaisants et qu'il peut être mis à disposition dans des conditions d'utilisations précises, Ce dossier de demande d'AMM doit être rédigé dans un format standardisé international appelé CTD « Common Technical Document ».

L'absence de textes réglementaires suffisants ainsi que de guidelines pour l'élaboration ainsi que l'adaptation des dossiers CTD issus principalement des transferts de technologie en Algérie constituent non seulement un défi pour les fabricants locaux mais aussi la problématique de notre travail.

Notre travail a pour objectif dans un premier temps la présentation des différents modules constituant le CTD dans les pays les plus développés à la tête des autorités sanitaires les plus strictes, puis une comparaison entre les exigences de ces derniers nous permettra d'analyser la pertinence de ces différences, après cette comparaison nous étudierons les exigences locales en Algérie puis nous clôturons ce travail par une lecture critique d'un dossier de médicament fabriqué localement sous licence.

A travers cette démarche nous allons pouvoir comprendre profondément les exigences réglementaires et techniques à l'internationales mais aussi d'extrapoler et comprendre à la fois les défis et la possibilité ainsi que le taux de réponse atteint par nos fabricant locaux aux exigences locales.

Chapitre I : Généralités

I.1 Notions générales

I.1.1 Le médicament

Le médicament a une définition bien précise, on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique¹.

Cette définition assez large regroupe divers types de médicaments au premier rang desquels se trouvent les spécialités pharmaceutiques.

Une spécialité pharmaceutique est définie comme tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale. La spécialité est préparée en milieu industriel dans un laboratoire pharmaceutique sous le contrôle des pharmaciens d'industrie et de l'administration qui délivrent une autorisation de mise sur le marché pour cette spécialité. Elle est caractérisée par un conditionnement particulier identique pour toutes les unités de vente, une dénomination spéciale qui peut être soit un nom de marque soit une dénomination scientifique assortie d'une marque ou du nom du fabricant².

Un médicament est composé d'une substance active « tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, traitement ou la prévention d'une maladie, ou agir sur la structure ou les fonctions de l'organisme humain ou animal par des moyens pharmacologiques. Un médicament peut contenir plusieurs principes actifs : un excipient « tout composant, autre que la substance active, qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) aux principes actifs ou

¹ https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867/2007-02-27 consulté le 02/02/2023

² L'abrégé : initiation à la connaissance du médicament (par l'édition Elsevier Masson)

d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit tels que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication. La formulation d'un médicament comprend généralement plusieurs excipients.

Des règles précises d'étiquetage, d'inscription, sur les listes et de remboursements existent.

La fabrication et la vente des médicaments ainsi que celle d'autres produits entrent dans le monopole pharmaceutique. La fabrication et la délivrance d'un médicament sont soumises à une réglementation stricte et sont contrôlées par des pharmaciens. Les médicaments sont dispensés aux patients dans des officines tenues par des pharmaciens, le nombre d'officine étant réglementé.

I.1.2 L'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique regroupe les pharmacies, les parapharmacies, les laboratoires pharmaceutiques et les agences de sécurité du médicament et des produits de santé (FDA, EMA, ANSM...). Elle gère l'élaboration, la production, la mise sur le marché et la surveillance de tous les médicaments commercialisés. Elle concerne les médicaments à destination à l'Homme et l'animal.

I.1.2.1 Histoire de L'industrie pharmaceutique

Au XXe siècle, les découvertes centrales des années 1920 et des années 1930 dans le domaine de la médecine, telles que la pénicilline et l'insuline, commencent alors à être produites en quantité industrielle et distribuées au détail. La Suisse, l'Allemagne et l'Italie ont des industries particulièrement puissantes, suivies de près par le Royaume-Uni, les États-Unis, la Belgique et les Pays-Bas³.

Une législation est adoptée pour encadrer les expérimentations et approuver les médicaments qui reçoivent un label adéquat. La distinction est faite entre les médicaments

³ Philippe Pignard : le grand secret de l'industrie pharmaceutique

nécessitant une ordonnance et les médicaments en vente libre au fur et à mesure que l'industrie pharmaceutique grossit et mûrit.

L'industrie pharmaceutique se développe sérieusement à partir des années 1950 à la suite du développement d'une approche systématique et scientifique, d'une meilleure compréhension du corps humain (en particulier avec l'ADN) ainsi que l'apparition de procédés manufacturiers plus sophistiqués⁴.

1.1.2.2 Les défis de l'industrie pharmaceutique :

Au jour d'aujourd'hui, cette industrie est en plein essor et constitue une industrie à effet économique majeur dans les pays développés et un défi de sécurité sanitaire dans les pays en voie de développement. De ce fait, l'industrie pharmaceutique présente des facteurs de croissance et des défis qu's'illustre comme suit :

- Des besoins en médicaments en croissance permanente, en raison de :
 - Du vieillissement de la population.
 - D'un plus large accès aux services de santé dans de nombreux pays.
 - Des progrès thérapeutiques réalisés.
 - De l'augmentation des maladies de longue durée (hypertension artérielle, diabète...).
 - De l'apparition ou l'identification de nouvelles maladies.
 - De l'amélioration de la compréhension du corps humain.
- La difficulté de découvrir de nouveaux médicaments efficaces en de courts délais.
- Le non-respect des Brevets dans certains pays.
- Les AMM sont de moins en moins nombreuses.
- La montée de la biotechnologie.

1.1.2.3 les Formes juridiques des médicaments⁵

⁴ Encyclopédie de sécurité et de santé au travail. Chapitre 79 l'industrie pharmaceutique

⁵ Article L 5111-1 du CSP, article L 5132-1 du CSP

On distingue trois formes juridiques de médicaments, il peut s'agir des catégories de produits suivants :

- **Produits éthiques** : ces molécules sont protégées par un brevet, dont la durée est de 15-20 ans, durant cette période, aucune autre entreprise ne peut les copier, leur prix est élevé.
- **Génériques** : la formulation des médicaments éthiques est tombée dans le domaine public, la concurrence s'en empare, les prix chutent ;
- **OTC (Over The Counter)** : ces molécules ne nécessitent pas d'être prescrites par le médecin, elles peuvent être achetées directement en pharmacie ou, pour certaines, en grande surface, leurs prix sont élevés mais leur marché reste restreint.

I.1.2.4 Les brevets dans l'industrie pharmaceutique⁶

Il existe trois types de brevets :

- **La molécule chimique** : l'invention portant sur un médicament ne peut être valablement brevetée que si elle a pour objet un produit, une substance ou une composition présentée pour la première fois comme constituant un médicament.
- **Le brevet de synthèse** : le procédé de fabrication d'un produit peut être protégé.
- **Le brevet de formulation** : il porte sur la forme, la formulation galénique, les associations avec d'autres principes actifs convenait alors, pour des raisons de rationalité et de clarté de procéder à la codification des directives en les regroupant en un texte unique. Cette nouvelle directive est présentée comme une étape importante dans la réalisation de l'objectif de la libre circulation des médicaments.⁷

I.2 Les Autorités sanitaires

I.2.1 L'organisation mondiale de la santé OMS

⁶ <https://www.leem.org/developpement-brevets-et-marques> consulté le 04/02/2023

⁷ [Toute l'europe.fr](https://europe.fr) consulté le 05/02/2023

L'OMS est une agence spécialisée de l'Organisation des Nations Unies qui a pour mission de promouvoir la santé à travers le monde. Pour atteindre cet objectif, l'OMS joue un rôle clé dans l'établissement de normes internationales pour les produits pharmaceutiques, notamment les médicaments, les vaccins et les produits de santé de base.

1.2.1.1 Historique de l'OMS

Au lendemain de la Seconde Guerre mondiale, la Conférence des Nations Unies sur les organisations internationales s'est réunie à San Francisco en avril 1945 pour poser les fondations d'un monde meilleur [...] où tous les êtres humains pourront vivre une vie décente d'hommes libres ⁸. Parmi ces bases, la création d'une nouvelle organisation internationale de la santé a été votée.

Il faut rappeler que l'avènement de l'OMS est intervenu à la suite de plusieurs conférences et conventions sanitaires à partir de 1851.

1.2.1.2 Rôle de l'OMS

L'organisation de l'industrie pharmaceutique : L'Organisation mondiale de la santé (OMS) joue un rôle important dans l'établissement de normes internationales pour les produits pharmaceutiques. En travaillant avec les gouvernements, les fabricants et les autres parties prenantes, l'OMS s'efforce d'assurer que les produits pharmaceutiques soient de haute qualité, sûrs et efficaces pour les patients dans le monde entier. Les normes de l'OMS sont également utiles pour les fabricants de produits pharmaceutiques, car elles les aident à comprendre les exigences pour produire et commercialiser leurs produits de manière responsable et conformément aux normes internationales⁹.

Surveillance des effets secondaires des médicaments commercialisés par L'OMS : La surveillance des effets secondaires des médicaments est un processus complexe qui implique une collaboration entre plusieurs parties, notamment les agences nationales de santé,

⁸ Truman, H., Discours de clôture de la Conférence de San Francisco, San Francisco, Etats-Unis, 1945

⁹ Les défis du docteur Tedros *Hommage Le Monde* (1er juillet 2017), en ligne : www.lemonde.fr/idees/article/2017/07/01/oms-les-defis-du-docteur-tedros_5154190_3232.html

les fabricants de médicaments, les professionnels de la santé et les patients. L'OMS joue un rôle clé dans ce processus en coordonnant les efforts pour surveiller les effets secondaires des médicaments à l'échelle mondiale et en fournissant des orientations pour évaluer la sécurité des médicaments¹⁰.

Le soutien de la recherche et de l'innovation : L'OMS s'engage à améliorer la santé mondiale en soutenant la recherche sur les médicaments. En plus de faciliter la collaboration entre les différents acteurs du secteur de la santé, l'OMS investit également dans la recherche sur les nouveaux médicaments pour les maladies négligées, qui ont souvent été ignorées par les entreprises pharmaceutiques en raison de leur faible rentabilité¹¹.

I.2.2 European Medicine Agency EMA

I.2.2.1 Historique de L'EMA

L'EMA est opérationnelle depuis le 1er janvier 1995. Elle fait partie des agences européennes. L'agence est basée à Londres par décision des chefs d'état et de gouvernement prise lors du Conseil européen de Bruxelles du 29 octobre 1993. En 2001, la Commission européenne propose une nouvelle directive pour les médicaments à usage humain 2001/83/CE ainsi que pour les médicaments à usage vétérinaire 2001/82/CE. En effet, les textes concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux médicaments ont été modifiés à plusieurs reprises et de façon substantielle.

A la fin de l'année 2009, pour des raisons pratiques, la charte graphique ainsi que l'acronyme de l'agence ont été modifiés. L'EMA devient l'EMA, mais le nom de l'agence demeure identique : European Medicine Agency.

I.2.2.2 Rôle de L'EMA

¹⁰ MISE EN OEUVRE DE LA STRATEGIE PHARMACEUTIQUE REVISEE DE L'OMS. QUARANTE-CINQUIEME ASSEMBLEE MONDIALE DE LA SANTE 18 mars 1992

¹¹ Organisation mondiale de la santé, L'approche multisectorielle de l'OMS "Un monde, une santé", 2017, en ligne : [Organisation mondiale de la santé <https://www.who.int/features/qa/one-health/fr/>](https://www.who.int/features/qa/one-health/fr/). [OMS, L'approche multisectorielle]

Selon le règlement 726/2004/CE, l'Agence est chargée de coordonner les ressources scientifiques existantes mises à sa disposition par les états membres en vue de l'évaluation, de la surveillance et de la pharmacovigilance des médicaments à usage humain et vétérinaire.

L'évaluation scientifique des demandes d'autorisation européennes de mise sur le marché des médicaments soumises selon la procédure centralisée : dans le cadre de la procédure centralisée, les sociétés ne soumettent à l'EMA qu'une seule demande d'autorisation de mise sur le marché. Une fois octroyée par la commission européenne, une autorisation de commercialisation centralisée (ou communautaire) est valide dans toute l'union européenne (UE) et dans les États de l'EEE-AELE (Islande, Liechtenstein et Norvège). Tous les médicaments à usage humain et vétérinaire dérivés de la biotechnologie et d'autres processus haute technologie doivent être approuvés par l'intermédiaire de la procédure centralisée. Il en va de même pour tous les médicaments destinés au traitement du VIH/Sida, du cancer, du diabète ou des maladies neurodégénératives, des dysfonctions auto-immunes et immunes et des maladies virales, ainsi que pour tous les médicaments orphelins désignés et destinés au traitement des maladies rares. De même, tous les médicaments vétérinaires destinés à améliorer les performances en vue de promouvoir la croissance des animaux traités, ou d'augmenter le rendement par les animaux traités, doivent passer par la procédure centralisée.

En ce qui concerne les médicaments ne relevant d'aucune des catégories susmentionnées, les sociétés peuvent soumettre une demande d'autorisation de mise sur le marché centralisée à l'EMA, à condition que le médicament constitue une innovation thérapeutique, scientifique ou technique majeure ou qu'il soit à tout autre égard dans l'intérêt de la santé humaine ou animale¹².

¹² Agence européenne des médicaments : document de l'EMA référence : EMEA/350519/2007

I.2.3 The United State Food and Drug Administration U.S FDA

I.2.3.1 Historique de l'US FDA

La commercialisation d'un médicament dans les 50 états des Etats-Unis requiert une autorisation préalable de mise sur le marché au niveau fédéral, délivrée par la FDA, agence du médicament et de la sécurité alimentaire américaine¹³.

La FDA est une agence de santé publique, scientifique et réglementaire, qui dépend du département américain de la santé (Department of Health and Human Service ou DHHS). Elle est directement en contact avec le président des Etats-Unis. En effet, le directeur (Commissioner) de la FDA est désigné par le président des Etats-Unis et sa nomination est confirmée par le sénat¹⁴.

I.2.3.2 Rôle de la US FDA

La protection de la santé publique et s'assure de la sécurité, de l'efficacité et de la qualité des médicaments humains et vétérinaires, des produits biologiques, des dispositifs médicaux, des cosmétiques, des produits émettant des radiations et de la nourriture.

Assurer l'accélération de l'innovation afin de mettre à disposition de la population des médicaments et de la nourriture plus efficaces, sûrs et à un prix abordable.

Aider les consommateurs à acquérir des informations précises et scientifiques leur permettant une utilisation plus saine des médicaments et des aliments afin d'améliorer leur santé¹⁵.

La FDA accomplit sa mission en établissant et en mettant en application les exigences réglementaires du FD&C Act, de ses amendements et d'autres lois de Santé Publique.

¹³ <http://www.fda.gov/> consulté 09/02/2023

¹⁴ Thèse d'exercice Pharmacie :

Procédure d'enregistrement des médicaments aux Etats-Unis

Par Guerard Aurélie, sous la direction de Pascaretti Cécile (2005), Université de Limoges

¹⁵ <http://www.fda.gov/> consulté 09/02/2023

I.2.4 L'Agence nationale des produits pharmaceutiques ANPP « Algérie »

L'agence nationale des produits pharmaceutique est une autorité administratif indépendante dotée de la personnalité morale et l'autonomie financières.

Historique de l'ANPP

L'ANPP était mise en place en 2008 localisée, elle est rentrée en activité en février 2017.

Rôle de l'ANPP

L'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP) est chargée d'évaluer l'efficacité, la qualité et la sécurité d'emploi des produits de santé. Sa compétence s'applique aux médicaments, aux matières premières et aux dispositifs médicaux à usage de la médecine humaine.

L'ANPP est dotée de responsabilités notamment dans le domaine de la recherche, des études de suivi des patients et du recueil des données d'efficacité et de tolérance. Ses missions sont également élargies en matière de contrôle de la publicité, d'information des patients et des professionnels mais aussi de sanctions à l'égard des fabricants de produits pharmaceutiques en cas de manquement à leurs obligations. Agence d'évaluation et d'expertise, l'ANPP est également une agence de décision dans le domaine de la régulation sanitaire des produits de santé.

A cet effet, elle est chargée d'élaborer une réglementation qui embrasse l'ensemble des spécialités liées à ses d'activités. Elle dispose de moyens renforcés pour assurer la surveillance et l'évaluation des produits de santé, d'inciter au développement d'une recherche indépendante orientée sur la sécurité des produits, de mener des études de suivi, de recueillir des données d'efficacité et de tolérance, de faire réaliser des essais cliniques. De même,

l'ANPP devra être informée de toute restriction ou interdiction imposée par les autorités sanitaires étrangères¹⁶.

L'ANPP assure toutes ses missions déjà citées dans les textes réglementaires via les commissions mixtes spécialisées suivantes¹⁷ :

- a) ***Commission d'enregistrement de médicaments*** : chargée d'évaluer les demandes d'enregistrement, d'autorisation d'utilisation temporaire, modification et renouvellement.

- b) ***Commission de contrôle de l'information médicale scientifique et de la Publicité*** : traite l'information médicale et scientifique du dossier de demande, octroi ou non de visa de la publicité des produits pharmaceutiques.

- c) ***Commission d'étude des prix des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux à usage de la médecine*** : chargée d'étudier et de proposer le prix du médicament soumis à l'enregistrement et homologation sur la base des données économiques et financières.

- d) ***Commission d'homologation des dispositifs médicaux*** : chargée de donner un avis notamment sur les dossiers des demandes d'homologation des dispositifs médicaux. (Aussi en ce qui concerne le renouvellement, modification, retrait et suspension de la décision d'homologation).

¹⁶ Article 173-1 de journal officiel de la république Algérienne N°44

¹⁷ Section 1.2, 3.4 de 1ier chapitre de journal officiel de la république Algérien n°67 de 8
RABIE EL AOUEL

I.3 Règlementations pharmaceutiques

I.3.1 Bonnes pratiques de fabrication

I.3.1.1 Définition du BPF

L'OMS définit les BPF comme « un des éléments de l'assurance de la qualité, elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché »¹⁸.

Les BPF, sont « l'élément d'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente selon les normes de qualité adaptées à leur emploi », elles sont établies sous forme de plusieurs lignes directrices concernant les médicaments à usage humain, médicaments expérimentaux à usage humain et les substances actives. On y retrouve les mêmes chapitres que dans les « Good Manufacturing Practices ».¹⁹

I.3.1.2 Les constituants des BPF

Les BPF actuelles sont organisés en 4 parties²⁰ :

- **Partie 1** : Lignes directrices générales liées à la fabrication des médicaments à usage humain. Cette partie est regroupée en 9 chapitres :

- Le système qualité pharmaceutique
- Le personnel

¹⁸ Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF)

¹⁹ OMS. Bonnes Pratiques de Fabrication des Produits Pharmaceutiques : Grands Principes. 2014. Annex 2. Technical Report Series 986.

²⁰ « Les Bonnes Pratiques de Fabrication des substances actives et des Médicaments à usage humain (BO N° 2015/12 bis) ». [En ligne]. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-defabrication-de-medicaments-a-usage-humain/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-defabrication-de-medicaments-a-usage-humain/(offset)/2) consulté le 07/02/2023

- Les locaux et matériel
 - La Documentation.
 - La Production
 - Le contrôle de la qualité
 - Les activités externalisées
 - Les réclamations, défauts qualité et rappels de médicaments
 - Les auto-inspections
- **Partie 2** : lignes directrices générales liées à la fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments

Cette deuxième partie, directement issue de l'ICH Q7, regroupe plusieurs notions concernant les substances actives comme les prérequis :

- Management de la qualité,
- Personnel
- Bâtiment et installations, équipements de fabrication,
- Documents et enregistrements.
- Le cycle de vie de la substance active
- Gestion des matières,
- Production et contrôles en cours de procédé,
- Conditionnement et étiquetage d'identification des substances actives et intermédiaires,
- Stockage et distribution, contrôles en laboratoire,
- Validation,
- Maitrise des modifications
- Refus et réutilisation des matières,
- Réclamations et rappels,
- Fabricants sous contrat.
- Agents/courtiers/négociants/distributeurs/reconditionneurs/réétiqueteurs

- Les dispositions particulières pour les substances actives fabriquées par culture cellulaire/fermentation.
 - Les substances actives utilisées en essais cliniques
 - Glossaire
- **Partie 3** : documents relatifs aux BPF (ICH Q9, ICH Q10 et exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot) dont l'application reste facultative.

Cette partie regroupe les lignes directrices ICH en assurant la gestion du risque qualité (ICH Q9) et le système qualité pharmaceutique (ICH Q10, adopté en juin 2008) qui vient en complément du chapitre 1 « Système qualité pharmaceutique ».

Au début des années 2000, l'ICH, qui rassemble les autorités de réglementation et les représentants de l'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon et des Etats-Unis, crée une nouvelle approche de la qualité. Cette dernière doit reposer sur des fondations scientifiques et la gestion du risque. Ces lignes directrices permettent d'harmoniser les pratiques dans le monde entier. Les notes explicatives ICH Q8, Q9 et Q10 concernent la qualité.

L'ICH Q8 explique les principes du Quality by Design. C'est-à-dire la mise en place d'un système qualité dès les étapes de conception (les étapes de développement), d'obtenir plus de souplesse de la part des autorités réglementaires.

L'ICH Q9 explique les principes de la gestion du risque qualité, le processus général de gestion du risque qualité, la méthodologie de gestion du risque et l'intégration de la gestion du risque qualité aux activités de l'industrie.

L'ICH Q10 explique le système qualité pharmaceutique, la responsabilité de la direction, l'amélioration continue des performances du procédé et de la qualité du produit en se basant sur les normes de l'ISO9001.

- **Partie 4** : 19 lignes directrices particulières (pour les médicaments stériles, radiopharmaceutiques, des gaz médicaux...).

1.3.1.2 Objectif des BPF :

Il est axé sur la sécurité, la pureté et l'efficacité du médicament. Elles regroupent l'ensemble des dispositions auquel doit se soumettre l'établissement pharmaceutique afin de garantir la sécurité du patient.

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

I.3.2 L'enregistrement des médicaments

Tout Médicament est soumis à une procédure d'enregistrement et/ou d'approbation avant sa commercialisation.

En Algérie, la procédure d'enregistrement est fixée par voie réglementaire et se fait auprès des autorités responsables dont l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutique sous tutelle du Ministère de l'Industrie Pharmaceutique.

Selon la réglementation Algérienne « Le dépôt du dossier d'enregistrement ou du dossier de renouvellement de la décision d'enregistrement est subordonné au versement d'un droit ou d'une redevance pour l'enregistrement ou le renouvellement à la charge de l'établissement pharmaceutique demandeur. Une quittance justifiant le règlement des droits ou des redevances à l'enregistrement ou au renouvellement, est jointe aux dossiers précités, conformément à la législation et à la réglementation en vigueur ».

1.3.2.1 Composition de dossier d'enregistrement en Algérie :

Le dossier d'enregistrement doit être déposé par le pharmacien directeur technique de l'établissement pharmaceutique de fabrication et/ou d'exploitation, conformément à la

législation et à la réglementation en vigueur. Le dossier d'enregistrement doit comporter les renseignements et les documents suivants²¹ :

- Le nom ou la raison sociale et le domicile ou le siège social de l'établissement pharmaceutique demandeur, du pharmacien directeur technique et, le cas échéant, du fabricant.
- La dénomination commerciale du médicament.
- La composition qualitative et quantitative de tous les composants du médicament comprenant la mention de sa dénomination commune internationale (DCI) ou la mention de la dénomination chimique.
- L'évaluation des risques que le médicament pourrait présenter pour l'environnement, le cas échéant.
- Les indications thérapeutiques, les contre-indications et les effets indésirables ;
- La posologie, la forme pharmaceutique, le mode et la voie d'administration, les conditions et la durée de conservation.
- Les explications sur les mesures de précaution et de sécurité à prendre lors du stockage du médicament, de son administration au patient et de l'élimination des déchets ainsi qu'une indication des risques potentiels que le médicament pourrait présenter pour l'environnement.
- La description du mode de fabrication.
- La description des méthodes de contrôle utilisées par le fabricant.
- Le résultat des essais :
 - pharmaceutiques (physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques).
 - non cliniques (toxicologiques et pharmacologiques).
 - cliniques.
- Le résumé des caractéristiques du produit approuvé par l'autorité de réglementation pharmaceutique du pays d'origine.
- Une proposition du résumé des caractéristiques du produit conformément à l'annexe I, de la maquette du conditionnement secondaire et du conditionnement primaire du médicament ainsi que la notice destinée au marché algérien conformément à l'annexe II en

²¹ Journal officiel Arrêté du 28 Ramadan 1442 correspondant au 10 mai 2021 fixant la composition du dossier d'enregistrement et du dossier de renouvellement de la décision de l'enregistrement des médicaments à usage de la médecine humaine

caractères apparents, aisément lisibles en langue arabe et en toute langue étrangère usitée en Algérie, (les annexes I et II sont jointes à l'original du présent arrêté).

- L'autorisation de mise sur le marché dans le pays d'origine et le certificat du produit pharmaceutique (CPP) et le certificat de libre vente (CLV) ou tout autre document émanant des autorités de réglementation pharmaceutique, attestant que le médicament est enregistré et commercialisé dans le pays d'origine.
- Un document duquel il ressort que les différents intervenants dans la fabrication et les essais cliniques, le cas échéant, du produit fini, notamment la conformité aux bonnes pratiques de fabrication, aux bonnes pratiques de laboratoire et aux bonnes pratiques cliniques (BPF/BPL/BPC), sont autorisés dans leur pays à réaliser les activités déclarées dans le dossier d'enregistrement.
- Une copie de toute autorisation de mise sur le marché du médicament obtenue dans les autres pays.
- La structure du prix du médicament.
- La désignation du médicament en tant que médicament :
 - bio-thérapeutique.
 - immunologique.
 - radiopharmaceutique.

Les documents et les renseignements relatifs aux résultats des essais pharmaceutiques, non cliniques et cliniques, doivent être accompagnés de résumés détaillés établis conformément à la réglementation en vigueur, en la matière.

- Les renseignements et les documents cités sont présentés sous le format CTD en cinq (5) modules :
 - Le module 1 : fournit les données administratives spécifiques.
 - Le module 2 : fournit des résumés de qualité cliniques et non-cliniques.
 - Le module 3 : fournit des informations sur la qualité de la (les) substance(s) active(s) et du produit fini.
 - Le module 4 : fournit les rapports non-cliniques.

- Le module 5 : fournit les rapports cliniques.

- La présentation du dossier d'enregistrement sous le format (CTD) est applicable à toute demande d'enregistrement, de renouvellement et/ou de modification de la décision d'enregistrement. Cette présentation est aussi applicable à tous les types de médicaments, notamment les bio-thérapeutiques, les immunologiques et les radiopharmaceutiques.

- L'établissement pharmaceutique demandeur doit soumettre, à la demande de l'agence nationale des produits pharmaceutiques, le médicament, ses matières premières, le cas échéant, ses produits intermédiaires ou autres composants, les réactifs et les moyens spécifiques nécessaires inhérents au contrôle de qualité du produit fini ainsi que les documents y afférents. L'agence nationale des produits pharmaceutiques notifie à l'établissement pharmaceutique demandeur les quantités à soumettre, conformément aux spécifications du dossier d'enregistrement ou de toute autre pharmacopée et référentiel reconnu, en vue de vérifier que le produit fini possède bien la composition et les caractéristiques déclarées dans le dossier déposé.

Toute opération d'enregistrement est couronnée par l'approbation ou le rejet du dossier d'enregistrement, l'approbation s'illustre dans l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché.

I.3.3 L'Autorisation de Mise sur le Marché

En l'absence de texte réglementaire local expliquant le parcours d'approbation des produits pharmaceutiques en Algérie, nous sommes contraints de présenter la procédure dans les pays développés, qui par soucis de transparence, veille à la communication de tous les détails concernant l'approbation des médicaments.

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est un dispositif que l'on retrouve dans la plupart des pays développés. C'est la pièce maîtresse du contrôle des Etats sur les marchés du médicament. Au premier abord, elle correspond à une articulation claire et nette entre évaluation sanitaire et vie économique du médicament, issue d'une évaluation des risques et bénéfices apportés par le médicament. L'AMM, est la décision qui lui donne accès au marché.

L'AMM, établit ainsi une ligne de partage et une division du travail entre l'évaluation sanitaire qui est le fait des Etats et le marché auquel elle donne accès. Mais dès lors qu'on

examine de près les modalités et les conditions d'exercice des évaluations et des décisions aboutissant aux AMM, sera appelé brièvement : le « dispositif d'AMM », apparaît être la complexité de la double dimension sanitaire et économique de cette autorisation. Loin d'être le simple point d'articulation d'une division du travail entre l'État et le marché, ce dispositif d'AMM, est constamment travaillé par des tensions entre les exigences de politiques sanitaires et celles des industries pharmaceutiques livrées à la concurrence ; à chaque phase de leur transformation, les composantes de ce dispositif sont des équilibres stabilisés de ces différentes tensions²².

L'autorisation de mise sur le marché du médicament, est comme son nom l'indique, une décision d'autorisation. Elle résulte de ce que l'État, via le législateur, s'est arrogé un pouvoir d'approbation préalable. Un produit ne peut pas être mis, par celui qui l'a conçu et produit, librement et directement sur le marché. Il faut pour cela qu'il subisse une évaluation et une décision d'approbation. Cette décision d'autorisation s'appuie sur l'évaluation d'un dossier qui est proposé par l'industriel. Puis cette évaluation aboutit à la décision d'autorisation ou de non-autorisation de mise sur le marché du médicament. Autant dire que ce qu'on appelle l'AMM, articule à la fois la recherche scientifique pour la conception, la production et l'évaluation des molécules ou des médicaments, les stratégies commerciales et industrielles des firmes et enfin les soucis sanitaires et/ou économiques des pouvoirs publics.

1.3.3.1 La commission de l'autorisation de mise sur le marché

La possibilité d'une AMM, exige la satisfaction de trois conditions qui se rassemblent et se complètent dans un ordre chronologique différent. Chacune de ces trois conditions traduit, stabilise et met en jeu un certain état des relations, coopérations et rapports de force entre les industriels et les États concernés.

La première condition est juridique : l'AMM est une approbation préalable à l'entrée sur le marché imposée par l'État. Il faut donc que dans le droit ou la réglementation de ce pays apparaisse un moment donné ce pouvoir d'approbation préalable. Son émergence a une histoire différente selon les pays. En France, il apparaît en 1941, sous Vichy, avec le nom de visa. Il est plus tardif aux États-Unis puisque postérieur à la catastrophe de la Thalidomide.

²² L'autorisation de mise sur le marché du médicament : une décision administrative a la fois sanitaire et économique (phillipe urfalino) (dans revue française des affaires sociales).

La seconde condition est scientifique : elle est relative à l'instrument de mesure permettant l'évaluation : sans l'invention de l'essai clinique randomisé en double-aveugle, l'évaluation des médicaments serait bien difficile. Inventé en Grande-Bretagne et aux États-Unis, elle se développe aux USA dès les années 1940-1950, ne se diffuse en Europe que dans les années soixante-dix.

La troisième condition est organisationnelle : l'évaluation suppose une mobilisation et une organisation d'une compétence collective à évaluer. Dans chaque pays, il y a une histoire différente de l'organisation de cette compétence. En France, c'est cette troisième dimension qui apparaît en dernier puisque l'approbation préalable date de 1941, sous le nom de visa rebaptisé AMM, en 1967 ; les essais contrôlés, randomisés, en double-aveugle ne se diffusent que dans les années soixante-dix ; enfin la commission d'autorisation de mise sur le marché est créée en 1978 avec le souci de forger de toutes pièces une compétence française en matière d'évaluation des médicaments. Cette création résulte de la convergence de plusieurs facteurs : d'abord un nouveau ministère et une nouvelle administration, le ministère Veil ; ensuite la directive européenne de 1975 qui exigeait que les AMM soient délivrées à partir d'un catalogue d'essais assez précis ; enfin la prise de conscience, au sein de ces administrations, du retard français (notamment vis-à-vis de la Grande-Bretagne et des pays de l'Europe du nord). Deux grandes décisions méritent mention : la principale est la création de la direction de la Pharmacie et du Médicament et l'autre, au sein de cette direction, la création d'une commission d'AMM. La création de cette commission d'AMM correspond à l'invention d'un mode d'organisation et de mobilisation des compétences.

Le modèle qui a été choisi, nommé modèle de l'expertise externe tient à deux caractéristiques :

- L'administration coopte, sans complètement l'absorber, une expertise externe.
- La décision administrative et politique vise à être le reflet d'un consensus de la communauté scientifique médicale. La commission, instrument de cette implication de la communauté scientifique dans la décision, est composée essentiellement de cliniciens et de pharmacologues, travaillant le plus souvent dans des services

hospitaliers. Le contre-modèle est celui de la Food and Drug Administration qui, elle utilise l'expertise interne : un expert de la FDA y travaille à plein temps²³.

1.3.3.2 Les critères et le comparatif de l'évaluation

La deuxième composante du dispositif d'AMM est l'ensemble stabilisé des critères et référents de l'évaluation. Celle-ci est toujours l'évaluation d'un rapport et même de plusieurs rapports emboîtés. Il s'agit d'abord du rapport bénéfices/risques puis du rapport bénéfices/risques/gravité de la maladie. Les critères prévus dans les textes réglementaires sont le bénéfice et le risque. Il s'agit de mettre le bénéfice, l'efficacité prouvée du médicament, en rapport avec les risques, les effets secondaires que peut provoquer ce médicament et qui sont également démontrés. Mais ce rapport bénéfices/risques n'est pas celui qui est opérant parce que l'utilisation de ce seul rapport est impossible. Ce qui est pertinent, c'est le rapport bénéfices/risques/gravité car un médicament sera accepté même avec des effets secondaires importants s'il permet la rémission d'une maladie très grave. Le rapport entre l'efficacité du médicament et les risques qu'il génère n'est évaluable qu'une fois prise en compte la gravité de la pathologie.

²³ L'autorisation de mise sur le marché du médicament : une décision, administrative a la fois sanitaire et économique (phillipe urfalino) (dans revue française des affaires sociales).

Chapitre II : Le Dossier Technique Commun « CTD »

II.1 Définition du CTD

Le dossier d'AMM se présente, depuis quelques années, sous le format dit « Commun Technical Document » (CTD), proposé par « International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use » (ICH) qui vise à harmoniser certaines parties de la réglementation sur le médicament.

L'objectif principal du CTD est d'établir un format international commun aux trois grandes régions d'influence mondiale dans le domaine pharmaceutique que sont l'Europe, les Etats-Unis et le Japon, pour la soumission du dossier d'enregistrement d'AMM d'un produit²⁴.

Le CTD peut être utilisé dans toutes les procédures (nationales ou européennes) et pour tout type de produit (médicament, vaccin, médicament à base de plantes...) qu'ils soient princeps ou génériques. Son organisation est régie par la guideline ICH M4 relative à l'organisation du CTD⁵. Cette guideline donne le plan de ce format de dossier et explique la marche à suivre afin de le constituer mais ne donne en aucun cas le contenu des documents à fournir²⁵.

Le besoin urgent de rationaliser et d'harmoniser la réglementation a été poussé par les inquiétudes sur l'augmentation des coûts des soins de santé, la hausse des coûts de R & D et la nécessité de mettre à disposition des patients de nouveaux traitements sûrs et efficaces dans des délais raisonnables. La prise de conscience qu'il était important d'avoir est une évaluation indépendante des médicaments avant sa mise sur le marché, a été atteinte à des moments différents dans les différentes régions²⁶.

²⁴ . COULON. STRATEGIES D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS DE SANTE : UNE INTERFACE MEDICAMENT-DISPOSITIF MEDICAL - CAS DES PROTEINES OSTEOGENIQUES ET DES SUBSTITUTS OSSEUX SYNTHETIQUES. LIMOGES : s.n., 2012. thèse.

²⁵ International Conference on Harmonisation. Guidance for Industry M4 (R3): Organization of the CTD [Internet]. 2004. Disponible sur: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R3_Organisation/M4_R3_organisation.pdf. Consulté le 15/3/2023

²⁶ FEROYARD. Constitution d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain et ses différentes procédures d'enregistrement en Europe. Rouen : s.n., 2014

En Europe, la nécessité de construire une législation commune est née à la suite de la tragédie de la Thalidomide dans les années 1950-1960. On a ainsi pu voir dans les années 1960-1970 une augmentation des lois, des règlements et des lignes directrices pour l'évaluation des données de sécurité, de qualité et d'efficacité de nouveaux médicaments. L'harmonisation des exigences réglementaires a été lancée par la Communauté Européenne (CE), dans les années 1980. Le succès réalisé en Europe a démontré que l'harmonisation était possible. Dans le même temps, il y avait des discussions bilatérales entre l'Europe, le Japon et les Etats-Unis sur les possibilités d'harmonisation.

La naissance de l'ICH a eu lieu lors d'une réunion en Avril 1990 organisée par l'EFPIA « European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations » à Bruxelles, et au cours de laquelle étaient présents les représentants des autorités de santé et des associations de l'industrie des 3 grandes régions que sont l'Europe, les Etats-Unis et le Japon.

A l'issue de la première conférence du Comité de Pilotage, il a été décidé que les thèmes retenus pour l'harmonisation seraient divisés en Qualité, Sécurité et Efficacité (QSE) afin de refléter les trois critères qui sont la base de l'approbation et de l'autorisation de nouveaux médicaments.

Il faut attendre la 5ème conférence à San Diego en novembre 2000 qui a permis l'adoption de la guideline M4 créant le format CTD. Ce document est entré en vigueur de manière facultative en juillet 2001 et son implémentation dans les trois régions s'est déroulée entre 2003 et 2005. Il a été rendu obligatoire pour l'enregistrement de toute nouvelle AMM depuis le 1^{er} juillet 2003 en Europe et a remplacé l'ancien format NTA « Notice To Applicants»²⁷.

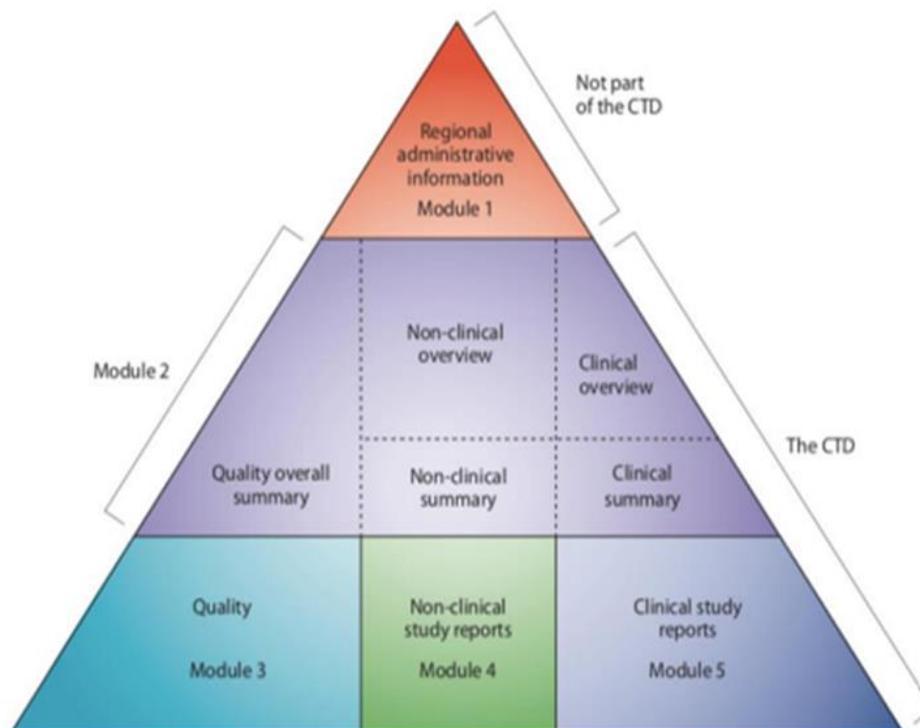
²⁷ [ICH. History about ICH. ICH : harmonisation for better health. \[En ligne\] 2015. http://www.ich.org/about/history.html](http://www.ich.org/about/history.html) consulté le 15/03/2023

II.2 Les constituants du CTD

L'organisation générale du format CTD est décrite dans la ligne directrice ICH M4 intitulée « Organisation du Document Technique Commun pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain » (version du 13/01/2004)²⁸.

Le format CTD définit 5 parties pour le dossier de demande d'AMM, que l'on nomme des Modules comme décrit dans la Figure 1 ci-dessous :

Figure N°1²⁹ : Modules constituant le dossier format CTD



Ces 5 Modules doivent être présentés en respectant strictement la présentation, le contenu et le système de numérotation, défini également dans le Volume 2B de l'avis aux demandeurs

²⁸ EMA. Notice to Applicants Medicinal products for human use: Presentation and format of CTD. 2003. pp. p-10. Vol. Volume 2B.

²⁹ <https://www.ich.org/page/ctd> consulté le 12/03/2023

relatif à la présentation et au format du dossier d'AMM. Le module 1 est spécifique à chaque pays tandis que les modules 2, 3, 4 et 5 sont communs à tous les pays³⁰.

II.2.1 MODULE 1

Il contient l'information administrative et celle relative à la prescription. Ce module 1 ne fait pas partie du CTD harmonisé car il est spécifique à chaque pays.

Dans cette partie du dossier, on retrouvera notamment :

- Une lettre de couverture.
- Un formulaire de demande.
- L'information produit (rnp, notice, étiquetage et maquettes).
- L'information sur les experts qualité, clinique et non-clinique (déclarations signées accompagnées d'une description des diplômes, de la formation et des activités professionnelles).
- Exigences spécifiques liées au statut de la demande.
- Evaluation du risque environnemental.
- Un résumé du système de pharmacovigilance (sps) du demandeur.
- Un plan de gestion de risque (pgr).

Un RCP est un document 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. L'étiquetage est un document qui présente les informations minimales à faire figurer sur l'emballage extérieur et le conditionnement primaire.

³⁰ [EurLex. CTD - Triangle. EurLex. \[En ligne\] 2015.](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf)
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf

La pharmacovigilance est la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation. Elle repose sur l'enregistrement et l'évaluation des effets indésirables notifiés par les professionnels de santé, les patients et les industriels. Toute entreprise exploitant un médicament doit mettre en place un service de pharmacovigilance et doit disposer d'un système de pharmacovigilance³¹.

Le tableau ci-dessous présente l'arborescence en détail du module 1 selon le CTD :

Tableau 01 : Arborescence en détail du module 1 selon le CTD :

Numérotation de la section	Titre
1.0	LETTRE DE COUVERTURE
1.1	TABLE DES MATIERES
1.2	FORMULAIRE DE DEMANDE
1.3	INFORMATION PRODUIT
1.3.1	Résumés des Caractéristiques du produit, étiquetage et notice
1.3.2	Maquettes
1.3.3	Echantillons
1.3.4	Résumés des caractéristiques du produit déjà approuvés dans les Etats membres
1.4	INFORMATIONS CONCERNANT LES EXPERTS
1.4.1	Qualité
1.4.2	Non-clinique
1.4.3	Clinique
1.5	EXIGENCES SPECIFIQUES POUR DIFFERENTS TYPES DE DEMANDES
1.6	EVALUATION DU RISQUE POUR

³¹ ICH. ICH M8 eCTD. ICH : harmonisation for better health. [En ligne] 14 Juin 2011. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M8/ICH_M8_eCTD_14_June_2011.pdf.n consulté 17/03/2023

	L'ENVIRONNEMENT
1.6.1	Organisme non génétiquement modifié
1.6.2	Organisme génétiquement modifié
1.7	INFORMATIONS RELATIVES A L'EXCLUSIVITE COMMERCIALE DU MEDICAMENT ORPHELIN
1.7.1	Similarité
1.7.2	Exclusivité commerciale
1.8	INFORMATIONS RELATIVES A LA PHARMACOVIGILANCE
1.8.1	Système de pharmacovigilance
1.8.2	Plan de gestion de risque
1.9	Informations relatives aux essais cliniques
Données additionnelles	

II.2.2 MODULE 2³²

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. L'organisation de ces résumés est décrite dans les lignes directrices ICH M4Q, M4S and M4E. Cette partie du dossier doit être préparée par des experts Qualité, Clinique et Non-clinique, possédant des qualifications techniques ou professionnelles adéquates.

L'expert pharmaceutique doit être un pharmacien doté d'une expérience pratique suffisante dans la recherche et le développement ou dans la fabrication ou dans les contrôles physiques, chimiques, physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques.

L'expert clinicien doit être un médecin doté d'une expérience pratique clinique et statistique suffisante. Enfin l'expert toxicologue et pharmacologue doivent être qualifiés dans ces matières avec une expérience pratique suffisante. 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 module 2 se présente sous la forme de 7 sections :

- Table des matières
- Introduction
- Quality Overall Summary (ou Résumé Global de la Qualité)
- Non-clinical Overview (ou Résumé détaillé non-clinique)
- Clinical Overview (ou Résumé détaillé clinique)
- Nonclinical Written and Tabulated Summaries (ou Résumé non-clinique)
- Clinical Summary (ou Résumé clinique)

Le Quality Overall Summary (QOS) ou Résumé global de la qualité en section 2.3 passe en revue l'information relative aux données chimiques, pharmaceutiques et biologiques

³² International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of pharmaceuticals for human use.

Revision of M4E guideline on enhancing the format and structure of Benefit-Risk information in ICH Efficacy - M4E (R2). 2015 consulté le 17/03/2023

présentées dans le Module 3. Il suit la même présentation que celle du Module 3 et il ne doit en aucun cas contenir des informations ou justifications qui ne seraient pas présentes dans le Module 3 ou dans une autre section du dossier. Il doit permettre à l'évaluateur Qualité d'avoir une vue d'ensemble sur le Module 3. Il 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. Le QOS d'un médicament contenant une substance active chimique ne doit pas dépasser 40 pages, à l'exclusion des tableaux et figures. La substance active et le produit fini seront présentés dans deux rubriques différentes : la substance active en section 2.3.S et le produit fini en section 2.3.P, comme dans le Module 3.

On retrouvera principalement dans la section 2.3.S : 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. La section 2.3.P 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.

Le Non-clinical Overview ou Résumé détaillé non-clinique en section 2.4 est une évaluation critique de l'information préclinique du dossier. Il ne doit pas excéder 30 pages. 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.

Le Clinical Overview ou Résumé détaillé clinique en section 2.5 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. Il 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. Il est exigé une interprétation de la façon dont les observations relatives à l'efficacité et à la sécurité justifient la posologie proposée et les indications visées ainsi qu'une évaluation de la façon dont le résumé des caractéristiques du médicament est rédigé de façon à optimiser les bénéfices et gérer les risques. Ce document ne doit pas dépasser 30 pages en général.

Le *Non-clinical Summary* ou Résumé non-clinique en section 2.6 est organisé sous forme de résumés factuels et tableaux récapitulatifs présentant les résultats des études de pharmacologie, pharmacocinétique et toxicologie réalisées chez l'animal. Il est recommandé de ne pas dépasser 100-150 pages pour cette section.

Le *Clinical Summary* ou Résumé clinique en section 2.7 présente 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.

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

Tableau 02 : Arborescence en détail 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

II.2.3 MODULE 3³³

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 (3.2.S) et le produit fini associé (3.2.P). Ces deux sections sont organisées de façon très proche.

On retrouvera dans la section 3.2.S relative à la substance active les informations suivantes :

- Informations générales (nomenclature, structure, propriétés générales)
- Fabrication (nom du fabricant, procédé de fabrication et contrôles en cours, contrôles des matières, des étapes critiques et des produits intermédiaires, validation du procédé de fabrication et développement pharmaceutique)
- Caractérisation (élucidation de la structure et impuretés)
- Contrôle de la substance active (spécifications utilisées pour le contrôle de routine et leur justification, méthodes analytiques et leur validation et résultats des contrôles réalisés sur différents lots)
- Substances de référence - Conditionnement de la substance active
- Stabilité (types d'études réalisées, protocoles utilisés, description et validation des méthodes analytiques utilisées, résultats des études sous forme de tableaux, conclusions concernant la stabilité, protocole de stabilité post autorisation et engagement de stabilité si nécessaire)

On retrouvera dans la section 3.2.P relative au produit fini les informations suivantes :

- Description et composition du produit fini
- Développement pharmaceutique (justification du choix des constituants du produit fini, de la formulation, du procédé de fabrication, du conditionnement, des attributs de la qualité microbiologique et de la compatibilité)

³³ International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of pharmaceuticals for human use. The Common Technical Document for the registration of pharmaceuticals for human use: Quality – M4Q (R1) Quality Overall Summary of Module 2, Module 3 : Quality. 2002

- Fabrication (nom du ou des fabricant(s), composition, procédé de fabrication et contrôles en cours, contrôles des étapes critiques et validation du procédé)
- Contrôle des excipients (spécifications et leur justification, méthodes analytiques et leur validation)
- Contrôle du produit fini (spécifications et leur justification, méthodes analytiques et leur validation, résultats des analyses de différents lots et caractérisation des impuretés)
- Substances de référence
- Conditionnement du produit fini
- Stabilité (types d'études réalisées, protocoles utilisés, résultats des études, conclusions concernant la stabilité, protocole de stabilité post autorisation et engagement de stabilité si nécessaire).

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

Tableau 03 : Arborescence en détail 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 intermédiaire
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

II.2.4 MODULE 4³⁴

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, sous forme de rapports d'études relatives à la pharmacologie, la pharmacocinétique et à la toxicité.

Le tableau ci-dessous présente l'arborescence en détail du module 4 :

Tableau 04 : Arborescence en détail 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

³⁴ International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of pharmaceuticals for human use. The Common Technical Document for the registration of pharmaceuticals for human use: Safety – M4S (R2) Nonclinical Overview and Nonclinical Summaries of Module 2, Organisation of Module 4. 2002.

II.2.5 MODULE 5³⁵

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.

Le tableau ci-dessous présente l'arborescence en détail du module 5 :

Tableau 05 : Arborescence en détail du module 5 selon le CTD :

Numérotation de la section	Titre
5.1	TABLE DES MATIERES DU MODULE 5
5.2	Liste de toutes les études cliniques sous forme de tableaux
5.3	Rapports d'études cliniques
5.3.1	Rapports d'études biopharmaceutiques
5.3.2	Rapports d'études en matière de Pharmacocinétique utilisant des biomatériaux humains
5.3.3	Rapports d'études pharmacocinétiques chez l'homme
5.3.4	Rapports d'études de pharmacodynamie chez l'homme
5.3.5	Rapports d'études d'efficacité et de sécurité
5.3.6	Rapports sur l'expérience après mise sur le marché
5.3.7	Formulaire de déclaration des cas et liste des patients (lorsque soumis)
5.4	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

II.3 Les différents types de CTD existants

Le CTD est constitué de 5 modules. Le plan des modules 2 à 5 sont identiques quel que soit l'endroit du monde où le CTD est utilisé. Ces modules suivent un plan détaillé et précis (voire l'Annexe 1), alors que le module 1 est administratif et spécifique à chaque

³⁵ International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of pharmaceuticals for human use. The Common Technical Document for the registration of pharmaceuticals for human use: Efficacy – M4E (R1) Clinical Overview and Clinical Summary of Module 2, Module 5 : Clinical Study Reports. 2002

région et/ ou pays. Les documents qu'il contient peuvent donc varier d'une région à une autre, ce qui va nous permettre de distinguer les différents types de CTD à travers ce module.

II.3.1 The EU CTD

Pour les membres de l'Espace Economique Européen (EEE), à savoir les 28 états-membres de l'Union Européenne auxquels s'ajoutent l'Islande, la Norvège et le Liechtenstein, la version européenne du module 1 en vigueur au 1er Juillet 2015 est la version 2.0

(Voir Annexe 2).

Les Modules doivent être présentés en respectant la présentation, le contenu et le système de numérotation défini dans le Volume 2B de l'avis aux demandeurs d'AMM « Notice to Applicants - Medicinal products for human use », établi par la Commission Européenne en accord avec les autorités de santé des Etats Membres, l'EMA et les parties concernées³⁶.

II.3.1.1 EU- Module I³⁷ :

1.0 la lettre de couverture : La lettre d'accompagnement de la demande doit être incluse ici.

Elle sert à introduire la demande d'AMM. Elle récapitule les différents éléments présents dans le dossier et annonce à quel produit l'évènement réglementaire est lié, pour quel dosage et dans quel pays.

Pour les soumissions sur papier, seule la lettre d'accompagnement de l'État membre concerné /EMEA doit être fournie.

1.1 La table des matières du module 1 : Une table des matières complète doit être fournie pour chaque type de demande, reflétant toutes les sections du module soumises dans le cadre de la demande concernée. La table des matières doit refléter la granularité du

³⁶ 4. Directive 2004/27/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 (J.O.C.E L-136/34 du 30 avr. 2004)

³⁷ Volume 2B Notice to Applicants Medicinal products for human use Presentation and format of the dossier Common Technical Document (CTD) / Module 1 Edition May 2008

dossier soumis, en tenant compte de l'annexe de la ligne directrice M4 de l'ICH sur l'organisation du CTD.

1.2 L'Application Form (AF) : Elle doit être inclus dans le cadre d'une demande d'AMM, d'un renouvellement d'AMM ou d'une variation d'AMM pour toutes les procédures qu'elles soient nationales ou communautaires. Une Application Form est nécessaire pour chaque dosage et/ou forme pharmaceutique excepté dans certains cas où il y a des possibilités de regrouper plusieurs demandes sur une seule Application Form. Il existe 3 modèles d'Application Forms selon le type d'évènement réglementaire à savoir demande d'AMM initiale, renouvellement d'AMM ou variation d'AMM. L'Application Form n'est plus d'actualité pour aucun évènement réglementaire de la procédure centralisée sous sa version papier mais seulement pour les procédures nationales, par reconnaissance mutuelle et décentralisée.

1.3 L'Information Produit : contient le Résumé des Caractéristiques du Produit, la notice du médicament, ses mentions d'étiquetage, la maquette de conditionnement, les infos relatives à l'usage du médicament, le consentement des patients ayant participé aux essais cliniques, les éventuelles Informations Produits déjà approuvées par les autorités et la maquette du conditionnement avec les mentions en braille. Le RCP est un document standardisé destiné aux professionnels de santé qui répertorie des informations essentielles au sujet d'un médicament à savoir :

- Sa dénomination
- Sa composition qualitative et quantitative
- Sa forme pharmaceutique
- Ses données cliniques telles que ses indications thérapeutiques, sa posologie, son mode d'administration, ses contre-indications, les mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi, ses interactions avec d'autres médicaments, son utilisation en cas de grossesse et allaitement, ses effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines, ses effets indésirables, et la marche à suivre en cas de surdosage
- Ses propriétés pharmacologiques, pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et ses données de sécurité préclinique
- Ses données pharmaceutiques comme sa liste d'excipients, ses incompatibilités physico-chimiques, sa durée de conservation, ses modalités de conservation, la nature et contenu de son emballage extérieur et des instructions pour son utilisation, sa manipulation et son élimination

- Le titulaire de l'AMM
- Son numéro d'AMM
- Sa date de première autorisation et de renouvellement de l'AMM
- La date de mise à jour du texte
- Ses conditions de prescription et de délivrance

1.4 Informations concernant les experts : les experts intervenant dans les modules 3,4 et 5 sont listés. Leurs parcours professionnels et leurs compétences sont détaillés afin de montrer qu'ils ont une légitimité dans leurs domaines d'expertises. Ils doivent remplir et signer une déclaration incluse dans cette section. Leur expertise intervient au niveau du :

- Résumé global de la Qualité (section 2.3)
- Résumé global non-clinique (section 2.4)
- Résumé global clinique (section 2.5)

1.5 Exigences spécifiques pour différents types d'applications : traite de cas particuliers comme les extensions d'AMM, les génériques, les biosimilaires ou les médicaments ayant obtenu une AMM conditionnelle.

1.6 Évaluation du risque environnemental : Conformément à l'article 8, points (c) et (g), de la directive 2001/83/CE, une demande d'autorisation de mise sur le marché est accompagnée d'une évaluation des risques pour l'environnement, qui reprend les risques en rapport avec l'élimination du produit. Deux cas peuvent être dissociés selon si le produit contient des Organismes Génétiquement Modifiés (OGM) ou non.

Informations relatives au marché orphelin : des documents sont inclus dans la section 1.7 seulement si le médicament est orphelin ou voué à le devenir. Un médicament orphelin est un médicament destiné à traiter les maladies orphelines c'est-à-dire touchant moins d'une personne sur 2000.

1.7 Informations relatives à la pharmacovigilance : le laboratoire doit décrire le système de pharmacovigilance déployé en phase post-AMM et un plan de gestion des risques doit être inclus afin de minimiser ou éliminer les risques liés à l'utilisation du produit.

1.8 Informations relatives aux essais cliniques : Conformément à l'article 8 de la directive 2001/83/CE, Le laboratoire doit certifier que les essais cliniques conduits en dehors du territoire de l'Europe ont été menés de façon éthique.

1.9 Informations pédiatriques : le médicament est totalement ou en partie à usage pédiatrique, le laboratoire doit fournir dans la sous-section un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) pour justifier de l'utilisation pédiatrique.

Des annexes peuvent être ajoutées si besoin dans le module 1 du dossier.

II.3.2 The US CTD

Avant l'adoption du format CTD, la FDA des États-Unis utilisait un certain nombre de formats différents pour la présentation des demandes d'approbation de médicaments et de produits de santé. Les formats variaient selon le type de produit, le type d'approbation demandé et la période de soumission de la demande.

Par exemple, avant 1990, les demandes d'approbation de nouveaux médicaments étaient présentées sous forme de rapports narratifs décrivant les données de sécurité et d'efficacité du médicament. Les données étaient organisées en sections selon un plan de présentation prescrit par la FDA, mais il n'y avait pas de format standard pour la présentation des informations.

En 1990, la FDA a introduit un format standardisé pour la présentation des demandes d'approbation de nouveaux médicaments, appelé le format "NDA" (New Drug Application) en anglais. Ce format était plus structuré que les rapports narratifs précédents, mais il était encore spécifique aux demandes d'approbation de nouveaux médicaments et n'était pas utilisé pour les autres types de demandes d'approbation.

En 1998, la FDA a commencé à utiliser un nouveau format appelé "CBER" (Center for Biologics Evaluation and Research) pour la présentation des demandes d'approbation de produits biologiques. Ce format était similaire au format NDA mais adapté aux produits biologiques, qui sont souvent plus complexes que les médicaments traditionnels.

Cependant, ces formats spécifiques n'ont pas permis une harmonisation internationale des exigences réglementaires et ont rendu difficile la comparaison des informations entre les demandes d'approbation de différents produits. Cela a conduit à l'élaboration du format CTD, qui a été adopté par la FDA des États-Unis en 2003³⁸.

³⁸ Registration and License maintenance in the USA, Bertran Borie, Sanofi-Pasteur

Le Common Technical Document (CTD) des États-Unis (US) est organisé en six parties numérotées de 1 à 5, avec une section supplémentaire pour les études non cliniques (section S)³⁹.

Le US CTD se présente comme suit :

Partie 1 - Informations administratives et réglementaires : Cette partie contient les informations générales sur le médicament ou le produit de santé, telles que le nom du produit, le nom et l'adresse du demandeur, le type d'autorisation demandée (par exemple, une nouvelle demande de médicament ou un ajout à une autorisation existante), ainsi que les informations sur les données cliniques et non cliniques soumises.

Partie 2 - Sommaire de la qualité : Cette partie fournit une vue d'ensemble de la qualité du produit, en mettant l'accent sur les aspects critiques pour la sécurité, l'efficacité et la stabilité du produit. Elle comprend des informations sur la fabrication, la composition, la spécification, les méthodes d'analyse, les tests de stabilité, la validation de processus, les procédures de contrôle qualité et la documentation associée.

Partie 3 - Sommaire des études non cliniques : Cette partie présente un résumé des études non cliniques menées sur le produit, telles que les études pharmacologiques, toxicologiques, de pharmacocinétique, et de toxicologie sur la reproduction. Les données des études non cliniques sont utilisées pour évaluer la sécurité du produit.

Partie 4 - Sommaire des études cliniques : Cette partie présente un résumé des études cliniques menées sur le produit, telles que les essais de phase 1, 2 et 3. Les données des études cliniques sont utilisées pour évaluer l'efficacité et la sécurité du produit.

Partie 5 - Références : Cette partie contient une liste des références bibliographiques qui ont été utilisées pour soutenir les informations présentées dans les parties 2 à 4. Les références doivent être présentées dans un ordre chronologique et numérotées consécutivement.

Section S - Sommaire des études non-cliniques pour les produits biologiques : Cette section supplémentaire s'applique uniquement aux produits biologiques et présente un résumé des études non cliniques menées sur le produit, telles que les études d'immunogénicité et de sécurité.

³⁹ <https://www.fda.gov/files/drugs/published/M4-Organization-of-the-Common-Technical-Document-for-the-Registration-of-Pharmaceuticals-for-Human-Use-Guidance-for-Industry.pdf> consulté le 20/03/2023

L'organisation détaillée du MODULE 1 de l'US CTD se trouve dans *(Annexe 03)*

II.3.3 The WHO CTD

L'Unité de pré qualification (EQP) de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) est gérée par l'OMS ministère de la Réglementation et de la Pré qualification (RPQ) pour fournir les agences des Nations Unies et l'OMS États membres avec des orientations sur l'acceptabilité, en principe, des médicaments, des vaccins, in vitro diagnostic, immunisation et autres instruments médicaux, et produits de lutte anti vectorielle pour l'approvisionnement par ces agences et États membres⁴⁰.

En conséquence, afin de fournir des orientations aux agences des Nations Unies et à l'OMS États membres dans leurs décisions de passation de marchés, l'OMS entreprendra une procédure pilote pour pré qualification des produits bio thérapeutiques pour le rituximab et le trastuzumab, pour évaluer si les produits candidats répondent aux directives techniques de l'OMS sur la qualité, la sécurité et l'efficacité ou le rendement, y compris la conformité aux normes recommandées par l'OMS pour les bonnes pratiques cliniques (GCP), bonnes pratiques de fabrication (BPF), bonnes pratiques de laboratoire (BPL) et bonnes pratiques de distribution des médicaments, vaccins, diagnostics in vitro, vaccins et autres dispositifs médicaux.

Les produits de lutte anti vectorielle qui répondent aux normes de qualité recommandées par l'OMS, l'innocuité et l'efficacité seront incluses dans la liste des produits prés qualifiés de l'OMS (tels que fabriqués aux sites de fabrication spécifiés) qui sont considérés comme acceptables, en principe, pour l'approvisionnement par les agences des Nations Unies et les États membres de l'OMS. Toutefois, les agences et/ou Les États membres de l'OMS utilisant les informations de la liste OMS des produits prés qualifiés devraient néanmoins effectuer des étapes supplémentaires de qualification avant d'acheter des produits inclus dans ces listes. Ces mesures comprennent, sans toutefois s'y limiter, la

⁴⁰ World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences>>>global regulatory challenges of common technical document

garantie de la stabilité financière et du statut du fournisseur, ainsi que sa capacité à fournir les quantités requises du produit, la sécurité de la chaîne d'approvisionnement, contrôle de la qualité avant expédition et autres aspects pertinents. L'inclusion dans la liste des produits préqualifiés de l'OMS n'implique pas :

a) l'approbation par l'OMS des sites de production et/ou de fabrication concernés (qui relèvent de la seule prérogative des autorités nationales),

b) toute mention ou garantie par l'OMS de l'aptitude d'un produit à une fin particulière, y compris son innocuité et/ou son efficacité dans le traitement de maladies spécifiques,

c) tout mandat que les produits ont obtenu une approbation réglementaire pour leur utilisation spécifique ou toute autre utilisation dans un pays du monde, ou que leur utilisation est par ailleurs conforme aux lois et règlements pays, y compris, mais sans s'y limiter, les lois sur les brevets.

Les demandeurs, les fabricants et/ou toute autre partie ne peuvent pas utiliser, à des fins commerciales ou promotionnelles :

- Les résultats de l'évaluation de pré qualification.
- La participation à l'OMS le processus d'évaluation de pré qualification.
- L'inclusion de tout produit dans la liste de pré qualification de l'OMS.
- Le nom, l'acronyme ou l'emblème de l'OMS. De plus, l'OMS n'acceptera aucune responsabilité ou responsabilité quelle qu'elle soit pour toute blessure, décès, perte, dommage ou tout autre préjudice de nature à résulter ou en rapport avec l'acquisition, la distribution et/ou l'utilisation de tout produit pour lequel l'OMS a publié les résultats de l'évaluation de pré qualification et/ou qui est ou a été inclus dans la liste des produits préqualifiés de l'OMS.⁴¹

II.3.3.1 Objectifs de WHO CTD

⁴¹ WHO Guidelines on submission of documentation for full assessment version 20 February 2020 1 WHO Guidelines on submission of documentation for the pilot procedure for prequalification of similar biotechnological products for rituximab and trastuzumab Preparation of product dossiers in common technical document format

Ces dernières années, un grand nombre de produits bio thérapeutiques (BTP) ont fait leurs preuves dans le traitement de nombreuses maladies chroniques mortelles. En mai 2014, l'Assemblée mondiale de la Santé (AMS) Résolution WHA67.21 sur « L'accès aux produits bio thérapeutiques, y compris produits bio thérapeutiques similaires et la garantie de leur qualité, de leur innocuité et de leur efficacité »⁴².

Les présentes lignes directrices visent à aider les demandeurs à présenter des documents pour : préqualification des PBS pour le rituximab ou le trastuzumab qui ont été enregistrés par des non-RAS (basé sur un RBP approuvé par un SRA).

Ces lignes directrices portent principalement sur l'organisation de l'information à présenter dans les DP pour Les PBS tels que définis ci-dessus. Ils ne sont généralement pas destinés à indiquer les études requises. Ils indiquent simplement un format approprié pour les données acquises.

Ces lignes directrices visent également à adopter pleinement le format modulaire du CTD, tel qu'il a été élaboré par ICH ; et fournir des conseils sur l'emplacement de l'information régionale (Module 1) et d'autres renseignements généraux exigences en matière de données. Les demandeurs ne devraient pas modifier l'organisation globale du CTD, comme indiqué dans les lignes directrices⁴³.

II.3.3.2 Procédures générales et exigences relatives aux données

Ces lignes directrices présentent le format commun convenu pour la préparation d'un CTD pour les PD qui seront soumis à l'OMS. Un format commun pour la documentation technique réduit considérablement le temps et les ressources nécessaires à la compilation des DP pour la préqualification des PBS et facilite la préparation des présentations électroniques.

Ces lignes directrices doivent être lues conjointement avec d'autres références OMS et ICH applicables documents et lignes directrices qui fournissent des conseils et des recommandations supplémentaires sur le sujet les exigences relatives au contenu des PBS, notamment :

⁴² SOIXANTE-SEPTIÈME ASSEMBLÉE MONDIALE DE LA SANTÉ WHA67.21 Point 15.6 de l'ordre du jour 24 mai 2014 Accès aux produits biothérapeutiques, y compris aux produits biothérapeutiques similaires, et garanties concernant leur qualité, leur innocuité et leur efficacité

⁴³ WHO Guidelines on submission of documentation for full assessment version 20 February 2020 1 WHO Guidelines on submission of documentation for the pilot procedure for prequalification of similar biotherapeutic products for rituximab and trastuzumab Preparation of product dossiers in common technical document format

- Lignes directrices sur l'évaluation de produits bio thérapeutiques similaires ;
- Lignes directrices sur l'évaluation des anticorps monoclonaux en tant que produits bio thérapeutiques similaires
- Directives de l'OMS sur l'emballage et l'expédition internationaux des vaccins, OMS/IVB/05.23.

II.3.3.3 Organisation d'un dossier produit pour un PBS en format CTD

La CTD est organisée en cinq modules. Le module 1 est propre à chaque région. Les modules 2, 3, 4 et 5 sont destinés à être communs à toutes les régions. La conformité à ces lignes directrices facilite la fourniture des modules 2, 3, 4 et 5 dans un format acceptable pour l'OMS et les autorités réglementaires⁴⁴.

Cette section donne un aperçu plus détaillé du contenu du module d'un programme d'accompagnement de patient (PSP)

II.3.3.4 Module 1 : Renseignements administratifs et renseignements sur les ordonnances

Ce module devrait contenir des documents propres à l'OMS et à chaque région ; par exemple, les formulaires de demande ou l'étiquette proposée pour utilisation dans la région. Le contenu et le format de ce module peuvent être spécifiés par l'OMS et les autorités réglementaires compétentes.

Un résumé de l'information sur la similarité devrait être fourni conformément aux lignes directrices applicables de l'OMS sur les PSP.

Le plan de gestion des risques et les méthodes utilisées pour signaler les événements indésirables, les spécifications de sécurité, le plan de pharmacovigilance et les rapports d'innocuité après la mise sur le marché conformément aux lignes directrices de l'OMS sur l'évaluation de produits bio thérapeutiques similaires devraient également être fournis.

⁴⁴ WHO Guidelines on submission of documentation for full assessment version 20 February 2020

Addenda propre à la préqualification de l’OMS au plan de gestion des risques (PGR), tel qu’il est détaillé sur la [page Web du PAQ BTP⁴⁵](#).

II.4 Comparatif des différents CTD

Pour comprendre l’importance de la documentation de l’ICH de divers pays ont été étudiés.

II.4.1 États-Unis

La Food and Drug Administration (FDA ou USFDA) est une agence du Département de la santé et des services humains des États-Unis, l’un des départements exécutifs fédéraux des États-Unis. La FDA est chargée de protéger et de promouvoir la santé publique par la réglementation et la surveillance de la sécurité alimentaire, des produits du tabac, des suppléments alimentaires, des médicaments d’ordonnance et en vente libre (médicaments), des vaccins, des produits biopharmaceutiques, transfusions sanguines, dispositifs médicaux, dispositifs émettant des radiations électromagnétiques (ERED) et produits vétérinaires.

Les documents d’orientation de la FDA (CFR) et les sections de la FDA (par ex. 505(b) pour NDA et 505 (j) pour ANDA) sont suivis pour la préparation du dossier pour la demande d’approbation de médicament pour commercialiser un médicament ou un produit biologique aux États-Unis, vous devez fournir à la FDA des renseignements adéquats démontrant que le produit est sûr et efficace pour les conditions prescrites, recommandées ou suggérées dans l’étiquetage proposé du produit. Le règlement en vertu du 21 CFR (code de la réglementation fédérale) 314.50, 314.94 et 601.2 décrit les renseignements requis pour la LDN (demande de drogue nouvelle) et l’ANDA (demande abrégée de drogue nouvelle) pour les produits pharmaceutiques et la BLA (demande de licence pour les produits biologiques), respectivement.

Dans US NDA, ANDA, BLA Integrated summary of safety (ISS), integrated summary of efficacy (ISE) submitted for the approval of the product. Les ETI et les SSI sont présentés

⁴⁵ [WHA 67.21 Access to biotherapeutic products including similar biotherapeutic products and ensuring their quality, safety and efficacy, 2014](#)

séparément aux États-Unis. Le SSI est une partie très importante de la LDN et il est exigé par la réglementation depuis 1985, mais expliqué et décrit en 1988. L'étiquetage des étiquettes et des cartons par rapport à la DLR (médicament de référence) avec les annotations appropriées est fourni.

II.4.2 Europe

Dans les pays européens, l'approbation d'un nouveau médicament sur le marché peut être un processus complexe et il y a de nombreuses différences dans le dépôt d'une LDN. Premièrement, le dépôt d'une demande de RCE (nouvelle entité chimique) peut couvrir jusqu'à 30 marchés et le processus comprend : Procédure nationale Procédure de reconnaissance mutuelle (PRM,) Procédure décentralisée (PDP) Procédure centralisée, (PC – pour l'autorisation de mise sur le marché des médicaments par l'UE est entré en vigueur en 1995) Puis l'Union européenne est entrée en scène. C'est une union coutumière, qui est un accord entre un groupe de pays pour éliminer les barrières commerciales entre eux sur la circulation des biens, des services, du travail et des capitaux. L'UE est née de la Communauté européenne du charbon et de l'acier (CECA), créée en 1951. Elle est devenue la Communauté économique européenne en 1965, puis l'Union européenne en 1992. Considérant que l'EMA (Agence européenne des médicaments) est l'autorité centralisée et que de nombreux pays CPMP, CHMP, MHRA etc. approuvent la demande d'autorisation de mise sur le marché dans toute l'Europe.

II.4.3 Japon

Le Japon a un système de réglementation strict pour l'approbation des médicaments et le processus d'approbation est comparable à ceux de la FDA et de l'EMA. La différence réside peut-être dans le fait que les entreprises japonaises ont toujours mené des projets indépendants de développement de médicaments auprès de patients japonais jusqu'à la fin des années 1990. Depuis le début de l'an 2000, en raison de la diffusion des technologies de l'information, les médecins et les patients japonais ont pris conscience de plus en plus que les médicaments utiles utilisés dans d'autres pays n'étaient pas disponibles au Japon, et le

décalage des médicaments est devenu un problème publiquement reconnu dans le pays. Format de présentation de la section sur la qualité et l'innocuité clinique dans le DTC suggéré par l'Agence des produits pharmaceutiques et des matériels médicaux (PMDA). L'agence de réglementation japonaise MHLW (Ministère de la Santé, du Travail et du Bien-être) a été créée en avril 2001 et 2004. Une nouvelle organisation administrative indépendante PMDA (Pharmaceuticals and Medical Device Agency) a été créée. Au Japon, le format GAIYO a été suivi pour le dépôt de la demande de drogue réglementée. La procédure J- NDA est utilisée pour l'approbation du médicament sur le marché. Le format du papier (8,27x11,69 pouces) est utilisé pour la préparation du dossier.

Tableau 06 : Comparatif du module 1 de l'US CTD et l'EUROPEAN CTD⁴⁶

	Etats unis	Europe
L'information sur le produit pharmaceutique	Notice	Résumé des caractéristiques du produit (RCP)
	Seule la divulgation financière est mentionnée	Les informations concernant les experts (cliniques, c.-à-d., chercheurs et qualité) sont fournies
	Des renseignements sur la renonciation aux études in vivo	Aucune mention de ce genre n'est requise
	L'énoncé d'évaluation environnementale devrait être conforme à l'EPA	Un certificat de risque environnemental est requis
	, elle fait partie du système de gestion des risques et des essais de phase IV	Une section distincte sur la pharmacovigilance est fournie
	Les documents d'orientation de la FDA des États-Unis (CFR) et les sections de la FDA sont utilisés pour la CTD	Des rapports d'experts et des directives sont utilisés
	La FDA a divisé les applications dans différentes catégories, par exemple, NDA, ANDA pour les médicaments génériques et application biologique	Une application commune, Une demande d'autorisation de mise en marché (AAM) est utilisée.
	Le format CTD est directement soumis à la FDA	Cela dépend de la nature du médicament
	. Le numéro de dossier central est soumis à la FDA qui est délivrée par le gouvernement de district	Aucun numéro de ce type n'est nécessaire pour être soumis

⁴⁶ World journal of pharmaceutical research , volume 11 issue 4 , 2074-2081

Chapitre III : CTD d'un Médicament européen fabriqué sous licence en Algérie

III.1 Introduction

Le CTD comme déjà abordé est le format normalisé utilisé pour soumettre les informations réglementaires et scientifiques nécessaires à l'évaluation et à l'approbation des produits pharmaceutiques. Toutefois, malgré l'objectif commun d'évaluer la sécurité, l'efficacité et la qualité des médicaments, la structure du format CTD change d'une région à l'autre, Ces changements touchent principalement *le module 1*.

Chaque pays a ses propres exigences réglementaires spécifiques concernant le contenu et la structure du module 1 qui sera la même pour tous les produits qu'ils soient importés ou fabriqués localement, cependant le reste des modules peuvent subir des variations au cas par cas dont les exigences règlementaires pour approbation seront fixées par les autorités locales qui fera appel à ces experts évaluateurs dans certains cas atypiques.

A travers ce chapitre nous avons voulu démontré les variations en termes d'exigences réglementaires ainsi que leurs pertinences afin de pourvoir adaptés le format CTD aux exigences locales en Algérie, plus encore nous avons pris le cas d'un produit fabriqué en Europe qui sera transférer pour une fabrication sous License en Algérie à partir d'un prémix, cette exemple pratique nous permettra d'analyser et d'évaluer l'impact des exigences réglementaires locale sur la préparation du dossier d'enregistrement du produit finale à soumettre aux autorités compétentes.

III.2 Le Module I selon la réglementation Algérienne

Il contient l'information administrative et celle relative à la prescription. Ce module 1 ne fait pas partie du CTD harmonisé car il est spécifique à l'Algérie :

1. une lettre de demande d'enregistrement du produit spécifiant la nature et la classification de la molécule dans le cas d'un produit hors-nomenclature.
2. Réponse à la fiche de soumission, cette réponse est délivrée par la commission nationale d'enregistrement des produits pharmaceutiques
3. Le formulaire de demande d'enregistrement dûment rempli avec les informations nécessaires.
4. Note d'intérêt thérapeutique et économique.
5. Formulaire d'information thérapeutique dans le cas des produits hors nomenclature.
6. Autorisation d'exploitation de l'établissement de fabrication de matière première et produit fini.
7. Certificat de bonnes pratiques de fabrication de l'établissement de fabrication produit fini.
8. Attestation des différents intervenants dans la fabrication du produit fini.
9. Engagement du laboratoire à compléter les résultats des études de stabilité dans le cas d'un produit fabriqué localement et l'étude de stabilité complète dans le cas d'un produit importé.
10. CEP et/ou DMF pour la substance active le Master file Open part ou le CEP sont obligatoire.
11. Lettre d'accès à la partie fermé du DMF de la substance active.
12. Attestation de correspondance entre les lots de l'API et du produit fini.
13. Certificat GMP du site de fabrication de l'API.
14. Structure de prix.
15. Bulletins d'analyse du produit fini, de l'API et des excipients.
16. Cinq échantillons du produit fini.
17. Cinq exemplaires des étiquettes.
18. Cinq exemplaires de la notice du produit.
19. Cinq exemplaires de l'emballage du produit.
20. Dossiers de lots pour les produits fabriqué localement.

21. Quittance de paiement des droits d'enregistrement.

22. Attestation bancaire de change pour les produits importés.

III.3 Lecture critique des spécifications des modules II, III, IV, V d'un médicament fabriqué sous License en Algérie

Une lecture critique d'un dossier de produit fabriqué et commercialisé en Europe a été effectué dans le cadre d'un accord de fabrication sous License afin d'évaluer l'adaptabilité ainsi que les sections des différents modules à mettre à jour pour un éventuel enregistrement en Algérie.

Il s'agit d'un médicament pour traitement d'une maladie rare, dont la fabrication se fera à partir du prémix, pour des raisons de confidentialité nous n'allons pas divulguer certaines informations sensibles telles que le nom du produit ainsi que le laboratoire détenteur des droits de commercialisation.

III.3.1 Changement sur le Module II

Il s'agissant d'un module résumant les informations des autres modules soit III, IV et V celui-là sera mis à jour en dernier après modification des dits modules.

Tableau 07 : mise à jour du module II

Numérotation de la section	Titre	Mise à jour par le fabricant Local
2.1	TABLE DES MATIERES (MODULES 2, 3, 4 ET 5)	Non
2.2	INTRODUCTION	Non
2.3	RESUME GLOBAL DE LA QUALITE	Non
2.4	RESUME DETAILLE NON-CLINIQUE	Non
2.5	RESUME DETAILLE CLINIQUE	Non
2.6	RESUME NON-CLINIQUE	Non
2.6.1	Résumé écrit de pharmacologie	Non
2.6.2	Tableau récapitulatif de pharmacologie	Non
2.6.3	Résumé écrit de pharmacocinétique	Non
2.6.4	Tableau récapitulatif de pharmacocinétique	Non
2.6.5	Résumé écrit de toxicologie	Non
2.6.6	Tableau récapitulatif de toxicologie	Non
2.7	RESUME CLINIQUE	Non
2.7.1	Résumé des études biopharmaceutiques et Méthodes analytiques associées	<i>Selon les exigences locales et la</i>

		<i>classification BCS</i>
2.7.2	Résumé des études de pharmacologie clinique	Non
2.7.3	Résumé de l'efficacité clinique	Non
2.7.4	Résumé de la sécurité clinique	Non
2.7.5	Résumé des différentes études	Certaines parties

III.3.1.1 Résumé des études biopharmaceutiques et Méthodes analytiques associées (2.7.1)

La section du Résumé des études biopharmaceutiques et Méthodes analytiques associées du module 2 du format CTD fournit une vue d'ensemble des études biopharmaceutiques réalisées et des méthodes analytiques utilisées pour évaluer le médicament, en fournissant des données scientifiques solides pour soutenir la demande d'autorisation de mise sur le marché.

Dans cette section, l'objectif principal est de résumer les principales études biopharmaceutiques qui ont été menées sur le médicament, ainsi que les méthodes analytiques utilisées pour mesurer sa concentration dans le sang, les tissus ou les autres matrices biologiques pertinentes. Ces informations sont essentielles pour évaluer la biodisponibilité, la bioéquivalence et la pharmacocinétique du médicament, qui sont des facteurs cruciaux pour déterminer son efficacité et sa sécurité chez les patients.

Le Résumé des études biopharmaceutiques fournit généralement une description concise des études menées, y compris les protocoles utilisés, les populations d'essai, les paramètres évalués et les résultats clés. Cela peut inclure des informations sur la dissolution du médicament, la solubilité, la perméabilité intestinale, la biodisponibilité comparative et d'autres paramètres biopharmaceutiques importants.

Le résumé des études biopharmaceutiques se fait selon les exigences de BCS (Le Biopharmaceutics Classification System) qui est un système utilisé pour classer les médicaments en fonction de leur solubilité et de leur perméabilité. Les médicaments sont classés en quatre catégories (BCS I, II, III et IV) en fonction de ces caractéristiques, ce qui peut avoir des implications sur les exigences réglementaires lors de la soumission des dossiers CTD (Common Technical Document) dans le module 2. Cependant, il convient de noter que les exigences spécifiques du BCS dans le module 2 du CTD peuvent varier d'un pays à l'autre.

En ce qui concerne les Méthodes analytiques associées, cette section détaille les procédures et les techniques utilisées pour analyser le médicament et ses métabolites. Cela

peut inclure des méthodes chromatographiques, spectroscopiques, immunologiques ou autres, selon les caractéristiques spécifiques du médicament. Les informations fournies doivent être suffisamment détaillées pour permettre la reproduction des analyses par d'autres laboratoires et pour évaluer la validité et la précision des résultats obtenus.

Il est important de noter que les exigences réglementaires et les attentes concernant le Résumé des études biopharmaceutiques et les Méthodes analytiques associées peuvent varier d'un pays à l'autre. Chaque autorité réglementaire peut avoir ses propres directives spécifiques sur les informations attendues, la présentation des résultats et les critères d'évaluation. Par conséquent, les dossiers CTD doivent être adaptés pour répondre aux exigences particulières de chaque pays où la demande d'autorisation de mise sur le marché est déposée.

III.3.1.2 Résumé des différentes études (2.7.5)

Cette section traite des données précliniques et cliniques du médicament. Le Résumé des différentes études est une partie essentielle du dossier réglementaire, car elle fournit un aperçu global des études menées sur le médicament, en mettant l'accent sur les résultats clés et les principales conclusions.

Cette section peut varier d'un pays à l'autre en termes de contenu et de structure. Les autorités réglementaires de chaque pays peuvent avoir leurs propres exigences spécifiques pour cette section. Voici quelques exemples de parties qui peuvent changer d'un pays à l'autre :

- ***Exigences de rapport*** : Certains pays peuvent imposer des exigences spécifiques sur la manière dont les différentes études doivent être rapportées. Cela peut inclure des directives sur la mise en forme, la terminologie à utiliser, les informations à inclure et les normes de présentation des données.
- ***Réglementations spécifiques*** : Chaque pays peut avoir ses propres réglementations et lignes directrices régissant la documentation des études cliniques et précliniques. Il peut y avoir des différences dans les types d'études requis, les protocoles d'étude acceptés, les critères d'inclusion et d'exclusion, ainsi que les méthodologies d'évaluation des résultats.
- ***Attentes concernant les résultats*** : Les autorités réglementaires de différents pays peuvent avoir des attentes différentes en ce qui concerne les résultats à inclure dans le résumé des études. Certains pays peuvent exiger des données spécifiques, des résultats

détaillés sur certains paramètres, des analyses statistiques spécifiques, ou une présentation plus approfondie des conclusions et des recommandations.

- **Langue et format** : Les exigences relatives à la langue et au format peuvent également varier d'un pays à l'autre. Certains pays peuvent exiger que le résumé des études soit rédigé dans leur langue officielle ou dans une langue spécifiée, tandis que d'autres peuvent accepter des documents rédigés en anglais. De plus, les autorités réglementaires peuvent avoir des attentes spécifiques concernant la mise en page, la taille de police, les marges et d'autres aspects de la présentation.

Il est recommandé de consulter les sources officielles, telles que les agences réglementaires nationales ou les lignes directrices spécifiques à chaque pays, pour obtenir les informations les plus à jour et précises sur les exigences pour le résumé des différentes études, dans notre cas il est possible de saisir l'ANPP pour des séances de travail avec ces experts pour consultation et concertation.

III.3.2 Changement sur le Module III

Le Module III est celui qui présente le plus de changements dans le cadre de dépôt de dossier d'AMM lors de la commercialisation d'un nouveau médicament.

Il est essentiel de se référer aux directives et aux exigences réglementaires de l'Algérie pour s'assurer de fournir les informations appropriées et à jour lors du transfert de technologie pour un médicament.

Pour la partie 3.2.S dont la mise à jour technique n'est pas indispensable du moment que la fabrication ne concerne que la transformation à partir du prémix soit une compression.

Les principaux points changés dans notre étude se présentent comme suit :

Tableau 08 : Mise à jour du module III

Numérotation de la	Titre	Mise à jour par le
---------------------------	--------------	---------------------------

section		fabricant Local
3.1	TABLE DES MATIERES DU MODULE 3	Non
3.2	CORPS DE DONNEES	Non
3.2.S	SUBSTANCE ACTIVE	Non
3.2.S.1	Informations générales	Non
3.2.S.1.1	Nomenclature	Non
3.2.S.1.2	Structure	Non
3.2.S.1.3	Propriétés générales	Non
3.2.S.2	FABRICATION	Non
3.2.S.2.1	Fabricant(s)	Non
3.2.S.2.2	Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours	Non
3.2.S.2.3	Contrôle des matières	Non
3.2.S.2.4	Contrôle des étapes critiques et des produits intermédiaires	Non
3.2.S.2.5	Validation et/ou évaluation de procédé	Non
3.2.S.2.6	Développement du procédé de fabrication	Non
3.2.S.3	CARACTERISATION	Non
3.2.S.3.1	Élucidation de la structure et d'autres Caractéristiques	Non
3.2.S.3.2	Impuretés	Non
3.2.S.4	CONTROLE DE LA SUBSTANCE ACTIVE	Non
3.2.S.4.1	Spécification	Non
3.2.S.4.2	Procédures analytiques	Non
3.2.S.4.3	Validation des procédures analytiques	Non
3.2.S.4.4	Analyse des lots	Non
3.2.S.4.5	Justification de la spécification	Non
3.2.S.5	NORMES OU SUBSTANCES DE REFERENCE	Non
3.2.S.6	SYSTEME DE FERMETURE DU CONDITIONNEMENT	Non
3.2.S.7	STABILITE	Non
3.2.P	PRODUIT FINI	
3.2.P.1	DESCRIPTION ET COMPOSITION DU PRODUIT FINI	Non
3.2.P.2	DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE	Non
3.2.P.3	FABRICATION	Oui
3.2.P.3.1	Fabricant	Ajout d'un site de fabrication
3.2.P.3.2	Composition	Non
3.2.P.3.3	Description du procédé de fabrication et des contrôles des opérations	Externalisation d'une ou plusieurs étapes de

		fabrication
3.2.P.3.4	Contrôles des étapes critiques et des étapes Intermédiaires	Mise à jour des responsabilités à partir de l'étape de compression
3.2.P.3.5	Validation et/ou évaluation de procédé	Validation du procédé à partir de l'étape de compression
3.2.P.4	CONTROLE DES EXCIPIENTS	Non
3.2.P.4.1	Spécification	Non
3.2. P.4.2	Procédures analytiques	Non
3.2.P.4.3	Validation des procédures analytiques	Non
3.2.P.4.4	Justifications des spécifications	Non
3.2.P.4.5	Excipients d'origine humaine ou animale	Non
3.2.P.4.6	Excipients nouveaux	Non
3.2.P.5	CONTROLE DU PRODUIT FINI	Oui
3.2.P.5.1	Spécifications	Non
3.2.P.5.2	Procédures analytiques	Non
3.2.P.5.3	Validation des procédures analytiques	Oui
3.2.P.5.4	Analyse de lots	Oui
3.2.P.5.5	Caractérisation des impuretés	Non
3.2. P.5.6	Justification des spécifications	Non
3.2.P.6	NORMES OU SUBSTANCES DE REFERENCE	Non
3.2.P.7	SYSTEME DE FERMETURE DU CONDITIONNEMENT	Non
3.2.P.8	STABILITE	Oui
3.2.A	ANNEXES	Selon les sections modifiées
3.2.A.1	Installations et équipements	Oui en fonction des équipements du nouveau site
3.2.A.2	Évaluation des agents adventices au regard de la sécurité	Non Applicable
3.2. A.3	Excipients	Non Applicable
3.2.R	INFORMATIONS COMMUNAUTAIRES SUPPLEMENTAIRES	Non
3.3	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	Non

III.3.2.1 Fabricant (3.2.P.3.1)⁴⁷

Cette section est consacrée aux informations sur le fabricant responsable de la production du médicament. Voici quelques modifications courantes qui peuvent être apportées :

- ***Le nom, l'adresse et la responsabilité*** de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, et chaque site ou installation de production proposés impliqués dans la fabrication et les essais doivent être fournis. Inclure, par exemple, les informations relatives à la production, la compression, l'emballage et le contrôle de la qualité.
- ***Une évaluation de la comparabilité*** peut être exigée, lors du transfert de technologie, il est important de démontrer la comparabilité du produit fini entre le fabricant d'origine et le nouveau fabricant. Des études comparatives peuvent être réalisées pour évaluer les caractéristiques de qualité du produit fini, la stabilité, la biodisponibilité, la dissolution, etc. dans notre cas cela n'est pas applicable.
- ***Preuves de conformité réglementaire*** : Le nouveau fabricant doit fournir des preuves de sa conformité aux exigences réglementaires en vigueur. Cela peut inclure les certifications de bonnes pratiques de fabrication (BPF), les licences d'exploitation et les autorisations réglementaires pertinentes.

III.3.2.2 Description du procédé de fabrication et des contrôles des opérations (3.2.P.3.3)⁴⁸

Lors d'un transfert de technologie pour la production d'un médicament. Cette section est dédiée à la description détaillée du procédé de fabrication du médicament et aux contrôles mis en place pour garantir la qualité du produit fini.

Un diagramme des opérations doit être présenté, précisant les étapes du processus et en indiquant les points où les matériaux sont pris en compte dans le processus. Les étapes et

⁴⁷ Les Guidelines CPMP : "On Manufacture of the finished dosage form"

⁴⁸ ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE THE COMMON TECHNICAL DOCUMENT FOR THE REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE: QUALIT, Current Step 4 version dated 12 September 2002

les étapes critiques au niveau desquels les contrôles du processus, les essais intermédiaires ou les contrôles finaux des produits sont menés doivent être identifiées.

Une description narrative du procédé de fabrication, y compris le conditionnement qui représente la séquence des étapes entreprises et l'échelle de production, doit également être fournie. Les nouveaux procédés ou technologies et les opérations de conditionnement qui affectent directement la qualité du produit doivent être décrits plus en détail. L'équipement doit au moins être identifié selon le type (par exemple, mélange à vide, homogénéisateur en ligne) et capacité de travail.

Les étapes dans le processus doivent avoir identifié les paramètres de processus appropriés, tels que le temps, la température ou le pH. Les valeurs limites associées peuvent être présentées comme une valeur limite attendue. Les valeurs limites pour les étapes critiques doivent être justifiées dans la section 3.2.P.3.4.

Les propositions de retraitement des matériaux doivent être justifiées. Toute donnée à l'appui de cette justification doit être référencée ou rangée dans cette section (3.2.P.3.3). Voir ligne directrice d'ICH : Q6B

Dans notre cas d'étude cela se fera à partir de l'étape de compression sous forme de mise à jour de cette section tout en précisant les responsabilités de chaque site de fabrication.

III.3.2.3 Contrôles des étapes critiques et des étapes Intermédiaires (3.2.P.3.4)⁴⁹

Mise à jour des responsabilités à partir de l'étape de compression

Cette section est consacrée à la description des contrôles réalisés sur les étapes critiques du procédé de fabrication ainsi que sur les étapes intermédiaires.

- **Étapes critiques** : Les essais effectués aux étapes critiques du procédé de fabrication et leurs critères d'acceptation (avec justification, y compris les données expérimentales) doivent être fournis afin de s'assurer que le procédé est contrôlé.

⁴⁹ Les Guidelines CPMP-ICH : "Validation of analytical methods: definitions and terminology", "Validation of analytical procedures: methodology", "Specifications – Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products -Chemical Substances",

- **Produits intermédiaires** : les informations sur la qualité et le contrôle des produits intermédiaires isolés pendant le processus doivent être fournis.⁵⁰

Voici quelques modifications courantes qui peuvent être apportées à cette section lors du transfert de technologie :

- **Identification des étapes critiques et intermédiaires** : Cette partie sera mise à jour pour identifier les étapes spécifiques du procédé de fabrication et les étapes intermédiaires du médicament en comprimé qui sont considérées comme critiques en termes de qualité et d'impact sur le produit final. Cela peut inclure des étapes telles que le mélange de la poudre, le granulage, le séchage, le tamisage, le compactage, le revêtement, etc.
- **Contrôles des étapes critiques** : Les contrôles spécifiques appliqués aux étapes critiques seront décrits en détail. Cela peut inclure des méthodes d'analyse spécifiques, des tests de performance, des contrôles de paramètres de processus clés, des critères d'acceptation des résultats, etc. L'objectif est de s'assurer que les étapes critiques sont correctement maîtrisées et que les résultats obtenus sont conformes aux spécifications de qualité requises pour les comprimés.
- **Contrôles des étapes intermédiaires** : Les contrôles réalisés sur les étapes intermédiaires du procédé de fabrication du médicament en comprimé seront également mis à jour. Cela peut inclure des tests de conformité, des contrôles de granulométrie, des tests de dureté, des tests de friabilité, des tests de dissolution, etc. L'objectif est de vérifier que les étapes intermédiaires sont réalisées correctement et que les résultats obtenus sont conformes aux spécifications attendues pour les comprimés.
- **Méthodes d'analyse** : Les méthodes d'analyse utilisées pour les contrôles des étapes critiques et des étapes intermédiaires seront détaillées. Cela peut inclure des méthodes de dosage, des tests de dissolution, des tests de dureté, des tests de friabilité, des tests

⁵⁰ Les Guidelines CPMP-ICH : "Validation of analytical methods: definitions and terminology", "Validation of analytical procedures: methodology", "Specifications – Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products -Chemical Substances",

de désagrégation, etc. Les paramètres analytiques, les limites de détection et les critères d'acceptation des résultats seront spécifiés.

III.3.2.4 Validation et/ou évaluation de procédé (3.2.P.3.5)⁵¹

Validation du procédé à partir de l'étape de compression

Cette section est dédiée à la validation du procédé de fabrication du médicament afin de garantir sa qualité, sa reproductibilité et sa conformité aux spécifications.

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

Voici quelques modifications courantes qui peuvent être apportées à cette section lors du transfert de technologie :

- ***Plan de validation*** : Le plan de validation du procédé de fabrication sera mis à jour pour refléter les changements liés au transfert de technologie. Il détaillera les étapes de validation prévues, les paramètres à contrôler, les tests à effectuer et les critères d'acceptation des résultats. Le plan de validation doit être conforme aux lignes directrices réglementaires en vigueur dans le pays où le dossier d'AMM est déposé.
- ***Études de validation*** : Les études de validation du procédé seront réalisées pour évaluer la - robustesse du processus de fabrication du médicament en comprimé. Cela peut inclure des études de reproductibilité, des études de linéarité, des études de résolution, des études de robustesse, etc. Les protocoles d'étude, les méthodes d'analyse, les échantillons utilisés et les résultats obtenus seront décrits.
- ***Paramètres de contrôle*** : Les paramètres critiques du procédé de fabrication seront identifiés et les limites spécifiées seront déterminées. Cela peut inclure des paramètres tels que la granulométrie des matières premières, la vitesse de compression, la pression de compression, le temps de mélange, la température de séchage, etc. Les

⁵¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-parametric-release_en.pdf
consulté le 11/05/2023

méthodes de contrôle de ces paramètres, les critères d'acceptation et les intervalles de surveillance seront spécifiés.

- **Évaluation de la comparabilité** : Une évaluation de la comparabilité entre le procédé de fabrication d'origine et le nouveau procédé sera réalisée. Cela peut inclure des études comparatives pour évaluer les caractéristiques du produit fini, telles que la dissolution, l'uniformité de dosage, la biodisponibilité, etc. Les protocoles, les méthodes d'analyse, les échantillons utilisés et les résultats obtenus seront décrits.
- **Contrôles en cours de production** : Les contrôles mis en place pendant la production du médicament en comprimé seront détaillés. Cela peut inclure des procédures de surveillance, des contrôles in-process pour vérifier les caractéristiques physiques des comprimés (poids, dureté, friabilité, uniformité de contenu, etc.), et des enregistrements de suivi pour assurer la traçabilité des opérations réalisées.

III.3.2.5 Analyse des lots (3.2.P.5.4)⁵²

Cette section concerne l'analyse des lots du médicament en comprimé afin de garantir leur conformité aux spécifications de qualité.

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

Voici quelques modifications courantes qui peuvent être apportées à cette section lors du transfert de technologie :

- **Méthodes d'analyse** : Les méthodes d'analyse utilisées pour évaluer la qualité des lots du médicament en comprimé seront mises à jour. Cela peut inclure des méthodes de dosage, des tests de dissolution, des tests de dureté, des tests de friabilité, des tests de désagrégation, etc. Les paramètres analytiques, les limites de détection et les critères d'acceptation des résultats seront spécifiés.
- **Caractéristiques à contrôler** : Les caractéristiques spécifiques des comprimés à contrôler seront identifiées. Cela peut inclure des caractéristiques physiques telles que la taille, la forme, la couleur, la dureté, la friabilité, etc., ainsi que des caractéristiques

⁵² ICH Topic : Q2A Validation of analytical methods : Definition and terminology

chimiques telles que la teneur en principe actif, les impuretés, etc. Les spécifications correspondantes seront définies pour chaque caractéristique.

- **Fréquence des analyses** : La fréquence des analyses de lots sera déterminée en fonction des exigences réglementaires et de l'évaluation des risques liés au procédé de fabrication et au médicament en comprimé. Cela peut inclure des analyses à chaque lot, des analyses périodiques ou des analyses sur un échantillonnage statistique. Les critères de sélection des lots à analyser seront précisés.
- **Procédure d'analyse** : La procédure détaillée pour l'analyse des lots sera décrite, y compris les étapes à suivre, les méthodes d'échantillonnage, les techniques d'analyse, les équipements utilisés, etc. Cette procédure devra être claire, reproductible et conforme aux bonnes pratiques de laboratoire.
- **Critères de rejet/acceptation** : Les critères de rejet et d'acceptation des lots seront spécifiés pour chaque caractéristique analysée. Ces critères définissent les limites acceptables de variation par rapport aux spécifications. Si un lot ne satisfait pas aux critères de qualité définis, les actions correctives appropriées seront décrites.

III.3.2.6 STABILITE (3.2.P.8)⁵³

Le but du test de stabilité est de fournir des preuves sur la manière dont la qualité d'un PA ou PFP varie avec le temps sous l'influence de divers facteurs environnementaux tels que la température, l'humidité et la lumière.

Le programme de stabilité comprend également l'étude des facteurs liés au produit qui influencent sa qualité, par exemple l'interaction de l'PA avec les excipients, les systèmes de fermeture du contenant et les matériaux de conditionnement.

De ces faits une nouvelle étude de stabilité sur le produit fini issu du prémix comprimé est indispensable, donc le fabricant local doit procéder aux études nécessaires soit en temps réel et accélérer.

⁵³ Les Guidelines CPMP-ICH: "Stability testing guidelines: stability testing of new drug substances and products", "Stability testing: photostability testing of new drug substances and products", "Impurities in new drug products"

Voici quelques modifications courantes qui peuvent être apportées à cette section lors du transfert de technologie en sous-traitance dans un autre pays :

- ***Plan d'étude de stabilité*** : Le plan d'étude de stabilité peut être adapté pour inclure les conditions de stockage spécifiques dans le pays où la sous-traitance est effectuée. Cela peut inclure des variations de température, d'humidité et d'autres facteurs environnementaux pertinents pour le pays en question. Les durées de stockage des échantillons à différentes conditions seront spécifiées pour évaluer la stabilité du médicament en comprimé.
- ***Méthodes d'échantillonnage*** : Les méthodes d'échantillonnage pour les études de stabilité peuvent être mises à jour pour prendre en compte les pratiques et les réglementations spécifiques du pays de sous-traitance. Cela peut inclure des lignes directrices sur la taille des échantillons, les intervalles d'échantillonnage et les méthodes d'échantillonnage appropriées pour garantir la représentativité des échantillons analysés.
- ***Conditions de stockage*** : Les conditions spécifiques de stockage des échantillons de stabilité peuvent être adaptées aux recommandations du pays de sous-traitance. Cela peut inclure des variations de température, d'humidité et d'exposition à la lumière conformément aux exigences réglementaires locales. Les conditions de stockage accélérées et de stockage en temps réel seront spécifiées en fonction des exigences réglementaires du pays en question.
- ***Protocole d'analyse*** : Le protocole d'analyse des échantillons de stabilité peut être mis à jour pour refléter les méthodes d'analyse spécifiques utilisées dans le pays de sous-traitance. Cela peut inclure des méthodes de dosage, des méthodes de dissolution, des méthodes de détection d'impuretés, etc., conformément aux pratiques et aux normes locales. Les critères d'acceptation des résultats et les limites spécifiées seront précisés.
- ***Périodicité des échantillonnages*** : La périodicité des échantillonnages pour les études de stabilité peut être ajustée en fonction des exigences réglementaires et des pratiques du pays de sous-traitance. Cela peut inclure des échantillonnages à des intervalles spécifiques, des échantillonnages plus fréquents ou des échantillonnages réduits, selon les directives réglementaires locales.

III.3.2.7 ANNEXES (3.2.A)⁵⁴

Cette section concerne les annexes qui fournissent des informations complémentaires et des données de support sur le médicament en comprimé. Voici quelques modifications courantes qui peuvent être apportées à cette section lors du transfert de technologie :

- **Annexe de comparabilité** : Une nouvelle annexe de comparabilité peut être ajoutée pour démontrer la comparabilité entre le médicament en comprimé et le médicament de référence. Cette annexe peut inclure des données de caractérisation physicochimique, des études de dissolution comparatives, des études de biodisponibilité ou des études de bioéquivalence, le cas échéant. Les protocoles d'étude, les méthodes d'analyse, les échantillons utilisés et les résultats obtenus seront décrits.
- **Annexe de validation du procédé** : L'annexe de validation du procédé de fabrication peut être mise à jour pour inclure les résultats de validation spécifiques au nouveau procédé utilisé pour le médicament en comprimé. Cette annexe peut contenir des données sur la reproductibilité, la linéarité, la robustesse, les études de résolution, etc. Les protocoles, les méthodes d'analyse, les échantillons utilisés et les résultats obtenus seront spécifiés.
- **Annexe des spécifications de qualité** : Les spécifications de qualité pour le médicament en comprimé peuvent être mises à jour dans cette annexe. Cela peut inclure les spécifications pour les caractéristiques physiques, chimiques et microbiologiques du produit fini, ainsi que les limites acceptables pour les impuretés, les dosages en principe actif, etc. Les méthodes d'analyse, les critères d'acceptation et les limites spécifiées seront précisés.
- **Annexe des méthodes d'analyse** : Cette annexe peut être révisée pour inclure les méthodes d'analyse spécifiques utilisées pour évaluer la qualité du médicament en comprimé. Cela peut inclure les méthodes de dosage, les méthodes de dissolution, les méthodes de contrôle de la dureté, de la friabilité, de la désagregation, etc. Les paramètres analytiques, les limites de détection et les critères d'acceptation des résultats seront spécifiés.

⁵⁴ ICH : Guidance for Industry
M4Q : The CTD — Quality

- **Autres annexes** : Selon les besoins spécifiques du transfert de technologie, d'autres annexes peuvent être ajoutées pour fournir des informations supplémentaires pertinentes. Cela peut inclure des données sur les matières premières utilisées, les procédures de nettoyage, les études de stabilité, etc. Ces annexes doivent être pertinentes pour soutenir la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament en comprimé.

III.3.2.8 Installations et équipements (3.2.A.1)⁵⁵

Un diagramme doit être fourni pour illustrer le flux de fabrication, y compris le mouvement des matières premières, du personnel, des déchets et des produits intermédiaires dans et hors des zones de fabrication.

Des informations doivent être présentées concernant les zones ou les pièces adjacentes susceptibles d'être concernées par le maintien de l'intégrité du produit.

Des informations sur tous les produits en développement ou approuvés, fabriqués ou manipulés dans les mêmes zones que le produit du demandeur doivent être incluses.

Une description sommaire de l'équipement entrant en contact avec le produit et de son utilisation (dédiée ou à usage multiple) doit être fournie. Des informations sur la préparation, le nettoyage, la stérilisation et le stockage de l'équipement et du matériel spécifiés doivent être incluses, le cas échéant.

Il convient d'inclure des informations sur les procédures (par exemple, le nettoyage et la programmation de la production) et sur les caractéristiques de conception de l'installation (par exemple, la classification des zones) pour prévenir la contamination ou la contamination croisée des zones et des équipements où sont effectuées les opérations de préparation des banques de cellules et de fabrication des produits.⁵⁶

⁵⁵ ICH : Guidance for Industry
M4Q : The CTD — Quality

⁵⁶ ICH : Guidance for Industry M4Q : The CTD — Quality

III.3.4 Changement sur le Module IV

Dans notre cas d'étude le Module IV n'est pas concerné par les modifications lors de transfert de technologie pour la production locale sous License.

Tableau 09 : Mise à jour du module IV

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

4.3	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	NON
-----	-----------------------------	-----

III.3.5 Changement sur le Module V

Le Module V n'est pas concerné par les modifications lors de transfert de technologie pour la production locale de notre produit à profil bien déterminé s'agissant d'un générique non cytotoxique dont l'index thérapeutique n'est pas étroit et un bon profil de dissolution.

Tableau10 : Mise à jour du Module 5

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

Discussion

Au travers de ce travail, nous avons pu voir en détails que la structure générale ainsi que les exigences techniques d'un dossier CTD ont été élaborées en vue de la sécurisation de l'usage de toute substance médicamenteuse toute en garantissant son profil de sécurité et d'efficacité. Le dossier CTD résume voire explique en détails dans certains modules toutes les spécifications de l'identification physico-chimique passant par la synthèse des matières premières à la caractérisation et le contrôle qualité à différents niveaux que ce soit pour la matière première ou le produit fini. Cela reflète la maîtrise parfaite des processus donc un contrôle parfait des variations, à cela s'ajoute l'identification et l'étude des propriétés pharmacologiques des substances en incluant le profil de toxicité. En addition, dans certains cas des études complémentaires tels que les études de bioéquivalence et cliniques peuvent exister, toutes ces exigences constituent la garantie de la sécurité du patient.

Dans notre analyse critique du dossier CTD d'un produit fabriqué localement sous licence à partir d'un prémix, nous avons pu constater que le module I selon les exigences locales était plus simple que ceux de l'US FDA et l'EMA. Quant aux autres modules, le manque flagrant en textes réglementaires et de guidelines locaux visant à éclairer et assister les fabricants locaux pour répondre aux exigences minimales acceptées par les autorités algériennes, ainsi nous avons remarqué que la synthèse du dossier local se base principalement sur les exigences internationales qui s'avèrent, dans certains cas, très lourdes en termes d'exigences techniques ou de coûts dont l'exemple parfait reste les études de bioéquivalence. Pour ces derniers, les recommandations de la BCS ne suffisent malheureusement pas et la consultation des autorités locales reste obligatoire. Dans cette analyse, nous avons étudié un produit dont la transformation au niveau local intervient à la dernière étape du procédé de fabrication soit la compression ce qui limite considérablement les variations du dossier source, ce qui n'est pas le cas dans le full process.

Conclusion

Des textes réglementaires et des recommandations locales visant à éclaircir et à renforcer la transparence auprès des opérateurs demeure une obligation au jour d'aujourd'hui afin d'abandonner « le cas par cas » qui ne permet pas la promotion de cette industrie et représente un risque considérable pour l'investissement.

Dans certains pays, ces textes et recommandations sont influencées de manière considérable par la politique du pays dont le principal objectif reste la sécurité sanitaire. De ce fait, l'Etat adopte des mesures d'encouragement pour les investissements dans la fabrication locale des produits pharmaceutiques en faisant appel aux experts nationaux et internationaux pour une lecture critique afin d'identifier les contraintes majeures constituant un frein au développement de ces nouvelles industries et d'élaborer principalement des standards locaux définissant les exigences minimales acceptées par les autorités locales tout en garantissant la sécurité du patient.

Références Bibliographique

- 1- https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867/2007-02-27
consulté le 02/02/2023
- 2- L'abrégé : initiation à la connaissance du médicament (par l'édition Elsevier Masson)
- 3- Philippe pignard : le grand secret de l'industrie pharmaceutique
- 4- Encyclopédie de sécurité et de santé au travail. Chapitre 79 l'industrie pharmaceutique
- 5- Article L 5111-1 du CSP, article L 5132-1 du CSP
- 6- <https://www.leem.org/developpement-brevets-et-marques> consulté le 04/02/2023
- 7- Toute l'europe.fr consulté le 05/02/2023
- 8- Truman, H., Discours de clôture de la Conférence de San Francisco, San Francisco, Etats-Unis, 1945
- 9- Les défis du docteur Tedros Hommage Le Monde (1er juillet 2017), en ligne : www.lemonde.fr/idees/article/2017/07/01/oms-les-defis-du-docteur-tedros_5154190_3232.html
- 10- Mise en Œuvre de la Stratégie Pharmaceutique révisée de L'OMS. Quarante cinquièmes assemblées mondiales de la santé du 18 mars 1992
- 11- Organisation mondiale de la santé, L'approche multisectorielle de l'OMS "Un monde, une santé", 2017, en ligne : <https://www.who.int/features/qa/one-health/fr/>. OMS, L'approche multisectorielle
- 12- Agence européenne des médicaments : document de l'EMA référence : EMEA/350519/2007
- 13- <http://www.fda.gov/> consulté 09/02/2023
- 14- Thèse d'exercice Pharmacie : Procédure d'enregistrement des médicaments aux Etats-Unis Par Guerard Aurélie, sous la direction de Pascaretti Cécile (2005), Université de Limoges
- 15- <http://www.fda.gov/> consulté 09/02/2023
- 16- Article 173-1 de journal officiel de la république Algérienne N°44
- 17- Section 1,2, 3,4 de 1ier chapitre de journal officiel de la république Algérien n°67 de 8 RABIE EL AOUEL
- 18- Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF)
- 19- OMS. Bonnes Pratiques de Fabrication des Produits Pharmaceutiques : Grands Principes. 2014. Annex 2, Technical Report Series 986.

- 20- « Les Bonnes Pratiques de Fabrication des substances actives et des Médicaments à usage humain (BO N° 2015/12 bis) ». [En ligne]. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-defabrication-de-medicaments-a-usage-humain/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-defabrication-de-medicaments-a-usage-humain/(offset)/2) consulté le 07/02/2023
- 21- Journal officiel Arrêté du 28 Ramadan 1442 correspondant au 10 mai 2021 fixant la composition du dossier d'enregistrement et du dossier de renouvellement de la décision de l'enregistrement des médicaments à usage de la médecine humaine
- 22- L'autorisation de mise sur le marché du médicament : une décision, administrative a la fois sanitaire et économique (phillipe urfalino) (dans revue française des affaires sociales).
- 23- L'autorisation de mise sur le marché du médicament : une décision, administrative a la fois sanitaire et économique (phillipe urfalino) (dans revue française des affaires sociales).
- 24- COULON. STRATEGIES D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS DE SANTE : UNE INTERFACE MEDICAMENT-DISPOSITIF MEDICAL - CAS DES PROTEINES OSTEOGENIQUES ET DES SUBSTITUTS OSSEUX SYNTHETIQUES. LIMOGES : s.n., 2012. these.
- 25- International Conference on Harmonization. Guidance for Industry M4 (R3): Organization of the CTD [Internet]. 2004. Disponible sur: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R3_Organisation/M4_R3__organisation.pdf . Consulté le 15/3/2023
- 26- FERoyARD. Constitution d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain et ses différentes procédures d'enregistrement en Europe. Rouen : s.n., 2014
- 27- ICH. History about ICH. ICH : harmonization for better health. [En ligne] 2015. <http://www.ich.org/about/history.html> consulté le 15/03/2023
- 28- EMA. Notice to Applicants Medicinal products for human use : Presentation and format of CTD. 2003. pp. p-10. Vol. Volume 2B.
- 29- <https://www.ich.org/page/ctd> cinsulté le 12/03/2023
- 30- EurLex. CTD - Triangle. EurLex. [En ligne] 2015. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf
- 31- ICH. ICH M8 eCTD. ICH : harmonization for better health. [En ligne] 14 Juin 2011. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M8/ICH_M8_eCTD_14_June_2011.pdf.n consulté 17/03/2023
- 32- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Revision of M4E guideline on enhancing the format and

structure of Benefit-Risk information in ICH Efficacy - M4E (R2). 2015 consulté le 17/03/2023

- 33- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of pharmaceuticals for human use. The Common Technical Document for the registration of pharmaceuticals for human use: Quality – M4Q (R1) Quality Overall Summary of Module 2, Module 3 : Quality. 2002
- 34- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of pharmaceuticals for human use. The Common Technical Document for the registration of pharmaceuticals for human use: Safety – M4S (R2) Nonclinical Overview and Nonclinical Summaries of Module 2, Organisation of Module 4. 2002.
- 35- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of pharmaceuticals for human use. The Common Technical Document for the registration of pharmaceuticals for human use: Efficacy – M4E (R1) Clinical Overview and Clinical Summary of Module 2, Module 5 : Clinical Study Reports. 2002
- 36- 4. Directive 2004/27/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 (J.O.C.E L-136/34 du 30 avr. 2004)
- 37- Volume 2B Notice to Applicants Medicinal products for human use Presentation and format of the dossier Common Technical Document (CTD) / Module 1 Edition May 2008
- 38- Registration and License maintenance in the USA, Bertran Borie, Sanofi-Pasteur
- 39- <https://www.fda.gov/files/drugs/published/M4-Organization-of-the-Common-Technical-Document-for-the-Registration-of-Pharmaceuticals-for-Human-Use-Guidance-for-Industry.pdf> consulté le 20/03/2023
- 40- World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences>>global regulatory challenges of common technical document
- 41- WHO Guidelines on submission of documentation for full assessment version 20 February 2020 1 WHO Guidelines on submission of documentation for the pilot procedure for prequalification of similar biotherapeutic products for rituximab and trastuzumab Preparation of product dossiers in common technical document format
- 42- SOIXANTE-SEPTIÈME ASSEMBLÉE MONDIALE DE LA SANTÉ WHA67.21 Point 15.6 de l'ordre du jour 24 mai 2014 Accès aux produits biothérapeutiques, y compris aux produits biothérapeutiques similaires,¹ et garanties concernant leur qualité, leur innocuité et leur efficacité
- 43- WHO Guidelines on submission of documentation for full assessment version 20 February 2020 1 WHO Guidelines on submission of documentation for the pilot procedure

- for prequalification of similar biotherapeutic products for rituximab and trastuzumab
Preparation of product dossiers in common technical document format
- 44- WHO Guidelines on submission of documentation for full assessment version 20 February 2020
 - 45- WHA 67.21 Access to biotherapeutic products including similar biotherapeutic products and ensuring their quality, safety and efficacy, 2014
 - 46- World journal of pharmaceutical research , volume 11 issue 4 , 2074-2081
 - 47- Les Guidelines CPMP : "On Manufacture of the finished dosage form"
 - 48- ICH Harmonized Tripartite guideline "THE COMMON TECHNICAL DOCUMENT FOR THE REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE: QUALITE, Current Step 4 version dated 12 September 2002
 - 49- Les Guidelines CPMP-ICH : "Validation of analytical methods: definitions and terminology", "Validation of analytical procedures: methodology", "Specifications – Test Procedures and Acceptance
 - 50- Les Guidelines CPMP-ICH : "Validation of analytical methods: definitions and terminology", "Validation of analytical procedures: methodology", "Specifications – Test Procedures and Acceptance
 - 51- https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-parametric-release_en.pdf consulté le 11/05/2023
 - 52- ICH Topic : Q2A Validation of analytical methods : Definition and terminology
 - 53- Les Guidelines CPMP-ICH: "Stability testing guidelines: stability testing of new drug substances and products", "Stability testing: photostability testing of new drug substances and products", "Impurities in new drug products"
 - 54- ICH : Guidance for Industry M4Q : The CTD — Quality
 - 55- CH : Guidance for Industry, M4Q : The CTD — Quality
 - 56- ICH : Guidance for Industry M4Q : The CTD — Quality
 - 57- NTA, Vol. 2B-CTD, Module 1 edition May 2008
 - 58- ICH guideline M4 (R4) on common technical document(CTD) for the registration of pharmaceuticals for human use - organization of CTD
 - 59- <https://www.fda.gov/media/76444/download> consulté 23/03/2023

Résumé

Le Document Technique Commun « CTD » dresse un profil d'efficacité et de sécurité du médicament à travers ces exigences réglementaires couvrant tous les aspects techniques afin de garantir la sécurité à l'utilisateur. Les exigences réglementaires pour le Module I change d'un pays à l'autre représentant la partie librement modifiée en fonction de la réglementation locale. L'analyse critique du dossier du produit fabriqué localement sous licence nous a clairement démontré les limites, défis, et lacunes des textes locaux versus internationaux.

Toutefois, les exigences internationales peuvent être analysées, critiquées et adaptées par des experts en vue de l'élaboration de textes réglementaires et des recommandations locales adaptées à la fois aux objectifs sanitaires mais aussi aux moyens du pays pour un meilleur développement de cette industrie clé.

Mots Clés : *Document Technique Commun, AMM, Industrie Pharmaceutique, exigences réglementaires, adaptabilité, variations, transfert de technologie, Modules.*

Abstract

The Common Technical Document "CTD" draws up an efficacy and safety profile of the drug through these regulatory requirements cover all the technical aspects in order to guarantee the safety of the user. The regulatory requirements for Module I change from country to country representing the part that can freely modified according to local regulations. The critical analysis of the dossier of the product manufactured locally under License has clearly shown us the limits, challenges, and shortcomings of local texts versus internationals.

However, international requirements can be analyzed, criticized and adapted by experts with a view to the development of local regulatory texts and guidelines adapted both to health objectives and to the means of the country for better development of this key industry.

Keywords: *Common Technical Document, MA, Pharmaceutical Industry, regulatory requirements, adaptability, variations, technology transfer, Modules.*

ANNEXES

Annexe 01 : EU-CTD (NTA, Vol. 2B, Edition May 2006) vs. NTA, Vol. 2B (Edition 1998)⁵⁷

MODULE 1 - ADMINISTRATIVE INFORMATION AND PRESCRIBING INFORMATION			
CTD	EU CTD (NTA, Vol. 2B, Edition 2006)	NTA, Vol. 2B (Edition 1998)	NTA
1.0	Cover Letter		
1.1	Comprehensive table of content	---	
1.2	Application Form	Administrative Data	I A
1.3	Product Information	Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet	I B
1.3.1	Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet	Summary of Product Characteristics	I B 1
		Proposal for packaging, labelling & package leaflet	I B 2
1.3.2	Mock-up		I B 2
1.3.3	Specimen		
1.3.4	Consultation with Target Patient Groups		
1.3.5	Product Information already approved in the Member States	SPCs already approved in the Member States	I B 3
1.3.6	Braille		
1.4	Information about the Experts	Expert Reports: Signature of Experts	I C
1.4.1	Quality		
1.4.2	Non-clinical		
1.4.3	Clinical		
1.5	Specific Requirements for different types of applications	---	

⁵⁷ NTA, Vol. 2B-CTD, Module 1 edition May 2008

1.5.1	Information for bibliographical applications	---	
1.5.2	Information for Generic, “Hybrid” or Bio-similar Applications	---	
1.5.3	(Extended) Data/Market Exclusivity		
1.5.4	Exceptional Circumstances		
1.5.5	Conditional Marketing Authorisation		
1.6	Environmental risk assessment	Environmental risk assessment	
1.6.1	Non-GMO	Environmental risk assessment / ecotoxicity (<i>for non-GMOs</i>)	III R
1.6.2	GMO	Data related to the environmental risk assessment for products containing, or consisting of genetically modified organisms (GMOs)	II H
1.7	Information relating to Orphan Market Exclusivity		
1.7.1	Similarity		
1.7.2	Market Exclusivity		
1.8	Information relating to Pharmacovigilance		
1.8.1	Pharmacovigilance System		
1.8.2	Risk-management System		
1.9	Information relating to Clinical Trials		
	Responses to Questions	Responses to Questions	
MODULE 1 - ADMINISTRATIVE INFORMATION AND PRESCRIBING INFORMATION			
CTD	EU CTD (NTA, Vol. 2B, Edition 2006)	NTA, Vol. 2B (Edition 1998)	NTA
	Additional Data	Additional Data	

MODULE 2 - COMMON TECHNICAL DOCUMENT SUMMARIES			
CTD	EU CTD (NTA, Vol. 2B, Edition 2001)	NTA, Vol. 2B (Edition 1998)	NTA
2.1	Overall CTD Table of Contents of Modules 2, 3, 4, and 5	Table of Contents for remainder of the dossier	I A
2.2	Introduction	Product profile	I C
2.3	Quality Overall Summary	Expert report on the chemical, pharmaceutical and biological documentation	I C 1
2.4	Non-clinical Overview	Expert Report on the toxicopharmacological documentation	I C 2
2.5	Clinical Overview	Expert Report on the Clinical Documentation	I C 3
2.6	Non-clinical Summary	Appendices to the toxicopharmacological Expert Report	I C 2
2.6.1	Pharmacology Written Summary	Written Summary	I C 2
2.6.2	Pharmacology Tabulated Summary	Tabular Formats	I C 2
2.6.3	Pharmacokinetics Written Summary	Written Summary	I C 2
2.6.4	Pharmacokinetics Tabulated Summary	Tabular Formats	I C 2
2.6.5	Toxicology Written Summary	---	---
2.6.6	Toxicology Tabulated Summary	Tabular Formats	I C 2
2.7	Clinical Summary	Appendices to the clinical Expert Report	I C 3
2.7.1	Summary of biopharmaceutics and associated analytical methods	Written Summary	I C 3
2.7.2	Summary of clinical pharmacology studies	Written Summary	I C 3
2.7.3	Summary of clinical efficacy	Written Summary	I C 3
2.7.4	Summary of clinical safety	Written Summary	I C 3
2.7.5	Synopses of Individual Studies	Tabular Formats	I C 3

MODULE 3 – QUALITY			
CTD	EU CTD (NTA, Vol. 2B, Edition 2001)	NTA, Vol. 2B (Edition 1998)	NTA
3.1	MODULE 3 TABLE OF CONTENTS	---	---
3.2	BODY OF DATA	Chemical, Pharmaceutical, Biological Documentation	II
3.2.S	DRUG SUBSTANCE		
3.2.S.1	General Information	Scientific Data	II C 1.2
3.2.S.1.1	Nomenclature	Nomenclature	II C 1.2.1
3.2.S.1.2	Structure	Description: Structural formula	II C 1.2.2
3.2.S.1.3	General Properties	Physico-chemical characterization	II C 1.2.5
3.2.S.2	Manufacture	Manufacture	II C 1.2.3
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	Name(s) address(es) of the manufacturing source(s)	II C 1.2.3
3.2.S.2.2	Description of manufacturing process and process controls	Synthetic or manufacturing route Description of process	II C 1.2.3
3.2.S.2.3	Control of materials	Quality control during manufacture	II C 1.2.4
3.2.S.2.4	Controls of critical steps and intermediates	Quality control during manufacture	II C 1.2.4
3.2.S.2.5	Process validation and/or evaluation	---	---
3.2.S.2.6	Manufacturing process development	---	
3.2.S.3	Characterisation		
3.2.S.3.1	Elucidation of structure and other characteristics	Development chemistry	II C 1.2.5
3.2.S.3.2	Impurities	Impurities	II C 1.2.6
3.2.S.4	Control of drug substance	Specifications and routine tests	II C 1.1

3.2.S.4.1	Specification	Specifications and routine tests	II C 1.1
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	Specifications and routine tests	II C 1.1
MODULE 3 – QUALITY			
CTD	EU CTD (NTA, Vol. 2B, Edition 2001)	NTA, Vol. 2B (Edition 1998)	NTA
3.2.S.4.3	Validation of analytical procedures	Development Chemistry: Analytical Validation	II C 1.2.5
3.2.S.4.4	Batch analyses	Batch analysis	II C 1.2.7
3.2.S.4.5	Justification of Specification	Development Chemistry: Comments on the choice of routine tests and standards	II C 1.2.5
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	Development chemistry: Full characterization of the primary reference material Batch analysis: Reference material	II C 1.2.5 II C 1.2.7
3.2.S.6	Container Closure System	---	
3.2.S.7	Stability	Stability Tests on Active Substance(s)	II F 1
3.2.P	DRUG PRODUCT		
3.2.P.1	Description and composition of the drug product	Composition and container (brief description)	II A1 II A2
3.2.P.2	Pharmaceutical Development	Development Pharmaceutics and clinical trial formulae	II A 4 II A3
3.2.P.2.4	Controls and critical steps and intermediates	Manufacturing process (including in-process control and pharmaceutical assembly process) Control tests on intermediate products	II B3 II D
3.2.P.3	Manufacture	Method of Preparation	II B
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	Administrative Data	I A
3.2.P.3.2	Batch formula	Manufacturing Formula	II B 1
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	Manufacturing Process (including In-process Control and	II B 2

		Pharmaceutical Assembly Process)	
3.2.P.3.4	Controls of critical steps and intermediates	Manufacturing Process (including In-process Control and Pharmaceutical Assembly Process)	II B 2
3.2.P.3.5	Process validation and / or evaluation	Validation of the Process	II B 3
3.2.P.4	Control of excipients	Excipients(s)	II C 2
3.2.P.4.1	Specifications	Specifications and routine tests	II C 2.1
3.2.P.4.2	Analytical procedures	Specifications and routine tests	II C 2.1
3.2.P.4.3	Validation of analytical procedures	Scientific data	II C 2.2
3.2.P.4.4	Justification of specifications	Scientific data	II C 2.2
3.2.P.4.5	Excipients of human or animal origin	---	
3.2.P.4.6	Novel Excipients (<i>ref to A 3</i>)	Excipient(s) not described in a pharmacopoeia Scientific data	II C 2.2.1 II C 2.2
3.2.P.5	Control of drug product	Control Tests on the Finished Product	II E
3.2.P.5.1	Specification(s)	Product specifications Quality specifications for the proposed shelf life	II E 1.1 II F 2
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	Control Methods	II E 1.2
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	Analytical validation of methods	II E 2.1
3.2.P.5.4	Batch analyses	Batch analysis	II E 2.2
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities	---	
3.2.P.5.6	Justification of specification(s)	Comments on the choice of routine tests and standards	II E 2.1
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	Batch analysis: Reference material	II E 2.2
3.2.P.7	Container Closure System	Packaging Material (Immediate Packaging)	II C 3
3.2.P.8	Stability	Stability Tests on the Finished Product	II F 2
3.2.A	APPENDICES		
3.2.A.1	Facilities and Equipment	---	

3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	---	
3.2.A.3	Excipients	---	
3.2.R	REGIONAL INFORMATION	Validation of the process	-II B3--
3.3	LITERATURE REFERENCES	OTHER INFORMATION	II Q

MODULE 4 – NON CLINICAL STUDY REPORTS			
CTD	EU CTD (NTA, Vol. 2B, Edition 2001)	NTA, Vol. 2B (Edition 1998)	NTA
4.1	MODULE 4 TABLE OF CONTENTS	---	---
4.2	STUDY REPORTS	TOXICO-PHARMACOLOGICAL DOCUMENTATION	III
4.2.1	PHARMACOLOGY	PHARMACODYNAMICS	III F
4.2.1.1	Primary pharmacodynamics	Pharmacodynamics effects relating to the proposed indications	III F 1
4.2.1.2	Secondary pharmacodynamics	General pharmacodynamics	III F 2
4.2.1.3	Safety pharmacology	General pharmacodynamics	III F 2
4.2.1.4	Pharmacodynamic drug interactions	Drug interactions	III F 3
4.2.2	PHARMACOKINETICS	PHARMACOKINETICS	III G
4.2.2.1	Analytical Methods and Validation Reports	Other Information	III Q
4.2.2.2	Absorption	Pharmacokinetics after a single dose Pharmacokinetics after repeated administration	III G 1 III G 2
4.2.2.3	Distribution	Distribution in normal and pregnant animals	III G 3
4.2.2.4	Metabolism	Biotransformation	III G 4
4.2.2.5	Excretion	Pharmacokinetics	III G 1, 2
4.2.2.6	Pharmacokinetic Drug Interactions (nonclinical)	---	
4.2.2.7	Other Pharmacokinetic Studies	---	
4.2.3	TOXICOLOGY	TOXICITY	III A
4.2.3.1	Single-dose toxicity	Single dose toxicity studies	III A 1

4.2.3.2	Repeat-dose toxicity	Repeated dose toxicity studies	III A 2
4.2.3.3	Genotoxicity	Mutagenic Potential	III D
4.2.3.4	Carcinogenicity	Carcinogenic Potential	III E
4.2.3.5	Reproductive and developmental toxicity	Reproductive Function	III B
		Embryo-foetal and Perinatal Toxicity	III C
4.2.3.6	Local tolerance	Local Tolerance	III H
4.2.3.7	Other toxicity studies	Other Information	III Q
4.3	LITERATURE REFERENCES	OTHER INFORMATION	III Q

MODULE 5- CLINICAL STUDY REPORTS			
CTD	EU CTD (NTA, Vol. 2B, Edition 2001)	NTA, Vol. 2B (Edition 1998)	NTA
5.1	MODULE 5 TABLE OF CONTENTS	---	---
5.2	TABULAR LISTINGS OF ALL CLINICAL STUDIES	EXPERT REPORT ON THE CLINICAL DOCUMENTATION, APPENDIX 2: WRITTEN SUMMARY – TABULAR OVERVIEW	I C 3
5.3	CLINICAL STUDY REPORTS	CLINICAL DOCUMENTATION	IV
5.3.1	Reports of Biopharmaceutic Studies	Pharmacokinetics	IV A 2
5.3.2	Reports of Studies Pertinent to Pharmacokinetics using Human Biomaterials	Pharmacokinetics	IV A 2
5.3.3	Reports of human pharmacokinetic (PK) studies	Pharmacokinetics	IV A 2
5.3.4	Reports of human pharmacodynamic (PD) studies	Pharmacodynamics	IV A 1
5.3.5	Reports of efficacy and safety studies	Clinical Trials	IV B 1
5.3.6	Reports of post-marketing experience	Post-marketing experience (if available)	IV B 2
5.3.7	Case report forms and individual patient listings, when submitted	<i>Appendix to each clinical study report, when submitted (Appendix 16.3)</i>	IV B 1
5.4	LITERATURE REFERENCES	PUBLISHED AND UNPUBLISHED EXPERIENCE (OTHER THAN 1) OTHER INFORMATION	IV B 3 IV Q

Annexe 02 : Plan du module 1 européen 2.0 du CTD 2015⁵⁸

- Lettre de couverture
- Table des matières du dossier des modules 1 à 5
- 1.2 Application Form
- 1.3 Information Produit
- 1.3.1 RCP, notice, étiquetage
- 1.3.2 Maquettes de conditionnement
- 1.3.3 Informations relatives à l'usage du médicament
- 1.3.4 Consentements des patients ayant participé aux essais cliniques
- 1.3.5 Informations produit déjà approuvées
- 1.3.6 Maquette de conditionnement en braille
- 1.4 Informations relatives aux experts intervenant dans les modules 3,4 et 5
- 1.4.1 Experts pour la partie qualité
- 1.4.2 Experts pour la partie non clinique
- 1.4.3 Experts pour la partie clinique
- 1.5 Informations spécifiques aux différentes demandes
- 1.5.1 Informations relatives aux demandes bibliographiques
- 1.5.2 Informations relatives aux médicaments génériques ou Biosimilaires
- 1.5.3 Données prolongées / Exclusivité commerciale
- 1.5.4 Circonstances exceptionnelles
- 1.5.5 AMM conditionnelle
- 1.6 Évaluation du risque environnemental
- 1.6.1 Organisme non génétiquement modifié
- 1.6.2 Organisme génétiquement modifié
- 1.7 Informations relatives exclusivement au médicament orphelin
- 1.7.1 Similarité
- 1.7.2 Exclusivité commerciale
- 1.8 Informations relatives à la pharmacovigilance
- 1.8.1 Système de pharmacovigilance

⁵⁸ ICH guideline M4 (R4) on common technical document (CTD) for the registration of pharmaceuticals for human use - organisation of CTD

- 1.8.2 Plan de gestion des risques

- 1.9 Informations relatives aux essais cliniques
- 1.10 Informations pédiatrique

Annexe N°3 : Organisation du MODULE 1 du US CTD⁵⁹

Module 1 Administrative information

1.1 Forms

Form [form-type]

1.2 Cover letters

1.3 Administrative information

1.3.1 Contact/sponsor/applicant information

1.3.1.1 Change of address or corporate name

1.3.1.2 Change in contact/agent

1.3.1.3 Change in sponsor

1.3.1.4 Transfer of obligation

1.3.1.5 Change in ownership of an application or reissuance of license

1.3.2 Field copy certification

1.3.3 Debarment certification

1.3.4 Financial certification and disclosure

1.3.5 Patent and exclusivity

1.3.5.1 Patent information

1.3.5.2 Patent certification

1.3.5.3 Exclusivity claim

1.3.6 Tropical disease priority review voucher

1.4 References

1.4.1 Letter of authorization

1.4.2 Statement of right of reference

1.4.3 List of authorized persons to incorporate by reference

1.4.4 Cross-reference to previously submitted information

1.5 Application status

1.5.1 Withdrawal of an IND

⁵⁹ <https://www.fda.gov/media/76444/download> consulté 23/03/2023

- 1.5.2 Inactivation request
- 1.5.3 Reactivation request
- 1.5.4 Reinstatement request
- 1.5.5 Withdrawal of an unapproved BLA, NDA, ANDA, or Supplement
- 1.5.6 Withdrawal of listed drug
- 1.5.7 Withdrawal of approval of an application or revocation of license

1.6 Meetings

- 1.6.1 Meeting request
- 1.6.2 Meeting background materials
- 1.6.3 Correspondence regarding meetings

1.7 Fast track

- 1.7.1 Fast track designation request
- 1.7.2 Fast track designation withdrawal request
- 1.7.3 Rolling review request
- 1.7.4 Correspondence regarding fast track/rolling review

Version 2.3.3 2

1.8 Special protocol assessment request

- 1.8.1 Clinical study
- 1.8.2 Carcinogenicity study
- 1.8.3 Stability study
- 1.8.4 Animal efficacy study for approval under the animal rule

1.9 Pediatric administrative information

- 1.9.1 Request for waiver of pediatric studies
- 1.9.2 Request for deferral of pediatric studies
- 1.9.3 Request for pediatric exclusivity determination
- 1.9.4 Proposed pediatric study request and amendments
- 1.9.5 Proposal for written agreement (no longer applicable)
- 1.9.6 Other correspondence regarding pediatric exclusivity or study plans

1.10 Dispute resolution

- 1.10.1 Request for dispute resolution

1.10.2 Correspondence related to dispute resolution

1.11 Information amendment: Information not covered under modules 2 to 5

1.11.1 Quality information amendment

1.11.2 Nonclinical information amendment

1.11.3 Clinical information amendment

1.11.4 Multiple module information amendment

1.12 Other correspondence

1.12.1 Pre IND correspondence

1.12.2 Request to charge for clinical trial

1.12.3 Request to charge for expanded access

1.12.4 Request for comments and advice

1.12.5 Request for a waiver

1.12.6 Exception from informed consent for emergency research

1.12.7 Public disclosure statement for exception from informed consent for emergency research

1.12.8 Correspondence regarding exception from informed consent for emergency research

1.12.9 Notification of discontinuation of clinical trial

1.12.10 Generic drug enforcement act statement

1.12.11 ANDA basis for submission statement

1.12.12 Comparison of generic drug and reference listed drug

1.12.13 Request for waiver for in vivo studies

1.12.14 Environmental analysis

1.12.15 Request for waiver of in vivo bioavailability studies

1.12.16 Field alert reports

1.12.17 Orphan drug designation

1.13 Annual report

1.13.1 Summary for nonclinical studies

1.13.2 Summary of clinical pharmacology information

1.13.3 Summary of safety information

1.13.4 Summary of labeling changes

1.13.5 Summary of manufacturing changes

Version 2.3.3 3

1.13.6 Summary of microbiological changes

1.13.7 Summary of other significant new information

1.13.8 Individual study information

1.13.9 General investigational plan

1.13.10 Foreign marketing

1.13.11 Distribution data

1.13.12 Status of postmarketing study commitments and requirements

1.13.13 Status of other postmarketing studies and requirements

1.13.14 Log of outstanding regulatory business

1.13.15 Development safety update report (DSUR)

1.14 Labeling

1.14.1 Draft labeling

1.14.1.1 Draft carton and container labels

1.14.1.2 Annotated draft labeling text

1.14.1.3 Draft labeling text

1.14.1.4 Label comprehension studies

1.14.1.5 Labeling history

1.14.2 Final labeling

1.14.2.1 Final carton or container labels

1.14.2.2 Final package insert (package inserts,
patient information, medication guides)

1.14.2.3 Final labeling text

1.14.3 Listed drug labeling

1.14.3.1 Annotated comparison with listed drug

1.14.3.2 Approved labeling text for listed drug

1.14.3.3 Labeling text for reference listed drug

1.14.4 Investigational drug labeling

- 1.14.4.1 Investigational brochure
- 1.14.4.2 Investigational drug labeling
- 1.14.5 Foreign labeling
- 1.14.6 Product labeling for 2253 submissions

1.15 Promotional material [promotional-material-audience-type]

- 1.15.1 Correspondence relating to promotional materials
 - 1.15.1.1 Request for advisory comments on launch materials
 - 1.15.1.2 Request for advisory comments on non-launch materials
 - 1.15.1.3 Pre submission of launch promotional materials for accelerated approval products
 - 1.15.1.4 Pre submission of non-launch promotional materials for accelerated approval products
 - 1.15.1.5 Pre-dissemination review of television ads
 - 1.15.1.6 Response to untitled letter or warning letter
 - 1.15.1.7 Response to information request
 - 1.15.1.8 Correspondence accompanying materials previously missing or rejected
 - 1.15.1.9 Withdrawal request

Version 2.3.3 4

- 1.15.1.10 Submission of annotated references
- 1.15.1.11 General correspondence
- 1.15.2 Materials attribute = [promotional-material-doc-type]
 - 1.15.2.1 Material [promotional-material-type, material-id, issue- date]
 - 1.15.2.1.1 Clean version
 - 1.15.2.1.2 Annotated version
 - 1.15.2.1.3 Annotated labeling version
 - 1.15.2.1.4 Annotated references

1.16 Risk management plan

- 1.16.1 Risk Management (Non-REMS)

1.16.2 Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS)

1.16.2.1 Final REMS

1.16.2.2 Draft REMS

1.16.2.3 REMS Assessment

1.16.2.4 REMS Assessment Methodology

1.16.2.5 REMS Correspondence

1.16.2.6 REMS Modification History

1.17 Post marketing studies

1.17.1 Correspondence regarding post marketing commitments

1.17.2 Correspondence regarding post marketing requirements

1.18 Proprietary names

1.19 Pre-EUA and EUA