

Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 6 octobre 2023

Par

Louise TAILLANDIER

Mise à disposition des médicaments en Afrique de l'Ouest : le cas de la zone de l'Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine (UEMOA)

Thèse codirigée par Mme le Professeur Marylène VIANA et Mme Sarah AVEDIKIAN

Examineurs :

M ^{me} . Marylène VIANA, Professeur des Universités, laboratoire de galénique, faculté de pharmacie de Limoges	Présidente
M ^{me} . Sarah AVEDIKIAN, Pharmacien, Laboratoires Théa	Juge
M ^{me} . Claudette DE WEYER, Pharmacien, Pharmacie Manouvrier Guéret	Juge
M. Philippe CARDOT, Professeur des Universités, laboratoire de chimie analytique et bromatologie, faculté de pharmacie de Limoges	Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 6 octobre 2023

Par Louise TAILLANDIER

Mise à disposition des médicaments en Afrique de l'Ouest : le cas de la zone de l'Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine (UEMOA)

Thèse codirigée par Mme le Professeur Marylène VIANA et Mme Sarah AVEDIKIAN

Examineurs :

M^{me}. Marylène VIANA, Professeur des Universités, laboratoire de galénique, faculté de pharmacie de Limoges Présidente

M^{me}. Sarah AVEDIKIAN, Pharmacien, Laboratoires Théa Juge

M^{me}. Claudette DE WEYER, Pharmacien, Pharmacie Manouvrier Guéret Juge

M. Philippe CARDOT, Professeur des Universités, laboratoire de chimie analytique et bromatologie, faculté de pharmacie de Limoges Juge



Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} janvier 2023

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIoux Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. CARDOT Philippe	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIoux Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier (*) Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. JOST Jérémie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

M. BASLY Jean-Philippe (*) Chimie analytique et bromatologie

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

Mme BONAUD Amélie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme DELEBASSÉE Sylvie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Elise (*) Pharmacologie

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland Pharmacologie

M. LÉGER David Biochimie et biologie moléculaire

Mme MARRE-FOURNIER Françoise Biochimie et biologie moléculaire

M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
Mme POUGET Christelle (*)	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l’Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Assistant Hospitalo-Universitaire

Mme MARCELLAUD Elodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

Attachés Temporaires d’Enseignement et de Recherche

Mme KENE MALAHA Angéladine	Épidémiologie, statistique, santé publique
M. NASSER Mohamad	Pharmacognosie, botanique et mycologie

Enseignants d’anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Dédicace

À mon cher Papa

Papa,

Je fleurirai mon cœur

En souvenir de toi,

Là où tu vis en moi,

Là où je vis pour toi.

Et je vivrai deux fois...

Remerciements

J'adresse mes remerciements dans un premier temps à toute l'équipe pédagogique et à tous les professeurs de la faculté de Pharmacie de Limoges. Je leur exprime toute ma reconnaissance pour m'avoir délivré un enseignement scientifique complet et sérieux pendant ces six années d'études.

Je remercie vivement Mme le professeur Marylène **VIANA**, présidente de ce jury et directrice de ma thèse. Merci de m'avoir accompagnée tout au long de la rédaction de cette dernière ainsi que pour vos conseils avisés et constructifs.

J'adresse mes remerciements à Mme Sarah **AVEDIKIAN**, membre du jury et co-directrice de ma thèse, pour le temps que tu m'as accordé au sein des Laboratoires Théa ainsi que lors de la rédaction de ce manuscrit. Merci pour ta disponibilité, ta bienveillance et ton professionnalisme qui m'ont permis de construire et finaliser cette thèse dans les meilleures conditions.

Mes sincères remerciements à Monsieur le Professeur Philippe **CARDOT**, de me faire l'honneur de siéger au sein de mon jury de Thèse et pour m'avoir encouragée dès ma spécialisation en industrie vers les affaires réglementaires.

Toute ma reconnaissance à Mme Claudette **DE WEYER**, membre de ce jury, pour m'avoir donné l'opportunité de découvrir et apprécier pleinement l'officine. Merci de m'avoir tant appris et d'avoir donné une nouvelle orientation à ma vie professionnelle.

Une mention toute particulière à Melissa **CARDENAS TRUJILLO** et Thomas **BOUCHERAT**, pour m'avoir aidée dans la rédaction de cette thèse grâce à leurs connaissances approfondies des affaires réglementaires et pour la merveilleuse amitié que nous avons tissée.

Merci également à Mme Anne-Élisa **MACIAZEK**, ma marraine et collègue au sein des Laboratoires Théa.

Un immense merci à Isabelle **BERTHON**, pour son implication dans la relecture de ma thèse.

Enfin, je m'adresse ;

À mes grands-parents ; pour m'avoir transmis de vraies valeurs et nourrie de tout leur amour. Merci d'avoir été et d'être toujours là auprès de moi.

À mes parents ; pour m'avoir encouragée et soutenue pendant toutes mes années d'études. C'est grâce à vous qu'aujourd'hui j'ai la chance d'évoluer dans un métier que j'ai choisi et qui m'apporte toute satisfaction.

Maman, mon modèle. Tu es un véritable exemple de courage, de force et de résilience ainsi que de bienveillance, de tolérance et d'amour envers les tiens. Je te remercie infiniment pour tout ce que tu m'as apporté et continu de m'apporter aujourd'hui.

Papa, l'homme de ma vie. Les mots me manquent pour t'exprimer à quel point je suis fière d'avoir grandi à tes côtés, d'avoir appris de toi un peu plus chaque jour et d'avoir partagé avec toi ma plus grande passion. Tu as su me transmettre ton savoir vivre et ton savoir être avec amour. Je vous aime.

À mon frère ; pour tout ce que tu fais pour moi, pour ton soutien sans faille et ton amour fraternel inconditionnel. Je n'aurai pas pu rêver mieux que d'avoir un frère comme toi. Je suis fière de toi, de la personne que tu es et de l'entrepreneur que tu es devenu. Je t'aime.

À Ludivine ; pour faire partie de notre famille à part entière. Tu es comme une sœur.

À mes oncles, tantes, cousins et cousines **BLANCHET** et **TAILLANDIER** ; pour évoluer dans deux familles exceptionnelles.

À Clémence, Constance, Élixa et Fanny ; je vous remercie plus particulièrement du plus profond de mon cœur pour votre amitié inestimable ainsi que pour votre soutien si précieux en ces moments difficiles à vivre.

À Agathe, Benjamin, Camille, Corentin, Etienne, Florine, Hugo, Hugues, Margaux, Raphaëlle et Sophie ; mes chers amis, qui m'accompagnent de leur amitié infaillible.

À Aline et Clarisse, pour s'être épaulées et soutenues tout au long de ce cursus haut en couleur. De prêt ou de loin, je vous remercie affectueusement.

À Apolline P et Marine, pour avoir apporté de la gaieté lors d'une PACES qui fût loin d'être un long fleuve tranquille.

À Apolline de G, Marie et Marthe, pour avoir rendu ce master bordelais moins confiné et plus ensoleillé.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction.....	19
I. Contextualisation.....	21
I.1. Géographie et démographie.....	21
I.1.1. Afrique Subsaharienne	21
I.1.2. Afrique de l'Ouest	25
I.1.3. Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine.....	25
I.2. La santé en Afrique.....	27
I.2.1. Performance des systèmes de santé.....	27
I.2.2. Accès au marché pharmaceutique et problématiques liées au prix.....	28
I.2.3. Le marché informel des médicaments en Afrique.....	33
I.2.4. Médicaments de qualité inférieure et médicaments falsifiés en Afrique	34
I.3. La réglementation pharmaceutique en Afrique de l'Ouest : le cas de l'Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine	38
I.3.1. Généralités.....	38
I.3.2. Les autorités de réglementation pharmaceutique de l'Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine	39
I.3.3. Le règlement de l'Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine	41
I.3.4. Vers une harmonisation	42
II. Enregistrement d'un médicament en Europe et en Union Économique et Monétaire Ouest- Africaine	45
II.1. Europe	45
II.1.1. Généralités.....	45
II.1.2. Composition d'un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché.....	46
II.1.3. Soumission d'un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché	48
II.1.4. Procédures d'octroi d'une autorisation de mise sur le marché	49
II.1.4.1. Procédure centralisée (<i>Centralized Procedure</i> (CP)).....	49
II.1.4.2. Procédure de reconnaissance mutuelle (<i>Mutual Recognition Procedure</i> (MRP)).....	49
II.1.4.3. Procédure décentralisée (<i>Decentralised Procedure</i> (DCP)).....	50
II.1.4.4. Procédure nationale (NAT).....	50
II.1.4.5. <i>Repeat-Use Procedure</i> (RUP).....	50
II.1.5. Maintien des autorisations de mise sur le marché (cycle de vie).....	51
II.1.5.1. Variations des autorisations de mises sur le marché	51
II.1.5.2. Renouvellement des autorisations de mise sur le marché	52
II.2. Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine.....	52
II.2.1. Généralités.....	52
II.2.2. Système de préqualification de l'OMS	56
II.2.2.1. Principaux faits et objectifs	56
II.2.2.2. Les produits pharmaceutiques éligibles	58
II.2.2.3. Procédure de préqualification des PF et PA.....	59
II.2.2.4. Procédure collaborative d'enregistrement accéléré	61
II.2.3. Homologation des produits pharmaceutiques à usage humain en Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine	65
II.2.3.1. Composition d'un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché.....	65
II.2.3.2. Soumission d'un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché.....	73
II.2.3.3. Procédure d'octroi d'une autorisation de mise sur le marché.....	73
II.2.4. Maintien des autorisations de mise sur le marché (cycle de vie).....	75
II.2.4.1. Variations des autorisations de mise sur le marché	75
II.2.4.2. Renouvellement des autorisations de mise sur le marché	78
II.3. Similitudes et différences.....	78
II.3.1. Quelles sont les points communs avec l'Europe ?	78
II.3.2. Quelles sont les différences avec l'Europe ?	80

III. Cas pratique : Préparation et soumission d'un dossier d'enregistrement pour un produit « x » dans la zone Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine	83
III.1. Constitution du dossier administratif.....	84
III.2. Constitution du dossier technique.....	86
III.3. Soumission du dossier final de demande d'autorisation de mise sur le marché	87
Conclusion.....	88
Références bibliographiques.....	90
Annexes	97
Serment De Galien.....	121

Table des illustrations

Figure 1 : Carte géographique de l’Afrique Subsaharienne (3).....	21
Figure 2 : Logo de l’Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine (20).....	26
Figure 3 : Pourcentage de la population ayant un accès régulier aux médicaments essentiels (29).....	29
Figure 4 : La filière de distribution de faux médicaments Asie/Afrique (36).....	35
Figure 5 : Le triangle d’organisation du <i>Common Technical Document</i> (67).....	47
Figure 6 : Calendrier schématique de la Procédure Centralisée (<i>Centralized Procedure</i>) (71,98,99).....	100
Figure 7 : Calendrier schématique de la Procédure de Reconnaissance Mutuelle (<i>Mutual Recognition Procedure</i>) (60,98,100).....	101
Figure 8 : Calendrier schématique de la Procédure Décentralisée (<i>Decentralised Procedure</i>) (60,98,101).....	102

Table des tableaux

Tableau 1 : Répartition des pays d'Afrique en fonction de la région concernée et/ou de la langue partagée (officielle ou non)	24
Tableau 2 : Liste des médicaments enregistrés selon la procédure d'enregistrement accéléré des produits finis préqualifiés au sein de la zone de l'Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine (88).....	62
Tableau 3 : Tableau récapitulatif des documents à fournir dans le cas d'un principe actif préqualifié ou de la fourniture d'un Certificat de conformité aux Monographies de la Pharmacopée Européenne (90).....	71
Tableau 4 : Tableau comparatif des différents délais soumission-questions techniques au Bénin et Burkina Faso (92).....	75
Tableau 5 : Tableau comparatif des différents délais soumission-approbation au Bénin et Burkina Faso (92).....	75
Tableau 6 : Redevances pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché en Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine (92)	79
Tableau 7 : Redevances pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché en Union Européenne (93,94)	80

Liste des abréviations

A

AMM : Autorisation de **M**ise sur le **M**arché

ANF : Afrique **N**oire **F**rancophone

ANRP : **A**utorités **N**ationales de **R**èglementation **P**harmaceutique

ANSM : **A**gence **N**ationale de **S**écurité du **M**édicament et des produits de santé

AO : Autorisation d'**O**uverture

AR : *Assessment Report* (rapport d'évaluation)

ARP : **A**utorité de **R**èglementation **P**harmaceutique

ASMF : *Active Substance Master File*

ASS : Afrique **S**ubsaharienne

ASSF : Afrique **S**ubsaharienne **F**rancophone

B

BA : **B**ulletin d'**A**nalyse

BCEAO : **B**anque **C**entrale des **É**tats de l'**A**frique de l'**O**uest

BOAD : **B**anque **O**uest-**A**fricaine de **D**éveloppement

BPF : **B**onnes **P**ratiques de **F**abrication

C

CAN : **C**entrale d'**A**chat **N**ationale

CCI : **C**hambre de **C**ommerce et d'**I**ndustrie

CE : **C**ommission **E**uropéenne

CEDEAO : **C**ommunauté **É**conomique des **É**tats de l'**A**frique de l'**O**uest

CEMAC : **C**ommunauté **É**conomique et **M**onétaire de l'**A**frique **C**entrale

CEP : *Certificate of suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia* (certificat de conformité aux Monographies de la Pharmacopée Européenne)

CESP : *Common European Submission Portal* (portail Européen commun de soumission)

CHMP : *Committee for Medicinal Products for Human use* (comité des médicaments à usage humain)

CLV : **C**ertificat de **L**ibre **V**ente

CMC : *Chemistry, Manufacturing, Control* (chimie, fabrication, contrôle)

CMDh : *Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human* (groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées – humain)

CMS : *Concerned Member States* (États membres concernés)

CP : *Centralized Procedure* (procédure centralisée)

CPP : Certificat de **P**roduit **P**harmaceutique

CQ : Contrôle **Q**ualité

CSP : Code de la **S**anté **P**ublique

CTD : *Common Technical Document* (document technique commun)

D

DAR : Délégué Affaires **R**èglementaires

DCP : *Decentralised Procedure* (procédure décentralisée)

DGPML : Direction **G**énérale de la **P**harmacie, du **M**édicament et des **L**aboratoires

DMF : *Drug Master File*

DNPL : Direction **N**ationale de la **P**harmacie et des **L**aboratoires

DPM : Direction de la **P**harmacie et du **M**édicament

DPMED : Direction de la **P**harmacie, du **M**édicament et des **E**xplorations **D**iagnostiques

DPML : Direction des **P**harmacies, du **M**édicament et des **L**aboratoires

E

EDQM : *European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare* (Direction Européenne de la Qualité du Médicament et des Soins de Santé)

EM : État membre

EMA : *European Medicine Agency* (agence Européenne du médicament)

EOI : *Expression Of Interest*

ERA : *Environmental Risk Assessment* (évaluation des risques environnementaux)

F

FMI : Fonds **M**onétaire International

G

GED : Gestion **É**lectronique des **D**ocuments

GMP : *Good Manufacturing Practices*

GSU : Couverture **S**anitaire **U**niverselle

I

ICH : *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain)

IFPMA : *International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations*

IFRI : Institut Français des Relations Internationales

IP : Information Produit

L

LCQ : Laboratoire de Contrôle de la Qualité

M

MEG : Médicaments Essentiellement Génériques

MFQI : Médicaments Falsifiés et/ou de Qualité Inférieure

MRP : *Mutual Recognition Procedure* (procédure de reconnaissance mutuelle)

N

NAAGA : *N-Acetyl-Aspartyl-Glutamic-Acid*

NAT : Procédure Nationale

NeeS : *Non eCTD electronic Submission* (soumission électronique non eCTD)

O

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Économique

OCEAC : Organisation de Coordination pour la lutte contre les Endémies en Afrique Centrale

ODD : Objectif de Développement Durable

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONG : Organisation Non Gouvernementale

OOAS : Organisation Ouest Africaine de la Santé

P

PA : Principe Actif

PED : Pays En Développement

PF : Produit Fini

PGHT : Prix Grossiste Hors Taxes

PGR : Plan de Gestion des Risques

PIB : **P**roduit **I**ntérieur **B**rut

PMA : **P**ays **M**oins **A**vancés

PSUR : *Periodic Safety Update Report* (rapport périodique actualisé relatif à la sécurité)

Q

QOS : *Quality Overall Summary* (résumé général de la qualité)

QP : *Qualified Person* (personne qualifiée)

R

R&D : **R**echerche et **D**éveloppement

RCI : **R**épublique de **C**ôte d'**I**voire

RCP : **R**ésumé des **C**aractéristiques du **P**roduit

RDC : **R**épublique **D**émocratique du **C**ongo

RMS : *Reference Member State* (État membre de référence)

RUP : *Repeat-Use Procedure* (procédure d'usage répété)

U

UE : **U**nion **E**uropéenne

UEMOA : **U**nion **É**conomique et **M**onétaire **O**uest-**A**fricaine

V

VIH : **V**irus de l'**I**mmunodéficience **H**umaine

Introduction

La santé en Afrique est un sujet d'une importance capitale. Sans un système de santé adéquat et performant, il est très difficile pour les populations d'accéder aux soins de façon optimale. Le renforcement des systèmes de santé constitue donc l'un des défis prioritaires à résoudre pour un continent émergent comme l'Afrique.

Face aux écarts creusés dans l'accès au soin pour les populations des différentes régions mondiales, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a réagi en développant la liste des médicaments essentiels. Tous répondent à un besoin de santé prioritaire d'une population. Les médicaments appartenant à ce groupe se doivent d'être disponibles de façon permanente, à un prix abordable, en quantité suffisante, avec la forme pharmaceutique adaptée et une qualité confirmée.

Malgré la mise en place d'un tel système, l'Afrique continue à faire face à de nombreux enjeux en termes de santé. Le continent Africain ne dispose pas de système de santé solide permettant un accès aux soins de santé et aux médicaments essentiels satisfaisant. Les maladies infectieuses couplées aux maladies chroniques représentent un véritable fardeau pour l'ensemble des pays qui peinent à subvenir aux besoins de leur population.

Avec une industrie pharmaceutique tournée pendant longtemps vers les pays développés, peu de production locale ou d'investisseur étranger leur ont permis de rétablir un accès aux soins convenable. Nous avons d'une part par exemple l'Europe, ensemble de pays innovateurs, qui compte pour 24,5% du marché pharmaceutique mondial en 2021, derrière l'Amérique du Nord, et d'autre part, l'Afrique, continent émergent, qui représente avec le Moyen-Orient seulement 2,1 % du marché pharmaceutique mondial en 2021. Néanmoins, ce constat évolue au fil des années et, au vu du potentiel de croissance des marchés émergents, avec des besoins médicaux toujours très importants et une population en augmentation, la zone africaine tend à devenir le deuxième plus grand marché consommateur de médicaments après les États-Unis et devant l'Europe (1).

Depuis les années 2000, l'Afrique est en pleine croissance économique et de ce fait nous pouvons observer un recul considérable de la pauvreté. La crise sanitaire de la COVID-19 a également suscité un intérêt industriel envers le marché africain et en a fait un potentiel important pour les industries pharmaceutiques qui souhaiteraient s'implanter et produire sur le continent, étant donné que 90 % des médicaments africains sont importés jusqu'à présent (2).

L'Afrique se heurte également à la vente et à la consommation de Médicaments Falsifiés et/ou de Qualité Inférieure (MFQI) découlant d'un manque de ressources humaines, de matériels, d'infrastructure, de budget alloué à la santé et de réglementation pharmaceutique.

L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'un produit pharmaceutique est une étape cruciale dans le cycle de vie du produit. L'obtention de cette dernière permettra au médicament d'accéder au marché afin d'être commercialisé. Ce processus d'obtention d'AMM, aussi appelé « enregistrement », peut être long et complexe. Tout au long de la procédure d'enregistrement, l'autorité compétente prendra le soin d'évaluer pour chaque indication l'efficacité, la qualité, l'innocuité et la sécurité du médicament en question. L'AMM représente la garantie d'une balance bénéfice/risque évaluée et approuvée positivement.

L'objectif de cette thèse est de faire le point sur les modalités d'obtention des Autorisations de Mise sur le Marché des médicaments en Afrique de l'Ouest et plus précisément au sein de l'Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine (UEMOA). Depuis sa création en 1994, l'UEMOA tend en effet à former un espace économique harmonisé, notamment dans le domaine pharmaceutique, ce qui présente un aspect économique non négligeable. Une intégration juridique du domaine de la santé s'est alors profilée au sein des États membres. Bien que d'autres organismes, tels que la Communauté Économique des États de l'Afrique de l'Ouest (CEDEAO), soient également compétents dans le domaine de la pharmacie en Afrique de l'Ouest, l'UEMOA a quant à elle adopté depuis 2005 des lignes directrices visant à harmoniser les réglementations pharmaceutiques entre ses États membres afin de proposer un accès sécurisé aux produits de santé.

Nous commencerons par contextualiser le sujet en nous intéressant au domaine de la santé en Afrique et aux réglementations pharmaceutiques existant en UEMOA. Puis, cette thèse abordera les procédures d'obtention des AMM disponibles en Europe et en UEMOA, qui tend à suivre les grandes lignes appliquées par l'Europe. Enfin, nous verrons un cas pratique d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché dans la zone UEMOA.

I. Contextualisation

I.1. Géographie et démographie

I.1.1. Afrique Subsaharienne

Géographiquement, l'Afrique Subsaharienne (ASS) correspond à l'étendue du continent africain au sud du Sahara. La figure 1 ci-dessous représente en rouge l'Afrique Subsaharienne.

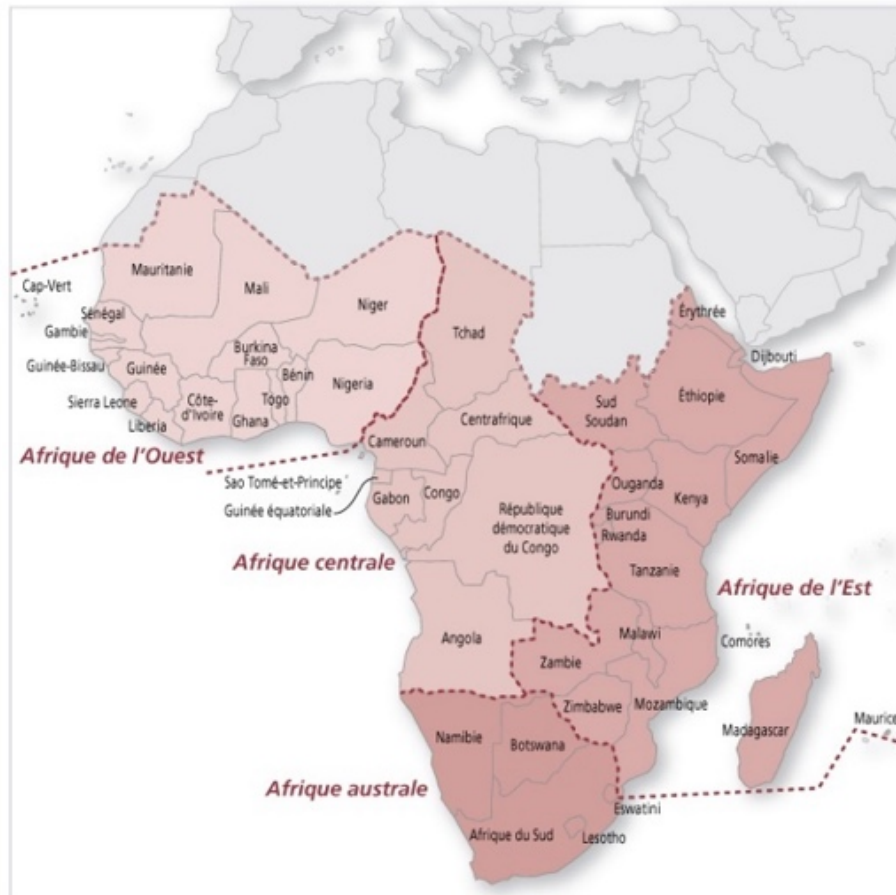


Figure 1 : Carte géographique de l'Afrique Subsaharienne (3)

51 pays¹ constituent l'Afrique Subsaharienne avec une population de 1,1 milliard d'habitants en 2020 (4,5).

D'après une étude approfondie consacrée à la démographie de l'Afrique Subsaharienne au XXI^{ème} siècle (3), nous pouvons dire que cette région d'Afrique conserve la croissance la plus

¹ Selon la dernière classification de la division de la population des Nations Unies de 2019, incluant les deux départements et régions d'outre-mer français (Mayotte et La Réunion) ainsi que l'île britannique de Sainte-Hélène.

rapide au monde depuis 2000 : 2,7 % de taux d'accroissement annuel moyen contre 0,3 à 1,8% dans d'autres régions du monde. La mortalité en Afrique Subsaharienne diminue, avec une espérance de vie de 61 ans en 2020 versus 50 ans en 2000. Avec une natalité en moyenne toujours élevée et une mortalité en recul, entre 2000 et 2017, la population de l'Afrique Subsaharienne a augmenté de 58 % (3).

Bien que l'Afrique conserve la croissance démographique la plus élevée et la population la plus jeune du monde, de nombreux changements sont en cours, conduisant à une diversification croissante des situations démographiques entre les régions d'Afrique Subsaharienne. Ces inégalités se retrouvent aussi d'un point de vue pharmaceutique, avec des régions beaucoup plus développées dans ce domaine que d'autres (6). Nous le verrons plus loin dans ce manuscrit.

En termes d'actualités liées à la crise sanitaire de la COVID-19, bien que légèrement plus épargnée que le reste du monde au début de la pandémie, nous pouvons constater le lourd impact économique résultant des multiples vagues de contaminations en ASS.

A l'exception de l'Afrique du Sud, l'Afrique Subsaharienne a été très peu touchée au début de la crise. Forte de l'expérience tirée de plusieurs épidémies telle qu'Ebola il y a quelques années, l'Afrique Subsaharienne était mieux préparée. Les autorités ont su réagir rapidement avec des contrôles de température systématiques dans les aéroports ou une quatorzaine pour les passagers en provenance de Chine par exemple. De plus, la faculté des populations africaines à appliquer très rapidement des gestes barrières et à s'organiser pour repérer les personnes contaminées a été un facteur majeur de la faible progression de la Covid-19 sur le continent (7).

Malgré une bonne gestion des dirigeants lors des premières vagues, l'ASS a connu une troisième vague dévastatrice. Effectivement, les solutions appliquées lors des vagues précédentes sont ensuite devenues inapplicables. Tout d'abord la mise en place de nouvelles mesures d'endiguement telles que le confinement, entraîne un coût économique et social trop élevé. A cela s'ajoute la faible capacité d'adaptation face aux épidémies. Effectivement, les systèmes de santé des pays africains sont globalement sous-financés et entraînent un manque de ressources humaines et matérielles.

De surcroît, la campagne de vaccination reste la plus lente du monde, ce qui multiplie le risque de vagues d'infection répétées et l'apparition des variants de la maladie de plus en plus dangereux. Le Fonds Monétaire International² (FMI) avait pour objectif de vacciner au moins 40 % de la population totale de tous les pays d'ici à la fin 2021, et au moins 60 % d'ici la fin du premier semestre 2022. Grâce au dispositif COVAX³, l'Afrique devait bénéficier de doses lui permettant de vacciner 30 % de sa population. L'Équipe spéciale africaine d'acquisition de

² Le Fonds monétaire international (FMI) encourage la stabilité financière et la coopération monétaire internationales. En outre, il s'efforce de faciliter le commerce international, de promouvoir l'emploi et une croissance économique durable, et de faire reculer la pauvreté dans le monde. Le FMI est gouverné par ses 190 pays membres, auxquels il rend compte de son action (8).

³ Collaboration pour un accès mondial et équitable aux vaccins contre le virus de la COVID-19. Il s'agit de l'axe de travail vaccins du dispositif pour accélérer l'accès aux outils de lutte contre la COVID-19 (9).

vaccins (AVATT) mise en place par l'union africaine sous la direction du président Cyril Ramaphosa a également fourni 30 % de doses de vaccin supplémentaires.

Comme pour les autres épidémies africaines, cette crise sanitaire a créé des opportunités pour accélérer la marche vers le renforcement de la fonction de veille sanitaire, entre autres. Le continent devrait sortir de la récession et bénéficier d'un rebond de l'économie avec un niveau de croissance attendu pour 2022 de 3,6% (10–12).

Les 51 pays composant l'Afrique Subsaharienne sont regroupés en quatre sous-régions : l'Afrique de l'Ouest (17 pays), l'Afrique Centrale (9 pays), l'Afrique de l'Est (20 pays) et l'Afrique Australe (5 pays) (3).

Pour la suite de ce manuscrit, seuls 48 pays sont retenus, excluant l'île Sainte-Hélène, ainsi que les deux territoires français (Mayotte et La Réunion) qui ne sont pas des États. L'Afrique de l'Ouest ne comprend alors que 16 pays et l'Afrique de l'Est seulement 18 au lieu de 20.

Sur ces 48 pays d'Afrique Subsaharienne, 25 d'entre eux sont membres de la francophonie⁴ et forment l'Afrique Subsaharienne Francophone⁵, aussi appelée Afrique Noire Francophone (ANF) (14).

Ce manuscrit portera majoritairement sur l'Afrique de l'Ouest et plus particulièrement sur la zone UEMOA. C'est pourquoi, je ne développerai que ces deux entités dans la suite de la partie I.1.

Afin de ne pas surcharger le texte, le tableau 1 ci-dessous permet de présenter synthétiquement les différentes appartenances des pays à un ou plusieurs groupes en fonction de la langue parlée (officielle ou non) et/ou de la région concernée.

⁴ Ensemble des pays qui ont en commun l'usage, total ou partiel, de la langue française (13).

⁵ 20 sur 25 pays ont le français comme langue officielle.

Tableau 1 : Répartition des pays d'Afrique en fonction de la région concernée et/ou de la langue partagée (officielle ou non)

Afrique Subsaharienne (sans Mayotte, La réunion et l'île britannique de Sainte-Hélène) 48 pays	Afrique Subsaharienne Francophone (membres de la francophonie) 25 pays	Afrique Subsaharienne Francophone (français comme langue officielle) 20 pays	Afrique de l'Ouest 16 pays	Afrique de l'Ouest Francophone (français comme langue officielle) 8 pays	Pays membres de l'Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine 8 pays
Afrique du Sud	Bénin	Bénin	Bénin	Bénin	Bénin
Angola	Burkina-Faso	Burkina Faso	Burkina	Burkina-Faso	Burkina-Faso
Bénin	Burundi	Burundi	Faso	Côte d'Ivoire	Côte d'Ivoire
Botswana	Cameroun	Cameroun	Cap-Vert	Guinée-	Guinée- Bissau
Burkina Faso	Cap-Vert	Comores	Côte	Conakry	Mali
Burundi	Centrafrique	Côte d'Ivoire	d'Ivoire	Mali	Niger
Cap-Vert	Comores	Gabon	Gabon	Niger	Sénégal
Cameroun	Congo	Guinée	Ghana	Sénégal	Togo
Comores	Congo	Guinée	Guinée	Togo	
Côte d'Ivoire	(République	équatoriale	Guinée-		
Érythrée	démocratique du)	Madagascar	Bissau		
Éthiopie	Côte d'Ivoire	Mali	Libéria		
Gabon	Gabon	Niger	Mali		
Gambie	Guinée	République	Mauritanie		
Ghana	Guinée-Bissau	centrafricaine	Niger		
Guinée	Guinée	République	Nigéria		
Guinée-Bissau	Équatoriale	démocratique du	Sénégal		
Guinée	Mali	Congo	Sierra		
équatoriale	Madagascar	République du	Leone		
Kenya	Maurice (île)	Congo	Togo		
Lesotho	Mauritanie	Rwanda			
Libéria	Niger	Sénégal			
Madagascar	Rwanda	Seychelles			
Malawi	Sao Tomé et	Tchad			
Mali	Principe	Togo			
Maurice	Sénégal				
Mauritanie	Seychelles				
Mozambique	Tchad				
Namibie	Togo				
Niger					
Nigéria					
Ouganda					
République					
Centrafricaine					
République					
démocratique du					
Congo					
République du					
Congo					
Rwanda					
Sao Tomé-et-					
Principe					
Sénégal					
Seychelles					
Sierra Leone					
Somalie					
Soudan					
Soudan du Sud					
Swaziland					
Tanzanie					
Tchad					
Togo					
Zambie					
Zimbabwe					

I.1.2. Afrique de l'Ouest

Représentant plus de 37 % de la population de l'Afrique Subsaharienne, le nombre d'habitants en Afrique de l'Ouest s'élevait en 2019 à 391 millions (15).

L'Afrique de l'Ouest est composée de 16 pays qui sont : le Bénin, le Burkina Faso, la République de la Côte d'Ivoire (RCI), le Cap-Vert, la Gambie, le Ghana, la Guinée Conakry, la Guinée-Bissau, la Libéria, le Mali, la Mauritanie, le Niger, le Nigeria, le Sénégal, Sierra Leone et le Togo.

Tous les pays précités, à l'exception de la Mauritanie, sont des États membres de la CEDEAO. Il s'agit d'un groupement régional de 15 membres au total. Son objectif principal consiste à promouvoir l'intégration économique favorisant la constitution d'un marché intra régional (16,17).

Sur les 16 pays composant l'Afrique de l'Ouest, huit ont pour langue officielle le français. L'Afrique de l'Ouest Francophone est alors composée des pays suivants : le Bénin, le Burkina-Faso, la Guinée-Conakry⁶, le Mali, le Niger, la RCI, le Sénégal et le Togo.

I.1.3. Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine

Huit pays de l'Afrique de l'Ouest forment la zone Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine : le Benin, le Burkina Faso, la Guinée-Bissau, le Mali, le Niger, la République de la Côte d'Ivoire, le Sénégal et le Togo. Tous sont des pays francophones à l'exception de la Guinée-Bissau qui est un pays lusophone.

« Huit pays, un destin commun », telle est la devise de l'UEMOA.

L'UEMOA a été créée le 10 janvier 1994 à Dakar (Sénégal) avec pour mission principale l'édification d'un espace économique harmonisé et intégré. Cela assure une totale liberté de circulation des personnes, des capitaux, des biens, des services et des facteurs de production. Les pays membres de cette union bénéficient également du droit d'exercice et d'établissement pour les professions libérales ainsi que de résidence pour les citoyens sur l'ensemble du territoire communautaire. Tout cela a pour objectif d'unifier et harmoniser les politiques économiques de chaque pays membre. Les pays membres sont également liés par l'usage d'une monnaie commune qui est le Franc Communauté Financière Africaine (autrement dit le Franc CFA).

À l'exception de la Côte d'Ivoire qui est un pays en développement, les sept autres États membres de l'UEMOA sont des Pays Moins Avancés (PMA). Ensemble les huit États membres

⁶ Il existe trois Guinée : la Guinée proprement dite appelée aussi Guinée-Conakry (francophone), la Guinée-Bissau dite « Guinée portugaise » (lusophone) et la Guinée équatoriale ou « Guinée espagnole » (hispanophone avec le français comme seconde langue officielle) (18).

ont un Produit Intérieur Brut (PIB) d'environ 97 milliards d'euros avec un taux de croissance de 6,1 % en 2019. Répartie sur un territoire immense de 3,5 millions de kilomètre (km) en grande partie désertique, la population totale était de 123,6 millions d'habitants en 2019 (19,20).

L'UEMOA est représentée par un logo symbolisant la croissance, l'union, la solidarité et la complémentarité entre les États membres.



Figure 2 : Logo de l'Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine (20)

Depuis mai 2021, ABDOULAYE DIOP est le président de la commission de l'UEMOA (20).

Sur le plan institutionnel, un certain nombre d'organes permettent le fonctionnement de l'UEMOA :

- Les organes de direction ;
 - La conférence des chefs d'état et de gouvernement : Il s'agit de l'organe suprême qui définit les grandes orientations de la politique de l'union. Elle se réunit au moins une fois par an, en session ordinaire. La Conférence nomme les présidents et les membres des organes et institutions de l'union. Roch Marc Christian KABORE en assure la présidence depuis mars 2021.
 - Le conseil des ministres : Il assure la mise en œuvre des orientations générales définies par la conférence des chefs d'état et de gouvernement. Aussi, il fixe le budget de l'union. Les délibérations du conseil sont préparées par le comité des experts, composé de représentants des États membres. Le conseil se réunit au moins deux fois par an. La présidence du conseil change tous les deux ans et la rotation suit l'ordre alphabétique. Actuellement, la présidence du conseil est assurée par le Togo.
 - La commission : Elle est l'organe exécutif de l'Union. Elle exerce en vue du bon fonctionnement et de l'intérêt général de l'union, les pouvoirs propres que lui confère le Traité de l'UEMOA à l'article 26 (21). Elle est composée de huit membres appelés commissaires, ressortissants des États membres. Ils sont

désignés par la conférence des chefs d'état et de gouvernement, à raison d'un par état, pour un mandat de quatre ans, renouvelable.

- Les organes de contrôle parlementaire (Comité interparlementaire) ;
- Les organes de contrôle juridictionnel (la Cour de justice et la Cour des Comptes) ;
- Des institutions spécialisées autonomes : la Banque Centrale des États de l'Afrique de l'Ouest (BCEAO) qui est une autorité monétaire et la Banque Ouest-Africaine de Développement (BOAD) qui est une banque d'investissement (22,23).

Outre l'UEMOA en Afrique de l'Ouest, six pays de l'Afrique Centrale forment la zone Communauté Économique et Monétaire de l'Afrique Centrale (CEMAC) ou Organisation de Coopération pour la lutte contre les Endémies en Afrique Centrale (OCEAC, qui est l'agence d'exécution de la CEMAC) : le Cameroun, Centrafrique, le Congo, le Gabon, la Guinée Équatoriale et le Tchad. La CEMAC est un espace d'environ 45 millions d'habitants (24,25).

I.2. La santé en Afrique

L'Afrique dans sa globalité fait face à la pauvreté, à un niveau de vie très faible des populations mais aussi à la présence endémique de maladies infectieuses (Paludisme, Virus de l'Immunodéficiência Humaine (VIH), Tuberculose, entre autres). Une grande part de la population reste sans soin à cause d'un manque cruel de médicaments face aux besoins. Tout cela entraîne un taux de mortalité et de morbidité très élevé. Nous pouvons ajouter à ces problématiques le phénomène de contrefaçon des médicaments, qui représente également un danger pour ces populations.

I.2.1. Performance des systèmes de santé

L'amélioration de la santé représente un coût important et de nombreux pays africains disposent d'une marge de manœuvre budgétaire très limitée. La banque mondiale recommande que 10% du budget soit consacré aux dépenses de santé. Actuellement, les pays africains dépensent entre 8 et 129 dollars (7 et 120 euros⁷) par habitant pour la santé, alors que les pays à revenu élevé dépensent plus de 4 000 dollars (3727 euros). Cette situation résulte de plusieurs facteurs, mais le plus important d'entre eux est la faiblesse du PIB aggravée par la faiblesse du budget alloué au secteur de la santé en raison de priorités concurrentes (26,27).

⁷ Conversion en euros effectuée le 06 septembre 2023. L'ensemble des conversions de devises présentes dans ce manuscrit ont été faites à cette même date.

Selon le rapport 2018 de l'Organisation Mondiale de la Santé⁸ sur l'état de la santé dans les régions africaines, l'indice moyen de performance du système de santé est de 0,49. Ce qui veut dire que les systèmes de santé en Afrique atteignent 49% seulement de leur niveau de fonctionnalité possible.

Il est rapporté que 60% des dépenses de santé sont consacrées aux investissements tangibles (personnels, infrastructures, produits médicaux) au détriment des investissements intangibles comme les brevets par exemple. Sur ces 60 %, le personnel ne représente que 14 % et les infrastructures seulement 7%. Les produits médicaux sont les 39% restants.

Or, un système de santé ne peut pas être performant sans personnel ni infrastructure. De nombreux hôpitaux publics manquent cruellement de matériels de travail modernes pour prendre en charge les patients dans de bonnes conditions et de manière efficace. Le secteur de la santé en Afrique fait face à de nombreuses grèves, non pas pour réclamer une augmentation de salaire, mais pour l'amélioration des conditions de travail. De plus, la Couverture Sanitaire Universelle (CSU), objectif majeur de l'Organisation Mondiale de la Santé⁹ d'ici 2030, doit encore attendre plusieurs années pour être une réalité dans les pays de l'Afrique de l'Ouest. Effectivement, l'Afrique de l'Ouest reste très vulnérable en matière de santé.

En raison de la pénurie chronique de ressources humaines, techniques et financières, de nombreuses Autorités Nationales de Règlementation Pharmaceutique (ANRP) en Afrique (équivalent de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) en France), n'ont pas la pleine capacité d'accomplir la plupart des fonctions de réglementation (évaluation complète et approfondie des dossiers d'AMM par exemple) (27–29).

I.2.2. Accès au marché pharmaceutique et problématiques liées au prix

Le médicament est un élément crucial pour permettre aux professionnels de santé ainsi qu'aux pouvoirs publics d'assurer la santé des populations. De ce fait, sa disponibilité et son efficacité sont essentielles et sont le résultat d'un circuit pharmaceutique complexe. De sa fabrication jusqu'à sa destruction en passant par sa distribution, le médicament fait face à de nombreux défis tels que le respect de la réglementation, la fixation du prix ou encore la contrefaçon, entre autres.

⁸ Ce rapport présente un tableau complet de l'état de la santé et de ses déterminants dans la région africaine. Il sert de référence pour suivre les progrès accomplis, à l'heure où les États membres de la région africaine adoptent une série d'actions pour entraîner leurs populations vers les idéaux de santé et de bien-être du programme de développement durable à l'horizon 2030.

⁹ La Couverture Sanitaire Universelle constitue l'un des trois objectifs du « triple milliard » instauré par l'OMS dans le cadre de l'Objectif de Développement Durable (ODD) n°3 des Nations Unies.

La mise à disposition pour la population mondiale de produits de santé sûrs, efficaces, de bonne qualité et abordables est un enjeu de taille qui constitue l'un des axes de travail principal de l'Organisation Mondiale de la Santé. Les politiques pharmaceutiques nationales¹⁰ doivent permettre de rendre le médicament disponible pour tous, sur l'ensemble du territoire (accessibilité géographique), à un prix abordable (accessibilité financière) et en garantissant son efficacité et sa qualité (accessibilité qualitative) (31).

Près de deux milliards de personnes, soit le tiers de la population mondiale, n'ont pas un accès régulier aux médicaments essentiels. Dans certains pays à revenu faible d'Afrique et d'Asie, plus de la moitié des habitants sont concernés par ce problème (32). Ci-dessous, une carte géographique représentant l'accès aux médicaments essentiels dans le monde (figure 3).

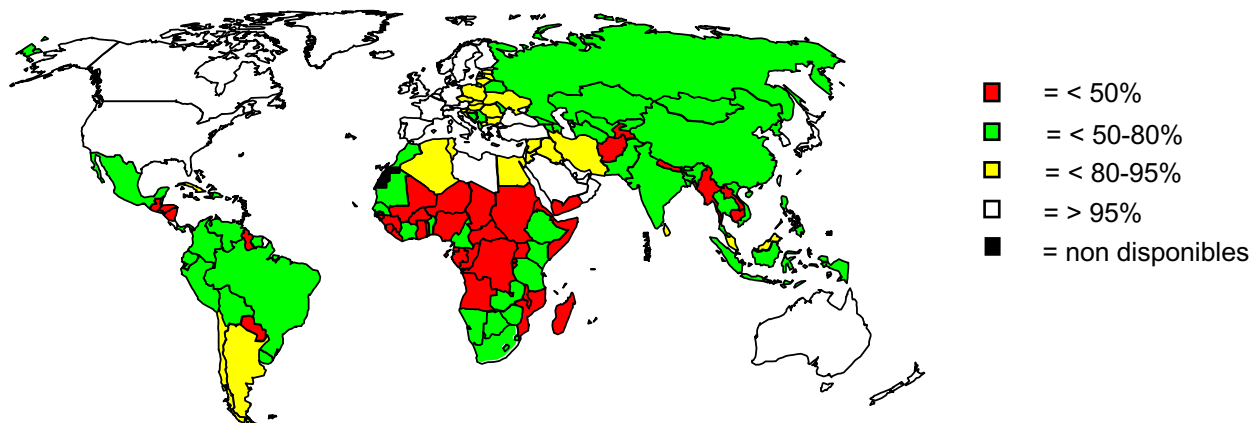


Figure 3 : Pourcentage de la population ayant un accès régulier aux médicaments essentiels (29)

Nous pouvons voir qu'en Afrique subsaharienne, moins de 50 % de la population ont la chance d'avoir un accès régulier aux médicaments essentiels.

« Les médicaments essentiels sont les médicaments qui répondent aux besoins de santé prioritaires d'une population. Il s'agit des médicaments qui doivent être disponibles en permanence dans un système de santé qui fonctionne bien, sous une forme galénique appropriée, avec une qualité garantie et à un prix abordable au niveau individuel comme pour la communauté. » (33)

Le concept du médicament essentiel a été élaboré par l'OMS en 1975 pour permettre de sélectionner les médicaments en fonction des critères suivants :

- Rapport bénéfice/risque : efficacité thérapeutique et innocuité démontrées par des études sûres ;

¹⁰ « Une politique pharmaceutique nationale constitue un engagement à atteindre un objectif ainsi qu'un fil conducteur de l'action. Elle énonce et classe par ordre de priorité les buts à moyen et long terme fixés par l'État pour le secteur pharmaceutique et énumère les principales stratégies permettant d'atteindre ces buts. La politique pharmaceutique nationale prévoit un cadre à l'intérieur duquel il est possible de coordonner les activités du secteur pharmaceutique. Elle couvre les secteurs public et privé et implique l'ensemble des principaux acteurs du secteur pharmaceutique. ». (29,30)

- Qualité et stabilité du produit dans les conditions prévisibles de stockage et d'utilisation ;
- Formulation à principe actif unique, sauf lorsque l'association de plusieurs principes actifs présente un avantage thérapeutique ;
- Coût : lorsque deux médicaments sont équivalents, le moins cher sera préféré (prise en compte du coût unitaire, mais aussi du coût global du traitement) (34).

La première liste de médicaments essentiels a été publiée 1977 par l'OMS puis révisée tous les deux ans. En 2021, la 22^{ème} liste a été publiée en donnant la priorité à l'accès aux traitements contre le diabète et le cancer. La 23^{ème} liste devrait logiquement être éditée en 2023 mais il n'y a pas de date connue à ce jour.

Alors que l'intérêt du médicament générique est seulement d'ordre économique, celui du médicament essentiel est à la fois économique et sanitaire. Les médicaments essentiels ne sont pas tous des génériques (certains sont encore couverts par un brevet, ou ne sont pas « généricables ») et tous les produits génériques ne sont pas forcément essentiels. La notion de coût n'est pas prise en compte dans cette liste qui a pour objectif d'aider les pays en développement à sélectionner les médicaments dont l'intérêt thérapeutique a été démontré (efficacité et sécurité d'utilisation). A partir de cette liste, chaque pays se doit d'adapter sa propre liste, en fonction de ses besoins (34).

Au-delà d'une faible accessibilité aux médicaments de façon générale, l'Afrique souffre d'une carence en matière de disponibilité en amont. En effet, les laboratoires pharmaceutiques développent des traitements pour des marchés rentables tels que le marché occidental par exemple. Peu de dépenses de Recherche & Développement (R&D) sont consacrées aux pathologies endémiques africaines (34).

En Afrique de l'Ouest, le secteur pharmaceutique est divisé en trois branches officielles :

- Le secteur pharmaceutique privé avec les industries locales, les grossistes privés réalisant les importations et les pharmacies d'officine. Les grossistes-répartiteurs importent et approvisionnent donc les acteurs de santé privés (cliniques, pharmacies privées), principalement en médicaments de marque, complétant l'offre médicamenteuse nationale. Leurs activités demeurent très contrôlées et il leur est imposé notamment de détenir un large assortiment de médicaments autorisés ;
- Le secteur pharmaceutique public avec les centrales d'achats de médicaments essentiels, les pharmacies des hôpitaux et des dispensaires ou centres de santé. Dans ce secteur, l'achat des produits pharmaceutiques s'effectue par appels d'offres restreints après un processus de présélection des fournisseurs. Dans les systèmes béninois et togolais, le secteur public s'appuie sur une unique Centrale d'Achat Nationale (CAN), travaillant essentiellement avec des génériques. Le choix des fournisseurs est alors crucial, c'est pourquoi les gouvernements peuvent être orientés

dans leur choix grâce aux listes de préqualification des industries pharmaceutiques établies par l'OMS (cf II.2.2. Système de préqualification de l'OMS) ;

- Le secteur pharmaceutique privé à but non lucratif. Il regroupe les organisations confessionnelles, les Organisations Non Gouvernementales (ONG) et les organismes d'aide bilatérale ou multilatérale (Fond Mondial par exemple).

Nous pouvons rajouter un quatrième secteur, le marché informel¹¹, qui ne peut être écarté du secteur pharmaceutique dans les pays à ressources limitées (31,36).

Concernant la disponibilité des traitements en aval, l'Afrique se heurte à de nombreuses difficultés. L'approvisionnement et la dispensation des médicaments en Afrique était majoritairement menée de façon gratuite par le secteur public jusqu'au milieu des années 70.

Aujourd'hui, malgré les efforts réalisés depuis la fin des années 1990 dans le secteur de la santé, nous faisons face à un secteur public faible qui a conduit à un marché pharmaceutique dominé par des pharmacies privées ou des grossistes importateurs. Cependant, les intérêts commerciaux du secteur privé ne sont pas toujours en ligne avec la logique sociale de satisfaction des besoins sanitaires des populations :

- Par sa répartition géographique inégale, privilégiant les zones urbaines, l'accessibilité géographique se trouve entravée ;
- De plus, l'accessibilité financière est diminuée par la cherté des produits importés à laquelle s'ajoute le fractionnement des distributeurs et des grossistes, qui non seulement complique la distribution mais contribue également à la hausse des prix des produits.

De ce fait, le secteur privé ne répond qu'aux besoins d'une clientèle principalement urbaine et relativement aisée qui possède un pouvoir d'achat conséquent.

Effectivement, avec une couverture sanitaire de 15 à 30 % seulement en Afrique, les populations sont donc contraintes d'assumer elles-mêmes les dépenses de santé. Cependant, compte tenu du faible pouvoir d'achat pour la majorité, la possibilité d'accès aux soins reste donc limitée (34).

Malgré des besoins importants et un fort potentiel de croissance, le continent africain apparaît encore très en retrait du marché mondial du médicament. Le marché pharmaceutique africain est alimenté à 70 % par les importations étrangères et la production locale n'a pas de véritable place. Ce marché est également marqué par des difficultés d'accès aux matières premières, notamment aux principes actifs, et à des contraintes logistiques majeures (respect de la chaîne du froid, complexité des opérations de dédouanement, délais de livraison aléatoires, etc.). Au sud du Sahara, en dehors de l'Afrique du Sud et de la Tanzanie, il est difficile voire impossible

¹¹ Le marché informel du médicament est l'expression généralement choisie en anthropologie pour désigner les pratiques de vente et d'achat de médicaments qui se déroulent hors du cadre formel imposé par l'État (35).

de trouver un fabricant du principe actif. En revanche, l'Afrique du Sud et le Maroc réussissent à couvrir 70 à 80 % de leurs besoins pharmaceutiques (37).

À la suite d'une croissance de la demande de médicaments en Afrique, résultant de multiples facteurs, les acteurs privés locaux tels que les industries pharmaceutiques sont de plus en plus sollicités par les pouvoirs publics afin de trouver une alternative aux systèmes défaillants pour l'approvisionnement et la distribution des médicaments sur le continent. Cependant, ces acteurs privés rencontrent des difficultés telles que l'accès aux financements, la mise en place d'outils industriels performants, l'insuffisance d'harmonisation réglementaire ou encore le manque de ressources humaines suffisamment qualifiées. Aux côtés des producteurs privés locaux nous retrouvons quelques multinationales pharmaceutiques et génériques asiatiques. Bien que l'Afrique ne représente qu'une faible part des ventes pharmaceutiques mondiales, son fort potentiel de croissance (10 % de taux de croissance annuel moyen entre 2010 et 2020) a su attirer quelques *big pharma*s sur ce marché du médicament africain dynamique (38).

Travailler main dans la main avec le secteur privé avec pour objectif une meilleure accessibilité du médicament pour les populations nécessite d'intervenir également sur les chaînes d'approvisionnement. En Afrique, celles-ci souffrent d'une fragmentation avec un trop grand nombre d'intermédiaires, du grossiste répartiteur jusqu'à l'officine. Étant donné que chaque intermédiaire ajoute sa marge, qui peut représenter jusqu'à 50 % du prix payé par le consommateur au Kenya et jusqu'à 90 % du prix dans des pays moins avancés, contre 2 % à 24 % pour les pays de l'Organisation de Coopération et de Développement Économique (OCDE), les médicaments vendus en Afrique Subsaharienne sont les plus chers au monde. En conséquence, les patients ne parvenant pas à trouver dans les officines les médicaments dont ils ont besoin et à des prix accessibles se tournent alors vers le marché parallèle¹². Cette chaîne logistique très fragmentée est incontestablement un facteur aggravant de la contrefaçon des médicaments (39).

L'ensemble des problématiques évoquées ci-dessus favorise les médicaments de mauvaise qualité et contrefaits. Dans certains pays africains, il a été constaté qu'ils représentent plus de la moitié de tous les médicaments en circulation (38).

Il est important de définir trois phénomènes bien différents :

- Celui du marché informel du médicament relatif au caractère formel des circuits de distribution ;
- Celui des malfaçons, des médicaments sous-standards (de qualité inférieure) qui interroge la qualité des médicaments ;
- Et, celui de la contrefaçon (ou falsification) pharmaceutique qui pose la question de la légalité des médicaments.

¹² « marché parallèle », autrement dit « marché illicite », « marché informel », « marché noir » ou encore « médicaments de la rue ».

I.2.3. Le marché informel des médicaments en Afrique

Comme nous l'avons vu précédemment, l'accessibilité à des médicaments de qualité et abordables financièrement doit encore faire face à de nombreux défis, favorisant la présence d'un circuit informel des médicaments.

Ce phénomène est apparu dans les années 1950, notamment au Bénin en Afrique de l'Ouest. Des commerçants ont commencé à proposer des médicaments sur les lieux de vente de produits de consommation courante. Il était possible de trouver des médicaments sur des marchés, dans les rues ou encore sur les chemins par le biais de marchands ambulants. Ces médicaments de la rue étaient essentiellement achetés dans les structures officielles et revendus au détail ensuite. Peu à peu, cette vente informelle se déroulant en dehors des structures imposées par l'État s'est accentuée au gré des politiques économiques et sanitaires.

La faillite des structures de l'État en charge de l'approvisionnement et de la distribution des médicaments entre les années 1976 et 1980 a entraîné de régulières ruptures de médicaments. Cela, couplé à un secteur privé largement freiné à cette époque, a contribué à développer le secteur informel. A compter de cette époque, les vendeurs informels ont commencé à s'approvisionner dans les pays limitrophes (Nigéria ou Togo pour le Bénin) mais aussi au Gabon par exemple. Ce secteur a proposé des médicaments alors qu'aucune structure formelle, publique comme privée, ne pouvait à ce moment-là le faire d'elle-même.

Ensuite, la dévaluation du franc CFA en 1994 a de nouveau entraîné une pénurie de médicament et a aussi renforcé un peu plus le circuit illicite. En 2017, une forte répression du circuit informel a été entamée au Bénin entre autres (40).

L'ensemble des raisons évoquées dans la partie précédente minimise l'accessibilité du médicament. Comme nous venons de le voir, le secteur public ne peut satisfaire pleinement les besoins des populations démunies. Le secteur privé (pharmacies d'officine) quant à lui pratique des prix trop élevés pouvant être 3 à 6 fois supérieurs à ceux du secteur public ou informel. Les habitants les plus pauvres font alors le choix de n'acheter qu'une partie du traitement et/ou de s'adresser au secteur informel (34).

Ce marché dispose d'une multitude de sources d'approvisionnements :

- Les entrées illégales, souvent au départ du circuit formel des pays anglophones voisins comme le Nigeria et la Gambie ;
- Le détournement de dons provenant de pays du nord ;
- Les détournements issus de vols dans les ports, les aéroports, et parfois dans les pharmacies par les employés ;
- Le circuit légal de distribution peut aussi être une source d'approvisionnement. Les médicaments sont achetés par le biais d'intermédiaires autorisés (professionnels de la santé) auprès des grossistes publics et privés de ces pays.

Le caractère illégal de cette activité fait que les médicaments ne font l'objet d'aucun contrôle permettant de garantir leur qualité. D'autre part, ils sont conservés dans des conditions précaires, étant bien souvent déconditionnés et exposés au soleil. Nous pouvons trouver sur ces marchés toutes sortes de médicaments, des produits dits « de confort » aux neuroleptiques, en passant surtout par les antibiotiques. Les vendeurs n'ont qu'un savoir très limité dans le domaine du médicament et du médical. Et si, avec l'expérience, ils arrivent à connaître quelques indications majeures, ils en ignorent les posologies correctes, les effets indésirables et les contre-indications. Typiquement, l'utilisation détournée des antibiotiques cause un réel problème de santé publique en augmentant le taux de résistance à ces derniers (31,34,41).

I.2.4. Médicaments de qualité inférieure et médicaments falsifiés en Afrique

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé, un médicament sur dix vendus dans le monde est un faux médicament. Dans certains pays comme l'Afrique, ce chiffre peut même atteindre sept médicaments sur dix. Il est estimé qu'environ 100 000 personnes meurent tous les ans à cause d'un recours aux faux médicaments (42,43).

L'OMS propose en 2008 une définition internationalement acceptée et plus élargie que la première datant de 1992 du « médicament contrefait » :

« Un produit médical est contrefait lorsqu'il y a une fausse représentation de son identité et/ou de sa source. Cela s'applique au produit, à son conditionnement ou à toute autre information concernant l'emballage ou l'étiquetage. La contrefaçon peut s'appliquer à des spécialités ou à des produits génériques. Les produits contrefaits peuvent être des produits contenant les bons ingrédients/composants, pas de principe actif ou un principe actif en quantité insuffisante ou encore des produits dont le conditionnement a été falsifié » (44,45)

D'un point de vue juridique, le terme de « contrefaçon » renvoie uniquement au droit de la propriété intellectuelle et doit être abandonné. C'est pourquoi l'OMS utilise volontairement l'expression « Médicaments faux/faussement étiquetés/ falsifiés/contrefaits » ou encore « Les produits médicaux de qualité inférieure et falsifiés ».

Les médicaments de qualité inférieure et falsifiés sont produits, distribués et vendus dans le monde entier. Cela constitue un problème majeur et persistant de santé publique. L'OMS a donc pour mission la prévention et la détection de ces produits ainsi que les mesures à prendre pour y faire face. C'est pour cela qu'en 2012 a été créé le dispositif des États membres concernant les produits médicaux de qualité inférieure et falsifiés. Il s'agit d'une plateforme mondiale que les États membres utilisent pour définir, coordonner, fixer et organiser des activités destinées à combattre les produits médicaux de qualité inférieure et falsifiés. On estime que les pays à revenu faible ou intermédiaire dépensent environ 29 milliards d'euros en produits médicaux de qualité inférieure et falsifiés, soit 10,5 % des échantillons de médicaments dans les chaînes d'approvisionnement de ces pays (46).

D'après un rapport de l'OMS datant de 2019, trois définitions sont à retenir et à différencier :

- Médicaments de qualité inférieure : aussi considérés comme « non conformes aux spécifications », ce sont des produits médicaux autorisés qui ne répondent pas aux normes de qualité, aux spécifications ou ni aux unes ni aux autres. Il peut s'agir de produits comportant trop ou pas assez de principe actif, ou alors l'utilisation d'un mauvais principe actif. Mais aussi de produits contaminés ou encore mal conservés avec un stockage dans de mauvaises conditions. Nous parlons alors de malfaçon, la production est licite mais le produit est sujet à des défauts de fabrication ;
- Médicaments falsifiés : produits médicaux dont l'identité, la composition ou la source est représentée de façon trompeuse, que ce soit délibérément ou de manière frauduleuse. La falsification est donc la définition la plus large, qui englobe les contrefaçons et permet un champ d'action plus large ;
- Médicaments non enregistrés/non homologués : produits médicaux qui n'ont pas été évalués et/ou approuvés par l'autorité de réglementation compétente pour le marché sur lequel ils sont commercialisés, distribués ou utilisés, sous réserve des conditions autorisées par les réglementations et la législation locales en vigueur (44,46,47).

La plus grande partie de la fabrication de faux médicaments s'effectue en Asie, principalement en Chine et en Inde. Lagos au Nigéria, Cotonou au Bénin, Lomé au Togo, Accra au Ghana, ainsi que Conakry en Guinée, sont toutes des villes permettant des entrées privilégiées des médicaments contrefaits en Afrique de l'Ouest (figure 4).



Figure 4 : La filière de distribution de faux médicaments Asie/Afrique (36)

La production de ces médicaments falsifiés peut provenir d'un l'atelier artisanal rural aux conditions rudimentaires comme d'une unité industrielle produisant de véritables médicaments le jour et utilisée de nuit pour produire des faux médicaments. Ces différentes formes de productions amènent à différentes techniques de contrefaçon proposant ainsi des faux médicaments plus ou moins bien imités.

Hormis en Afrique du Sud, l'industrie pharmaceutique a une place quasi inexistante en Afrique. Certaines multinationales occidentales ou asiatiques ont tout de même ouvert des filiales, majoritairement en Afrique de l'Ouest. Mais les industries locales restent rares, comme nous avons pu le voir précédemment. Il est possible d'en trouver au Nigeria, au Ghana, au Togo, au Bénin et au Mali mais il s'agit de petites unités de production principalement tournées vers leur propre marché intérieur. Avec une faiblesse en termes de réglementation et de bonnes pratiques, ces industries locales sont donc fragiles. La production de produits falsifiés y est également présente bien qu'elle reste très largement artisanale et loin des niveaux de perfectionnement des copies asiatiques (36).

La fabrication et la distribution des produits de marque sont dans l'ensemble bien plus surveillées que celles des génériques, qui sont donc plus souvent contrefaits. C'est pourquoi le secteur public, premier distributeur de génériques, se trouve principalement affecté par la pénétration de faux médicaments dans les filières officielles. Cette infiltration peut se retrouver à plusieurs étapes de la chaîne de distribution :

- Une mauvaise sélection du fournisseur ;
- Les multiples transits tout au long de l'acheminement vers l'Afrique ;
- Distribution locale dans les diverses unités de santé (36).

Comme nous l'avons vu, il existe en Afrique de l'Ouest un véritable marché parallèle pour la vente des médicaments. « *Les chaînes de distribution sont souvent fragmentées, avec de multiples intermédiaires ou des canaux parallèles qui entraînent et alimentent la mise à disposition de médicaments contrefaits ou falsifiés.* ("Le médicament en Afrique") » Pour exemple, on estime que près de 60 % des médicaments achetés dans le golfe de Guinée sont des médicaments jugés de qualité inférieure et/ou falsifiés. Ils entrent alors dans la classification dite « SF » (qualité inférieure, falsifiés) de l'Organisation Mondiale de la Santé. Et le problème ne touche pas que l'Afrique puisque 10 % de l'ensemble des médicaments en circulation dans le monde pourraient être « SF » (38).

La fragmentation des chaînes d'approvisionnement favorise à la fois la contrefaçon mais aussi une qualité des médicaments inférieure de manière générale. Avec des durées de conservation limitée (souvent de deux ou trois ans), la livraison en temps et en heure est importante. Lorsque les stocks ne sont pas livrés à temps, les médicaments peuvent alors être périmés lors de la réception de ces derniers, entraînant des risques d'inefficacité voire de toxicité pour ces produits pharmaceutiques périmés (38).

La lutte contre les faux médicaments de manière générale apparaît essentielle pour améliorer et protéger la santé publique dans les pays africains et préserver les progrès faits dans la lutte contre les grandes pandémies. Cependant, la dimension internationale de ce commerce illégal associée à la position côtière des pays d'Afrique de l'Ouest rend difficile cette opposition. De plus, la faiblesse des États entraîne des insuffisances en matière de réglementation et de contrôles du secteur pharmaceutique (36).

Il n'y a pas non plus suffisamment de sanction pour les fournisseurs de faux médicaments. En 2020, les vendeurs de médicaments illicites se sont regroupés pour demander aux autorités l'autorisation de créer un syndicat ou une instance représentative de leur « profession ». L'avis d'un docteur interrogé est le suivant « *C'est dire à quel point les gens jusqu'à présent peuvent penser que c'est normal d'aller acheter le médicament je ne sais où et de venir le mettre à disposition de la population, et que c'est un simple commerce* ("Faux médicaments : la plaie de l'Afrique")» (48).

En termes d'actualité, nous pouvons également voir l'émergence de faux vaccins liés à la pandémie de la Covid-19. Bien que les autorités nigérianes aient mis en garde la population contre la circulation de faux vaccins contre la Covid-19, en Ouganda, près de 800 personnes se sont vues administrer de faux vaccins contre la Covid-19 (49,50).

Afin d'essayer de réduire ce véritable problème de santé publique, des efforts de développement de l'industrie pharmaceutique au sein des pays africains, notamment pour la production d'antirétroviraux, d'antipaludéens et d'antituberculeux, sont en cours. Cette production locale est attendue pour lutter contre l'importation massive et non régulée de médicaments falsifiés depuis l'Asie, ces trois catégories de médicaments faisant partie des plus contrefaits sur le continent africain. En Annexe 1 une liste non exhaustive des organismes impliqués dans la lutte contre les faux médicaments en Afrique est incluse (36).

I.3. La réglementation pharmaceutique en Afrique de l'Ouest : le cas de l'Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine

I.3.1. Généralités

Les règles de droit pharmaceutique africaines ont été introduites dans les législations en 1954 par le biais de la loi française n° 54-418 du 15 avril 1954 qui a étendu aux territoires d'outre-mer, au Togo et au Cameroun certaines dispositions du Code de la Santé Publique (CSP) français. C'est pourquoi, dans les pays francophones d'Afrique, à l'instar du Bénin et du Sénégal, le CSP constitue la loi fondamentale en matière de santé publique. Des adaptations sont bien entendu faites selon les pays. La définition du médicament au Bénin témoigne de cela puisqu'elle est calquée sur la définition du médicament français (23).

D'après le décret n° 97-632 du 31 décembre 1997 (51) portant modalités d'enregistrement des médicaments à usage humain en République du Bénin :

Est médicament, « Toute substance, composition ou préparation présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.

Sont notamment considérés comme des médicaments :

Les produits d'hygiène contenant une substance ayant une action thérapeutique au sens de l'alinéa premier ci-dessus ;

Les produits d'hygiène contenant une substance vénéneuse à doses et concentrations égales ou supérieures à celles fixées pour chaque substance et pour chaque type de produit par arrêté du ministre chargé de la Santé, après avis de la commission technique des médicaments ;

Les produits diététiques qui renferment dans leurs compositions des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.

Entrent dans cette définition aussi bien les spécialités que les génériques. On entend par médicament générique, tout médicament non protégé par un brevet, préparé à l'avance et commercialisé sous son nom chimique ou sous sa dénomination commune internationale suivie ou non du nom du fabricant. »

Cette définition avait été définie initialement dans l'ordonnance n°75-7 du 27 janvier 1975 portant régime des médicaments au Bénin.

Et d'après l'article L-5111-1 du CSP (52) français :

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies

humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.

Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments.

Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament. ».

Nous pouvons donc remarquer la grande similitude entre ces deux définitions et donc les traces historiques du droit français au sein du droit africain.

I.3.2. Les autorités de réglementation pharmaceutique de l'Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine

Tout d'abord il convient de définir le terme Autorité de Réglementation Pharmaceutique (ARP¹³). La définition ci-dessous est extraite du règlement n° 04/2020/CM/UEMOA de l'UEMOA (53) :

« L'organisme national est responsable des activités de réglementation des médicaments, y compris au moins toutes les fonctions suivantes: autorisation de mise sur le marché de nouveaux produits et de modifications de produits existants ; contrôle de la qualité des essais en laboratoire ; surveillance des effets indésirables des médicaments ; - information sur les médicaments et promotion de l'utilisation rationnelle des médicaments; inspections des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et octroi de licences aux fabricants, aux grossistes et aux canaux de distribution ; opérations de contrôle de l'application de la réglementation; - surveillance du marché et de l'utilisation des médicaments. »

L'objectif de protection de la santé publique impose, en ce qui concerne les médicaments, d'effectuer un contrôle avant que ces derniers n'aient accès au marché. Ce mécanisme d'expertise préalable va se faire lors de de la préparation du dossier d'autorisation de mise sur

¹³ Autorité de Réglementation Pharmaceutique (ARP) et Autorité Nationale de Réglementation Pharmaceutique (ANRP) sont équivalents. Nous utiliserons ANRP pour le reste de cette thèse, ce terme étant plus précis et privilégié par l'OMS.

le marché et l'obtention de cette AMM certifie que le médicament peut accéder au marché et donc être mis à disposition des populations de manière sûre et efficace (23).

L'AMM que le médicament se doit d'obtenir avant toute commercialisation sera délivrée par une autorité compétente. L'article 7 du règlement n° 04/2020/CM/UEMOA (53) de l'UEMOA le précise :

« Aucun produit pharmaceutique à usage humain ne peut être mis sur le marché à titre gratuit ou onéreux dans un État membre (EM) de l'UEMOA, s'il n'a au préalable obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché. »

L'AMM est une décision administrative prise par le Ministre en charge de la santé de chaque État membre. C'est, par conséquent, un document juridique qui permettra l'importation et la distribution du médicament dans l'État qui a octroyé cette autorisation. L'Autorité de Règlementation Pharmaceutique est responsable dans chaque État de l'homologation¹⁴ des produits pharmaceutiques et des activités liées au domaine pharmaceutique. L'ANRP constitue l'organe clé et incontournable dans la mise en œuvre des normes communautaires pharmaceutiques. Ces directions gèrent en général les fonctions de réglementation, d'inspection pharmaceutique, etc. L'ANRP a une dénomination différente d'un État à l'autre :

- Bénin : Direction de la Pharmacie, du Médicament et des Explorations Diagnostiques (DPMED) ;
- Côte d'Ivoire : Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM) ;
- Guinée-Bissau : Direction Nationale de la Pharmacie et des Laboratoires (DNPL) ;
- Mali : Direction de la Pharmacie et des Médicaments (DPM) ;
- Niger : Anciennement Direction de la Pharmacie et de la Médecine Traditionnelle, désormais Agence Nigérienne de Règlementation du secteur Pharmaceutique depuis juillet 2022 ;
- Burkina Faso : Direction Générale de la Pharmacie, du Médicament et des Laboratoires (DGPML) ;
- Sénégal : Anciennement Direction de la Pharmacie et du Médicament (DIPHARM), désormais Agence sénégalaise de Règlementation Pharmaceutique depuis septembre 2022 ;
- Togo : Anciennement Direction des Pharmacies, du Médicament et des Laboratoires (DPML), désormais Ministère de la Santé, de l'hygiène publique et de l'accès universel aux soins depuis septembre 2022 (23).

¹⁴ L'homologation correspond à l'ensemble des processus conduisant à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché à savoir : l'enregistrement, le renouvellement et les variations
Certificat d'homologation = Autorisation de Mise sur le Marché = Certificat d'enregistrement (53).

I.3.3. Le règlement de l'Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine

Dans un souci de protection de la santé publique, des politiques publiques existent pour réglementer au mieux le domaine du médicament. Chaque État membre de l'UEMOA a ainsi adopté le 1er octobre 2010 un règlement pour l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain devant être commercialisés sur son territoire. C'est en 2011 que le règlement est officiellement entré en vigueur (Règlement N° 06/2010/ CM/ UEMOA relatif aux procédures d'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain dans les États membres de l'UEMOA (54)). Ce règlement décrit l'ensemble du processus aboutissant à l'obtention de l'AMM ainsi que les démarches à suivre pour un renouvellement ou des variations d'AMM (23).

L'AMM représente l'élément indispensable pour mettre un produit pharmaceutique sur le marché. Ce document primordial est délivré par le Ministre en charge de la santé dans chaque État membre. Ce dernier autorise, par le biais de l'AMM, la commercialisation d'un produit pharmaceutique sur son territoire.

Au vu de l'importance d'un tel document, il paraît donc indispensable que chaque État membre ait en sa possession les conditions et procédures à suivre pour l'évaluation d'une demande d'AMM et pour rendre un verdict juste et de qualité au demandeur.

Il en est de même pour le demandeur qui va s'appuyer sur ce règlement et ses annexes pour préparer et fournir un dossier de demande d'AMM le plus complet possible, dans le but d'obtenir l'AMM et pouvoir commercialiser son produit (23).

Aujourd'hui, le règlement en vigueur au sein de l'UEMOA est le règlement N° 04/2020/CM/UEMOA relatif aux procédures d'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain dans les États membres de l'UEMOA (53).

Bien qu'un tel règlement destiné à être appliqué par l'ensemble des pays de l'UEMOA existe depuis 2010, dans la pratique, nous ne retrouvons pas forcément l'application du règlement 04/2020/CM/UEMOA au sein de tous les États membres de l'UEMOA. Pour exemple, la mise en place de ce règlement au Sénégal date de septembre 2022. Il est alors important de souligner l'écart entre la théorie et la pratique. Malgré les volontés d'unification, il est parfois difficile de mettre en application ces décrets communs dans tous les pays de l'UEMOA.

De plus, même au sein de pays de la zone UEMOA ayant adopté le règlement, des différences s'observent dans son application. Il y a des adaptations en termes de délai ou de documents spécifiques exigés par les autorités locales, entre autres.

Il est évident qu'une harmonisation des réglementations constitue un avantage majeur pour l'industrie pharmaceutique. Les enregistrements s'en trouvent facilités et les coûts réduits.

I.3.4. Vers une harmonisation

C'est l'ensemble du processus de demande et d'obtention d'AMM vu ci-dessus qui a fait l'objet d'un rapprochement par harmonisation entre les États membres, de manière à fixer des règles équivalentes.

Le droit pharmaceutique en Afrique de l'Ouest ne cesse d'évoluer grâce à une volonté d'harmonisation. Depuis quelques décennies, nous assistons à des processus d'harmonisation de réglementations pharmaceutiques à travers le monde. Nous pouvons prendre l'exemple de l'Union Européenne (UE) qui bénéficie d'une réglementation pharmaceutique harmonisée et la présence de l'*European Medicines Agency* (EMA) le démontre. Pareillement, la zone *International Conference on Harmonisation* (ICH) harmonise ensemble les États-Unis, l'UE et le Japon. L'Afrique étant souvent face à divers problèmes de santé publique, une prise de conscience des gouvernements a favorisé la mise en place d'une harmonisation de la réglementation pharmaceutique africaine (55).

L'un des premiers groupes en Afrique à mettre en place un règlement relatif à une harmonisation est l'UEMOA avec le règlement n° 02/2005/CM/UEMOA (56) relatif à l'harmonisation de la réglementation pharmaceutique dans les États membres de l'UEMOA.

La Communauté Économique et Monétaire de l'Afrique Centrale / Organisation de Coordination pour la lutte contre les Endémies en Afrique Centrale travaille également sur un processus d'harmonisation des politiques pharmaceutiques nationales depuis 2005 (57).

Aujourd'hui, les règlements relatifs à l'harmonisation en vigueur dans ces deux groupes sont les suivants :

- **UEMOA** : 02/2005/CM/UEMOA (56) relatif à l'harmonisation de la réglementation pharmaceutique dans les États membres de l'UEMOA ;
- **CEMAC/OCEAC** : Règlement n° 05/13-UEAC-OCEAC-CM-SE-2 portant référentiel d'harmonisation des procédures d'homologation des médicaments à usage humain dans l'espace CEMAC. Cette zone travaille actuellement sur une *guideline* relative aux variations d'AMM qui ressemble fortement à celle de l'UE.

Aujourd'hui, dans l'espace UEMOA, les circonstances liées à la production pharmaceutique, à l'accès aux médicaments de qualité, à la persévérance du commerce illicite des médicaments, nécessitent une action communautaire. L'ensemble de ces enjeux de santé publique au caractère transfrontalier a motivé les différents états à se regrouper et à coupler leur force pour y faire face. L'objectif de cette harmonisation représente un véritable enjeu en termes de sécurité sanitaire pour les populations d'Afrique de l'Ouest (23).

C'est à l'initiative de l'OMS que les premiers processus d'harmonisation ce sont mis en place en 1999. Il s'agissait d'un référentiel pour l'harmonisation des procédures d'enregistrement des Médicaments Essentiellement Génériques (MEG).

Ensuite, l'UEMOA a adopté en 2000, la recommandation n°01/2000 relative à la mise en œuvre, dans l'Union, d'actions communes en matière de santé. Dans le considérant n°04 de la recommandation, il est précisé « la nécessité de l'harmonisation des politiques pharmaceutiques nationales au niveau communautaire » (58). Dans la même année, l'UEMOA a signé avec le bureau régional de l'OMS pour l'Afrique, un accord-cadre de coopération dans le domaine de la santé. Dans cet accord, le bureau régional fournit un appui technique et financier à l'UEMOA dans le processus de sa politique d'harmonisation des réglementations (23).

En 2005, une conférence des Autorités Nationales de Règlementation Pharmaceutique organisée par l'Organisation Mondiale de la Santé s'est tenue en Éthiopie. C'est à la suite de cela qu'un bilan négatif sur la capacité des ANRP à exécuter la réglementation pharmaceutique a été dressé. Effectivement, il avait été estimé que plus de 90 % des pays possédaient une ANRP qui ne fonctionnait pas ou presque ou encore étaient complètement démunis d'ANRP. Moins de 10 % étaient en possession d'une ANRP dont la capacité était moyennement développée. C'est alors que la mise en place d'un renforcement de la capacité des ANRP a vu le jour. Tout cela dans l'objectif de les rendre plus compétentes dans la réglementation et l'utilisation du médicament. Une deuxième conférence de ce type s'est tenue en 2009. C'est ainsi que des processus d'harmonisation des réglementations pharmaceutiques se sont profilés et continuent aujourd'hui encore de se construire (55).

D'après le règlement n° 02/2005/CM/UEMOA (56) les domaines d'harmonisation sont les suivants :

- Production ;
- Homologation ;
- Assurance qualité ;
- Inspection ;
- Approvisionnement ;
- Veille sanitaire ;
- Exercice de la profession pharmaceutique ;
- Publicité sur les médicaments ;
- Échanges d'informations et coopération technique ;
- Formations ;
- Médecine et pharmacopée traditionnelles.

L'harmonisation des législations pharmaceutiques au sein de l'UEMOA a contribué à l'amélioration des réglementations nationales et a comblé certains vides juridiques dans les différents États membres.

En tant qu'acteur majeur dans l'harmonisation de la réglementation en Afrique nous pouvons retrouver l'*International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations* (IFPMA).

Cette organisation a créé le réseau africain de réglementation qui a pour objectif de renforcer les capacités en Afrique et de guider les différentes régions vers un système de réglementation cohérent (59).

L'accès à des médicaments de qualité nécessite également le développement d'une production pharmaceutique. Cependant, comme nous avons pu le voir, l'Afrique de l'Ouest dépend lourdement des importations pour ses besoins en médicaments.

L'importation de médicaments n'étant pas une solution à long terme pour la concrétisation d'un accès à des médicaments sûrs et efficaces pour les populations, la production devient cruciale. Un développement de l'industrie pharmaceutique sur le territoire africain renforcerait le développement économique et engendrerait aussi une création d'emplois. Ce développement contribuerait à l'amélioration de la santé en permettant un accès aux médicaments efficaces pour les populations.

Aussi, l'élaboration d'un droit communautaire pharmaceutique, la mise en place d'une procédure commune d'autorisation de commercialiser un médicament sont des moyens pour assurer sa qualité, son innocuité et son efficacité (23).

A l'instar de l'Union Européenne, l'UEMOA souhaiterait proposer des procédures très encadrées et cadencées. Effectivement, la mise en place de cette harmonisation en Europe a déjà fait ses preuves. L'UEMOA n'est pas la seule zone à prendre exemple de la réussite pharmaceutique de l'Europe puisque certains pays d'Eurasie (Russie, Kazakhstan, Biélorussie, Arménie, Kirghizistan) prétendent également à la mise en place d'une procédure harmonisée.

II. Enregistrement d'un médicament en Europe et en Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine

Les pays de l'UEMOA étant considérés comme des pays suiveurs¹⁵, il est important de définir les bases Européennes ; les similitudes et les différences avec l'UEMOA pourront ensuite être évaluées.

II.1. Europe¹⁶

II.1.1. Généralités

L'autorisation de mise sur le marché est un requis obligatoire à toute spécialité pharmaceutique afin de pouvoir être commercialisée. Le champ d'application de cette AMM se retrouve à l'article 6 de la directive 2001/83/CE (60) instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. De plus, l'article L.5121-8 du Code de la Santé Publique (61) nous donne une définition française de ce champs d'application.

D'après l'article 24 de la directive 2001/83/CE (60), l'AMM a une validité de cinq ans, renouvelable à ce terme. Une fois renouvelée, l'AMM est valide pour une durée illimitée, sauf décision contraire d'une autorité nationale compétente.

L'AMM n'est octroyée qu'après évaluation du dossier d'AMM auparavant déposé auprès de l'Autorité de Santé par le demandeur. L'article 26 de la directive 2001/83/CE (60) nous rappelle les conditions de fond d'obtention de l'AMM qui sont la composition qualitative et quantitative, le rapport bénéfice/risque et l'effet thérapeutique, soit trois grands principes : qualité, sécurité, efficacité.

En France, lorsque l'AMM est octroyée, elle est accompagnée de l'ampliation de l'AMM (R5121-36 du CSP) (62). Cela signifie que cette autorisation donnée ne concerne qu'un médicament qui a été développé pour une indication précise, des posologies précises et des conditions d'utilisation précises. L'ampliation se compose d'une lettre de réponse favorable et des annexes suivantes :

- L'annexe I : le RCP ;
- L'annexe II qui mentionne des éléments complémentaires importants tels que :
 - Le fabricant responsable de la libération de lots : il est indissociable de l'AMM ;

¹⁵ Un pays suiveur se dit d'un pays qui va majoritairement calquer sa réglementation pharmaceutique sur celle d'un pays étant plus développé à ce niveau. L'exemple même est celui de l'UEMOA par rapport à l'Europe.

¹⁶ Pour précision, les procédures MRP/DCP/CP ne concernent que l'Union Européenne accompagnée de la Norvège et de l'Islande. Nous ne parlons pas ici de l'Europe au sens continental.

- Les conditions associées à l'AMM, c'est-à-dire :
 - Les restrictions à la prescription ou à la délivrance (Art R.5121-36)(62)
 - Le Plan de Gestion des Risques (PGR)
 - Le Periodic Safety Update Report (PSUR)
- L'annexe IIIa : l'étiquetage ;
- L'annexe IIIb : la notice ou information du patient.

L'AMM ne sert pas uniquement à commercialiser un produit de santé. Elle va également protéger les données du dossier d'AMM du médicament de référence pendant huit ans et empêcher la commercialisation du générique correspondant pendant 10 ans, d'après l'article 10 de la directive 2001/83/CE (60).

Afin d'obtenir une AMM dans un pays de l'Union Européenne¹⁷, il existe quatre procédures différentes. Le choix de la procédure est fonction du type de médicament qui sera commercialisé, de la présence ou non d'une AMM déjà existante pour le produit en question et de la volonté d'intégrer un seul ou plusieurs pays en Union Européenne dans cette demande.

II.1.2. Composition d'un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché

Avant de débiter tout dossier, il est important de définir son positionnement réglementaire. La directive 2001/83/CE (60) définit différentes bases légales qui sont les suivantes :

L'article 8(3), appelé aussi dossier complet, il s'agit d'un dossier comprenant toutes les données administratives et scientifiques relatives au médicament ;

L'article 10(1) ou **dossier générique**, qui permet de ne pas fournir les résultats des essais toxicologiques, pharmacologiques et cliniques si la bioéquivalence avec le princeps est démontrée ;

L'article 10(3) ou **dossier hybride**, qui concerne les produits « génériques » ne répondant pas à la définition d'un générique. Pour exemple, les produits topiques pour lesquels la bioéquivalence ne peut pas être démontrée ;

L'article 10(4), concerne quant à lui les médicaments biologiques similaires au médicament biologique de référence.

Mais aussi, **l'article 10a** ou **usage bien établi**, **l'article 10b** concernant les **nouvelles associations fixes**, **l'article 10c** par consentement (auto générique), et **l'article 16a** qui fait référence aux produits homéopathiques.

¹⁷ Pour la suite de cette thèse et afin de ne pas surcharger le texte, le terme « Union Européenne » inclura systématiquement la Norvège et l'Islande.

Pour une vision Européenne, l'article 8 de la directive 2001/83/CE (60) détaille le dossier complet.

En France, pour réaliser un dossier de demande d'AMM, il faut dans un premier temps se diriger vers le volet législatif relatif aux médicaments à usage humain avant de se tourner vers le réglementaire, soit l'article L.5121-20 du CSP qui pose le cadre (63). Il n'y a dans cet article aucune information sur le dossier complet, sur le dossier allégé ou bien même sur la façon de rédiger un étiquetage ou une notice. Effectivement, les modalités du dossier d'AMM sont déterminées par décret à l'article R 5121-21 et R 5121-25 du CSP (64,65). Ces deux articles se complètent, l'article R 5121-21 (64) nous précise le contenu de la demande d'AMM et l'article R 2121-25 (65) évoque le contenu du dossier d'AMM (complet). Il est important de retenir que le dossier accompagne la demande d'AMM (66).

Le dossier d'AMM au format *Common Technical Document* (CTD) se compose de cinq parties appelées Modules qui sont les suivants (voir figure 5) :

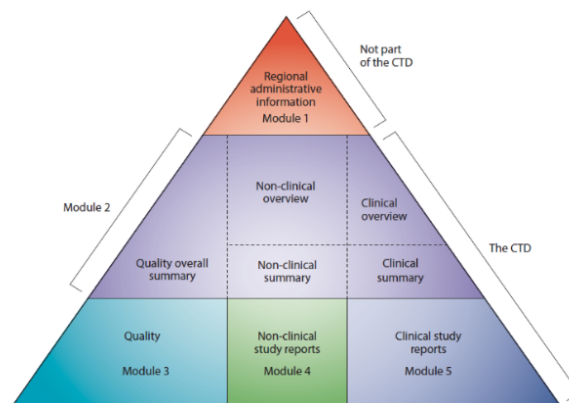


Figure 5 : Le triangle d'organisation du *Common Technical Document* (67)

Le **Module 1** ne fait pas partie du CTD à proprement parlé, il est composé d'informations régionales administratives et peut varier d'un pays à l'autre. Le plan du CTD UE est présenté dans l'Annexe 2 ;

Le **Module 2** résume les Modules 3, 4 et 5. Nous retrouvons une analyse du plan de développement ainsi que des résultats des données de qualité, efficacité et sécurité. C'est un résumé global du dossier avec une analyse critique de ce qui a été fait. La partie 2.3 se nomme *Quality Overall Summary* (QOS). Le QOS est un résumé des points critiques du dossier qualité et inclut également une justification des cas de non-respect des guidelines (Principe Actif (PA), Produit Fini (PF)) ;

Le **Module 3** est aussi appelé Module Qualité et regroupe les informations chimiques, pharmaceutiques et biologiques relatives à la substance active (3.2.S) et au produit fini (3.2.P). Dans cette partie on y retrouve les données sur le produit, sur la substance active et sur le produit fini y compris les systèmes de fermeture ainsi que les interactions avec le conditionnement ;

Le **Module 4** regroupe les données non cliniques ou précliniques du produit (pharmacologie, toxicologie) ;

Le **Module 5** présente les données cliniques d'efficacité et de sécurité du médicament (68).

II.1.3. Soumission d'un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché

Après avoir regroupé l'ensemble des informations relatives au produit en question, le service réglementaire du laboratoire demandeur va avoir la charge de la soumission des dossiers de demande d'AMM.

La composition, la soumission et la validation des dossiers d'AMM doivent être harmonisées. C'est pourquoi, l'ICH a créé au début des années 2000, un format commun que tous les pays dits ICH (Union Européenne, États-Unis et Japon) doivent suivre : le CTD. Cependant, il est aussi en vigueur dans de nombreux autres pays ne faisant pourtant pas partie de l'ICH (comme les pays de l'UEMOA). Initialement, il y avait la soumission papier de ce CTD qui, en Union Européenne, tend à disparaître.

Ce format s'est dématérialisé sous forme d'e-CTD, soit un CTD électronique donnant la possibilité de naviguer entre les fichiers. Le e-CTD a définitivement remplacé à compter du 1^{er} janvier 2019 (69) la première version de soumission électronique : le *Non e-CTD electronic Submission* (NeeS), qui avait été créé pour permettre aux entreprises une transition facilitée entre le CTD papier et l'e-CTD.

Pour les pays de l'ICH, la soumission e-CTD est aujourd'hui le type de soumission le plus répandu, la plus rapide et aurait tendance à devenir le mode de soumission de référence pour toute demande réglementaire. A chaque nouvelle soumission, un nouveau numéro de séquence à quatre chiffres est attribué (0000, 0001 etc...). Le e-CTD, tout comme le papier ou anciennement le NeeS permet de visualiser séparément chacune des séquences soumises pour un produit donné et donc d'obtenir un historique complet de sa vie réglementaire (70). L'avantage du format e-CTD repose sur la possibilité d'avoir une version compilée lorsqu'il est ouvert avec un lecteur adapté. La soumission électronique du e-CTD en UE se fait via le portail du *Common European Submission Portal* (CESP), hormis pour quelques documents originaux du Module 1 qui demandent à être envoyés en version papier pour certains pays seulement. La soumission via le CESP permet d'envoyer le dossier à toutes les autorités concernées, qui acceptent la soumission CESP, en même temps.

En revanche, dans les pays hors de l'ICH, il peut y avoir davantage de soumission papier ou via CD ROM ; peu de pays utilisent des plateformes telles que le CESP. Dans le cas du CD ROM, il s'agit la plupart du temps d'un fichier unique compilé (respectant tout de même l'architecture CTD) et non pas de plusieurs fichiers reliés par une arborescence dans laquelle il est possible de naviguer avec des logiciels comme par voie électronique.

II.1.4. Procédures d'octroi d'une autorisation de mise sur le marché

II.1.4.1. Procédure centralisée (*Centralized Procedure (CP)*)

Cette procédure est régie par le règlement n° 726/2004/CE (71). Un médicament ne peut être enregistré selon la procédure centralisée que s'il s'agit d'une première demande en Union Européenne.

Une fois le dossier d'AMM soumis, son évaluation est réalisée par le Comité des Médicaments à Usage Humain (*Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP)*) qui relève de l'Agence Européenne du Médicament (*European Medicine Agency*). L'AMM obtenue selon cette procédure sera valable dans les 27 pays de l'Union Européenne en plus de l'Islande, la Norvège et le Liechtenstein, en même temps.

Cette procédure est obligatoire ou optionnelle. Le champ d'application est défini à l'article 3 du règlement n° 726/2004/CE (71).

Concernant le calendrier de cette procédure, 210 jours (hors *clock-stop*¹⁸) (article 6(3) du règlement n° 726/2004/CE (65)) sont nécessaires au CHMP pour rendre un avis. Il est important de retenir que la décision finale relative à l'autorisation ou non de mise sur le marché, revient à la Commission Européenne (CE). Le calendrier détaillé de la CP est disponible à l'Annexe 3 Figure 6.

II.1.4.2. Procédure de reconnaissance mutuelle (*Mutual Recognition Procedure (MRP)*)

La procédure de reconnaissance mutuelle est une procédure européenne décrite dans la directive 2001/83/CE (60). Plus précisément, l'article 28(2) pose le champ d'application, les conditions d'application et les délais.

Le principe de cette procédure repose comme son nom l'indique sur la reconnaissance de l'évaluation effectuée par un État membre (État membre de référence ou *Reference Member State (RMS)*) par les autres EM où le médicament est destiné à être mis sur le marché (États membres concernés ou *Concerned Member States (CMS)*). Cela implique donc la nécessité d'obtenir/d'être titulaire au préalable d'une AMM (par le biais d'une AMM nationale). A l'issue d'une MRP, au minimum deux pays (le RMS et le CMS) et au maximum 30 pays peuvent obtenir l'AMM.

Cette procédure européenne permet d'obtenir une autorisation de mise sur le marché dans plusieurs États membres pour un médicament. Lors de cette procédure, le pays dans lequel le médicament a déjà obtenu une première AMM est chargé de son évaluation et sera le RMS.

¹⁸ Arrêt d'horloge pour que le demandeur puisse répondre aux questions posées par l'Autorité de Santé.

Le calendrier détaillé de la MRP est disponible à l'Annexe 4 Figure 7.

II.1.4.3. Procédure décentralisée (*Decentralised Procedure (DCP)*)

Cette procédure suit la réglementation décrite à l'article 28(3) de la directive 2001/83/CE (60). Avec cette procédure, l'industriel peut effectuer une demande d'AMM dans plusieurs pays de l'Union Européenne simultanément selon son choix d'implantation. Ceci est différent de la CP où tous les pays de l'UE sont concernés.

Cette procédure diffère de la MRP sur deux principaux points :

- Comme la procédure centralisée, la procédure décentralisée ne peut être utilisée que pour un médicament n'ayant pas déjà reçu une AMM au moment de la demande (et ne rentrant pas dans le champ d'application obligatoire de la CP) ;
- Le dossier est soumis simultanément chez les CMS et le RMS avec une évaluation nationale par le RMS et préparation de l'*Assessment Report (AR)* dans les 120 jours.

Si nous excluons les délais du calendrier qui diffèrent, la phase européenne de la DCP est la même que pour la MRP. C'est à dire, les CMS doivent faire part de leurs commentaires et reconnaître ou non l'avis du RMS. Ici il s'agit de la reconnaissance d'un avis donné par le RMS et non d'une AMM déjà octroyée par le RMS comme dans une MRP.

Cette procédure dure au total 210 jours hors *clock-stop* à la différence de la MRP où il n'y a pas de *clock-stop*. Le calendrier détaillé de la DCP est disponible à l'Annexe 5 Figure 8.

II.1.4.4. Procédure nationale (NAT)

Pour l'enregistrement d'un médicament dans un seul État membre de l'UE, le demandeur peut choisir la procédure nationale. Aucune AMM ne doit exister au préalable pour ce médicament en Union Européenne et détenue par ce titulaire. Le dossier d'AMM est directement soumis auprès de l'autorité compétente du pays dans lequel on souhaite commercialiser le produit. En France, d'après l'article R 5121-35 du CSP (72), cette procédure de moins en moins utilisée dure 210 jours hors *clock-stop*.

II.1.4.5. Repeat-Use Procedure (RUP)

L'objectif de cette procédure est d'inclure de nouveaux pays à la suite d'une autre procédure (MRP ou DCP), comme une seconde vague. Le dossier doit alors être à jour (plus de variations, de renouvellement en cours). Son calendrier est de 90 jours avec une possibilité d'approbation au 60^{ème} jour s'il n'y a plus de questions.

II.1.5. Maintien des autorisations de mise sur le marché (cycle de vie)

Il est important de garder en tête que le cycle réglementaire du médicament ne s'arrête pas une fois l'AMM obtenue, cette dernière continue de vivre conjointement avec le produit. Le dossier d'AMM d'un médicament est alors en perpétuelle évolution et doit être en cohérence avec l'état des connaissances et des pratiques concernant le médicament. Nous parlons de « *life cycle* ».

II.1.5.1. Variations des autorisations de mises sur le marché

Les modifications apportées à ce dossier sont appelées « variations ». Chacune de ces variations doit être portée à la connaissance des autorités compétentes. Selon le type de mise à jour il y aura une évaluation plus ou moins approfondie du dossier, avec la nécessité d'une approbation avant implémentation de la variation ou non.

Le règlement n° 1234/2008/CE (73) (modifié par le règlement n° 712/2012 - intégration des AMM purement nationales) précise les modalités européennes en termes de variation pour toutes les procédures ; DCP, MRP, CP et NAT ; ainsi que pour tous les EM. De plus, la *guideline* suivante : « *Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008* » (74) vient préciser et faciliter la mise en pratique du règlement n° 1234/2008/CE (73).

En matière de disposition nationale française, nous retrouvons l'article R.5121-37 du CSP (75), où il est mentionné que le titulaire de l'AMM doit, pour ce qui est des méthodes de fabrication et de contrôle, tenir compte des progrès scientifiques et techniques et introduire toutes les modifications nécessaires pour que le médicament soit fabriqué et contrôlé selon les méthodes scientifiques reconnues. Il y a également l'article R 5121-46 du CSP (76) qui concerne le transfert d'AMM (changement de titulaire) et l'article R 5121-41 (77) visant à modifier un élément de la notice ou de l'étiquetage sans modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP) (66).

La règlement n° 1234/2008/CE (73) accompagné de la *guideline* permet au responsable du dossier de bien classer les modifications à réaliser. Effectivement, ce règlement définit et catégorise les modifications en trois classes de variations (IA « *do and tell* », II « *tell and wait for approval* » ou IB « *tell, wait and do* ») et extensions d'AMM. En fonction de l'appartenance à une des catégories, les requis, les conditions de dépôt ainsi que la durée de l'évaluation des demandes de modification d'AMM vont être différentes.

II.1.5.2. Renouvellement des autorisations de mise sur le marché

D'après l'article 24 de la directive 2001/83/CE (60), la durée de validité d'une AMM est de cinq ans impliquant que l'enregistrement doit être renouvelé cinq ans après la date de son obtention. En Union Européenne, d'après l'article 14 du règlement n° 726/2004/CE (71), le renouvellement n'a lieu qu'une seule fois (sauf avis contraire d'une autorité compétente). Effectivement, si ce dernier est accordé, la validité de l'AMM devient illimitée. En revanche, si aucune commercialisation n'a été effectuée pendant les trois premières années après l'autorisation, l'AMM devient caduque et nous parlons de *sunset clause*.

II.2. Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine

II.2.1. Généralités

Le règlement n° 04/2020/CM/UEMOA (53) présente la procédure unique à suivre pour toute demande d'autorisation de mise sur le marché.

Ce règlement reste relativement court et succinct ; 14 pages seulement présentent l'ensemble de la réglementation pharmaceutique en UEMOA (de l'enregistrement au renouvellement en passant par les variations).

Le demandeur va alors s'appuyer sur les annexes de ce règlement, qui elles, permettent d'obtenir de plus amples détails. De plus, il pourra également trouver un soutien auprès de partenaires spécialisés de la réglementation pharmaceutique en zone UEMOA. Ces derniers faciliteront l'application de la réglementation et apporteront des précisions et/ou exigences pays dépendantes.

Dans chaque État membre, l'ANRP est chargée de l'homologation des produits pharmaceutiques pour son État ainsi que des autres activités réglementaires en rapport avec les produits pharmaceutiques à usage humain. C'est cette autorité qui va suivre les dossiers une fois déposés par le demandeur.

Afin que les dossiers de demande d'AMM soient évalués comme il se doit, chaque État membre met en place un comité d'experts qui sera chargé d'évaluer d'un point de vue technique les dossiers de demande d'homologation. Ils rendront un avis sur la qualité, la sécurité, l'innocuité et l'efficacité des produits pharmaceutiques soumis à l'homologation.

De plus, une Commission Nationale du Médicament (présente dans chaque État membre) est chargée de valider les travaux du Comité d'experts et donner un second et définitif avis technique sur :

- Les dossiers de demande d'AMM ;

- Les suspensions temporaires d'AMM ;
- Les projets de retrait définitif d'AMM ;
- Les variations d'AMM ;
- Les transferts de l'AMM ;
- L'évaluation/réévaluation du bénéfice/risque des produits ayant obtenu une AMM.

Les activités de cette commission et du comité d'expert sont coordonnées par l'ANRP. De plus, chaque résultat ou avis rendu à la suite des sessions de la Commission Nationale du Médicament doit faire l'objet d'une publication par l'ANRP.

La Commission Nationale du Médicament procède à la validation des dossiers de demande d'AMM par référence aux éléments d'appréciation suivants :

- Le rapport et l'avis technique du comité d'experts ;
- L'intérêt et l'efficacité thérapeutiques ;
- L'innocuité dans les conditions normales d'emploi ;
- Le Prix Grossiste Hors Taxe (PGHT) ;
- Le coût des traitements journalier et total ;
- Le nombre de produits finis multi-sources similaires sur le marché.

Pour résumer, toute demande d'autorisation de mise sur le marché doit faire l'objet d'une évaluation technique au préalable par un Comité d'experts suivie de la validation par la Commission Nationale du Médicament à usage humain.

L'harmonisation des réglementations au sein de l'UEMOA permet également de mettre en place un système de collaboration et coopération entre les différentes ANRP. Effectivement, l'article 13 du règlement n° 04/2020/CM/UEMOA (53) nous indique la possibilité pour un État membre de se référer aux résultats de l'expertise technique d'une ANRP d'un autre État membre.

Pour cela, les rapports d'évaluation des dossiers ainsi que la synthèse des délibérations des Commissions Nationales du Médicament des pays sont mis à la disposition du Secrétariat de « la cellule pour l'harmonisation de la réglementation et la coopération pharmaceutiques ».

Bien que cet article soit présent dans le règlement, nous pouvons nous poser la question d'une réelle mise en application de celui-ci dans la pratique. Les nuances entre la théorie et la pratique sont toujours une question à la lecture du règlement de l'UEMOA.

Dans le même élan, lors du processus d'octroi d'AMM, un État membre peut participer à des sessions d'évaluation technique conjointe organisées entre plusieurs États membres.

Pour toute demande d'AMM, il est institué une redevance fixée par voie réglementaire et devant être versée par le demandeur à l'autorité de réglementation lors du dépôt du dossier de demande. Comme nous pourrions le voir plus précisément dans la partie III.

Chaque État membre fixe le montant et les modalités de perception de ces redevances ainsi que les pénalités de retard.

Il est important de noter que la redevance de base est réduite de 50% pour les médicaments produits localement dans les États membres de l'Union. Nous pouvons imaginer que cette réduction a été mise en place dans le but de favoriser la production locale et diminuer le taux d'importation très élevé en Afrique de l'Ouest.

L'ensemble de cette procédure se termine par l'octroi ou non de l'AMM par l'ANRP compétente. Si l'AMM est octroyée, alors cette dernière sera délivrée à une personne morale, pour un produit pharmaceutique correspondant à une spécialité pharmaceutique¹⁹ ou bien à un médicament générique (53).

Cette procédure administrative constitue une garantie de la qualité du médicament, au travers de l'examen des dossiers bibliographiques et de l'exécution d'analyse de contrôle. Cependant, comme nous avons pu le voir au début de cette thèse, les pays d'Afrique font face à un manque de ressources physiques et financières. Cela ne permet pas d'effectuer ces procédures d'enregistrement dans les meilleures conditions comme nous pourrions le voir en Union Européenne ou en Amérique par exemple (34).

Les commissions chargées de leur exécution ne se réunissent que trop peu souvent, et peu de dossiers sont alors traités en conséquence. D'autre part, ces procédures sont souvent incomplètes, dans la mesure où la réalisation des contrôles analytiques reste tributaire des moyens disponibles. Effectivement, sur 26 pays d'Afrique, seuls 10 possèdent un laboratoire national, ce qui semble insuffisant pour l'ensemble des analyses de contrôle. Sur ces 10 laboratoires nationaux, seulement la moitié d'entre eux possède l'équipement suffisant et adapté pour effectuer les analyses nécessaires. Nous pouvons noter que les laboratoires du Cameroun et du Niger sont tous deux reconnus par l'OMS comme structures de référence régionale. Malgré tout, les subventions versées restent insuffisantes pour qu'ils puissent fonctionner à plein régime et pour effectuer l'ensemble des analyses qui, pour certaines, sont très coûteuses. Même pour les quelques laboratoires qui sortent du lot, leurs activités restent encore trop faibles (34).

Ainsi, même si les procédures d'enregistrement ont un caractère obligatoire dans la grande majorité des Pays en Développement (PED), de nombreux médicaments non enregistrés circulent sur leur marché, comme nous avons pu le voir précédemment.

¹⁹ D'après le règlement n° 04/2020/CM/UEMOA (53) « le médicament qui a bénéficié de la première AMM sur la base de la documentation présentée pour établir son efficacité, sa sécurité et sa qualité (conformément aux normes en vigueur à l'époque) ».

Les pays qui ne disposent pas d'un système autonome et efficace de contrôle des médicaments peuvent difficilement assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments qu'ils importent et commercialisent sur leur territoire. Les produits de qualité inférieure, altérés, voir falsifiés peuvent difficilement être décelés. De plus, sans un système d'homologation des médicaments compétant et efficace, la vente de produits pharmaceutique non autorisés ne peut être empêchée.

C'est dans cet élan que le système OMS de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international a été adopté en 1975. Il repose sur un mécanisme administratif permettant aux pays importateurs de s'assurer :

- Que la vente d'un produit donné est autorisée sur le territoire du pays exportateur, et le cas échéant, de demander les raisons d'un refus d'octroi d'AMM ;
- Que l'usine productrice du produit soit soumise à des inspections régulières et respecte les BPF pour la fabrication et le contrôle du produit ;
- Que le pays importateur puisse bénéficier des renseignements sur les contrôles effectués par le pays exportateur.

Ce système a pour objectif d'aider les pays dont les moyens sont limités pour contrôler les médicaments importés et permet de garantir la qualité des médicaments entrant dans le commerce international. Il a également pour objectif d'empêcher :

- « La production et l'exportation continues de produits qui ont été interdits ou retirés définitivement des marchés intérieurs pour des raisons de santé et de sécurité » ;
- « L'exportation de produits pharmaceutiques qui sont en fait également destinés à la consommation où à la vente sur le marché intérieur du pays exportateur mais qui n'y ont pas encore été approuvés ».

Ce système de certification de la qualité de l'OMS se compose alors des trois certificats ci-dessous :

- Le Certificat de Produit Pharmaceutique (CPP) qui donne les informations suivantes :
 - Si le médicament a une AMM dans son pays d'origine, et si ce n'est pas le cas, les raisons de son absence (non exigée, non demandée, en cours, ou refusée) ;
 - Si l'usine qui a fabriqué ce médicament respecte les règles de bonnes pratiques de fabrication, et est soumise à des inspections régulières de la part des autorités ;
 - Si les informations (notice, étiquette) sont conformes à la législation du pays d'origine.

Le CPP est un document incontournable hors Europe (pour les pays suiveurs par exemple) et qui est systématiquement demandé pour l'enregistrement d'un médicament en Afrique Subsaharienne Francophone. Il marque le statut des produits dans le pays d'origine. Il prouve aussi que l'installation de production et les produits sont en accord avec les BPF. Ce document est délivré en France par la Chambre de Commerce et de l'Industrie (CCI) de Paris et destiné à l'autorité compétente du pays importateur ou, à défaut d'une telle autorité, à l'autorité

chargée de l'approvisionnement en médicaments (78). La CCI estime que la durée de validité d'un CPP est de 3 ans, cependant un nouveau CPP doit être fourni s'il y a une modification du RCP et/ou de la notice entre temps.

- La déclaration concernant le statut d'AMM pour les médicaments possédant déjà cette autorisation dans leur pays d'origine ;
- Le certificat de lot qui mentionne les caractéristiques du produit final, ainsi que les résultats de l'analyse complète du lot qui a été effectuée.

Grâce à ces documents, l'autorité compétente du pays importateur peut disposer d'un ensemble de données qui garantissent la situation du médicament (AMM ou non) dans son pays d'origine, la qualité de fabrication (respect des BPF) et la conformité du produit fini (contrôle analytique du lot).

Ils sont fournis par le pays exportateur à la demande de l'importateur, selon la réglementation en vigueur dans l'autorité compétente, mais ne sont pas toujours à caractère obligatoire. C'est pour cette raison que ce système peut présenter quelques faiblesses, puisque certains pays en développement ne demandent pas ces documents lors de l'importation d'un médicament.

De plus, la déclaration relative au statut d'AMM se révèle parfois incomplète concernant le motif du refus d'AMM. Cela pourrait mettre en danger la population si le refus était motivé par un problème de santé publique ou un manque d'efficacité.

Enfin, certains pays n'appliquent pas non plus de restriction pour l'exportation de médicaments dépourvus d'AMM, il revient au pays importateur d'être vigilant sur ce qu'il choisit d'importer. En France, d'après l'article L5124-11 du CSP (79), l'ANSM peut, pour des raisons de santé publique, interdire l'exportation de médicaments qui ne bénéficient pas d'une autorisation de mise sur le marché ou qui sont susceptibles de faire courir un risque à la population (80,34).

II.2.2. Système de préqualification de l'OMS

II.2.2.1. Principaux faits et objectifs

Comme nous venons de le voir, en UEMOA également, les nouvelles molécules (ou les génériques/hybrides) nécessitent une AMM, délivrée à la suite d'un processus strict d'études destinées à démontrer la qualité et la sécurité du médicament. Les producteurs, quant à eux, sont soumis à des processus de qualification incluant le respect des Bonnes Pratiques de Fabrications. Cependant, les pays d'Afrique ne sont pas tous dotés d'organismes fiables leur permettant de délivrer ces AMM et d'exercer un contrôle efficace des fabricants et des produits. C'est dans cet élan que l'OMS a régi et mis en place dans le cas particulier des maladies prioritaires et à la demande de certains organismes internationaux d'achat de médicaments, une préqualification accordée par l'OMS elle-même.

Concernant les laboratoires locaux africains, très peu obtiennent cette préqualification, ce qui conduit les organismes internationaux acheteurs de médicaments à se tourner vers des concurrents étrangers. De plus, l'investissement international n'y trouvait pas d'opportunités suffisamment viables. Pour pallier cela, des *big pharma*, l'OMS ou des ONG proposent une assistance technique aux producteurs locaux afin qu'ils puissent atteindre les standards de BPF nécessaires à l'obtention de cette préqualification par l'OMS. Tout cela, dans le but d'améliorer l'accessibilité des médicaments (31,81).

Chaque année, des médicaments pour un montant équivalent à plusieurs milliards de dollars US sont achetés par les organismes internationaux d'achat de médicaments tels que l'UNICEF²⁰, le Fonds mondial de lutte contre le Sida, la tuberculose et le paludisme, et l'UNITAID²¹ ou par leur intermédiaire, pour être distribués dans les pays aux ressources limitées.

Le Programme OMS de préqualification des médicaments veille à ce que les médicaments fournis par les organismes d'achat soient conformes aux normes acceptables de qualité, d'innocuité et d'efficacité. Fin 2012, la liste OMS de produits médicaux comptait plus de 316 médicaments préqualifiés pour les maladies prioritaires.

Cette liste est utilisée par les organismes internationaux d'achat et de plus en plus fréquemment par les pays pour décider des achats de médicaments en gros.

Elle permet de présélectionner aussi les principes actifs des médicaments ainsi que les laboratoires de contrôle en charge de la qualité pharmaceutique.

La préqualification est destinée à donner à ces organismes le choix d'un large éventail de médicaments certifiés de qualité pour les achats en grandes quantités, dans le but d'obtenir les prix les plus intéressants. Ce processus va permettre aux gouvernements africains de s'appuyer sur cette liste de préqualification des industries pharmaceutiques et donc choisir des fournisseurs de qualité dans le secteur public. Cette procédure va permettre de garantir la qualité des produits mais aussi sécuriser leur approvisionnement.

Les objectifs sont multiples :

- Proposer une liste de produits préqualifiés dont la qualité et l'efficacité ont été évaluées, inspectées et contrôlées selon les standards internationaux ;
- Vérifier que le « statut » des produits préqualifiés est maintenu (suivis, contrôles, évaluation des variations et inspections régulières) ;
- Proposer une liste de laboratoires de contrôle de la qualité préqualifiés pour faciliter le contrôle des médicaments préqualifiés ;

²⁰ Fonds des Nations Unies pour l'enfance.

²¹ C'est une organisation internationale d'achat de médicament destinée en particulier aux pays en voie de développement.

- Aider les autorités de réglementation nationales à développer leurs potentiels en évaluation, inspection et contrôle ;
- Aider à développer les capacités locales en proposant une assistance technique (fabricants, centres de recherche clinique et laboratoires de Contrôle Qualité (CQ)) ;
- Faciliter et accélérer l'enregistrement des produits préqualifiés.

Mais attention, ce système n'a pas pour vocation de se substituer aux autorités de réglementation nationales ou aux mécanismes nationaux d'autorisation d'importation de médicaments. Son objectif à long terme est d'augmenter la disponibilité des médicaments de qualité en aidant les fabricants à se conformer aux normes de l'OMS et en soutenant les autorités de réglementation dans la mise en œuvre de ces normes (82,83).

II.2.2.2. Les produits pharmaceutiques éligibles

Tout fabricant de principe actif et/ou de produits finis peut exprimer son intérêt à ce que ses produits PA ou PF soient évalués par l'OMS, à condition que ces produits soient admissibles à l'évaluation. Les PF admissibles à l'évaluation comprennent aussi bien les PF génériques et innovateurs, que les PF qui ne contiennent qu'un seul ingrédient actif ou qui en combinent plusieurs. Les Laboratoires de Contrôle de la Qualité des médicaments (LCQ) qui entreprennent des tests chimiques et microbiologiques (y compris les endotoxines bactériennes) des médicaments sont également admissibles à une préqualification.

La première étape du processus de préqualification d'un PF ou PA est une expression d'intérêt (*Expression Of Interest*) (EOI) par le fabricant pour l'évaluation de son produit.

Les invitations aux fabricants à soumettre une expression d'intérêt (EOI) pour l'évaluation des produits sont actuellement ouvertes dans les domaines thérapeutiques suivants en ce qui concerne les PF :

- Covid-19
- Maladie diarrhéique
- Hépatite B et C
- VIH/SIDA
- Infections chez les nouveau-nés et les jeunes nourrissons et pneumonie infantile
- Grippe
- Paludisme
- Maladies tropicales négligées
- Santé génésique
- Tuberculose

Les PA utilisés dans la production des PF inclus dans les EOI aux fabricants de PF sont tous admissibles à la présélection, c'est-à-dire les PA relatifs aux domaines thérapeutiques cités précédemment.

De façon générale, les PF invités à l'évaluation ont été identifiés par les experts cliniques de l'OMS comme essentiels à un traitement. En ce sens, tous les produits contenus dans un EOI sont déjà inclus dans la liste modèle OMS des médicaments essentiels ou dans la liste modèle OMS des médicaments essentiels pour les enfants, entre autres. Des exceptions peuvent se produire pour une urgence de santé publique par exemple comme la COVID-19. Cette maladie n'étant pas encore incluse dans la liste modèle des médicaments essentiels ou autre. Mais le traitement jugé vital a engendré son inclusion dans ce système de préqualification récemment (84).

II.2.2.3. Procédure de préqualification des PF et PA

Les grandes étapes de la procédure de préqualification sont les suivantes :

1. Le fabricant vérifie que le produit qu'il souhaite soumettre à l'évaluation pour la préqualification est éligible ;
2. Le fabricant soumet une demande à l'OMS conformément à la procédure de préqualification du produit (PA ou PF) ;
3. L'OMS examine les informations soumises pour évaluation en vue de la préqualification, à l'aide d'une liste de contrôle. L'examen préalable peut conduire à une ou plusieurs demandes d'informations supplémentaires ;

Si le PA ou le PF a déjà été approuvé par une autorité réglementaire stricte ²², le demandeur peut choisir de faire une demande d'évaluation abrégée ;

4. Évaluation du dossier et vérification de la conformité des sites de fabrication (PA et PF) et d'essais cliniques avec les bonnes pratiques de l'OMS.

Un schéma représentatif de la procédure de préqualification des PF et PA est disponible à l'Annexe 6.

²² D'après un document d'orientation de l'OMS, voici la définition (85):

« Autorité de réglementation rigoureuse (définition provisoire de l'ECSP) est une autorité de réglementation :

a) qui est membre de l'ICH, à savoir la Commission européenne, la Food and Drug Administration des États-Unis et le Ministère japonais de la santé, du travail et de la protection sociale également représenté par l'Agence des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux du Japon (au 23 octobre 2015) ; ou

b) qui est observateur de l'ICH, à savoir l'association européenne de libre-échange, tel que représentés par Swissmedic et Santé Canada (au 23 octobre 2015) ; ou

c) qui est une autorité de réglementation associée à un membre de l'ICH par un accord de reconnaissance mutuelle juridiquement contraignant, ce qui inclut l'Australie, l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège (au 23 octobre 2015) ».

Deux voies d'évaluation sont donc disponibles pour la préqualification d'un PF :

- Produits génériques (multi sources²³) : dossier complet requis (parties qualité substance active/produit fini + bioéquivalence) et inspection des sites fabricants ;
- Produits innovateurs ou génériques (multi sources) approuvés par une autorité de réglementation rigoureuse ou stricte : procédure abrégée, reconnaissance de l'avis des agences réglementaires bien établies (ICH et pays associés).

La liste des autorités de réglementation rigoureuse est disponible à l'Annexe 7.

Et trois voies d'évaluation sont possibles pour la préqualification d'un PA :

- Évaluation complète d'un *Active Substance Master File* (ASMF) aussi appelé *Drug Master File* (DMF) qui n'a pas été précédemment évalué par l'OMS ;
- Évaluation abrégée d'un ASMF précédemment évalué par l'OMS à l'appui d'une demande de préqualification du PF ;
- Évaluation abrégée d'un ASMF acceptée précédemment par une autorité appliquant des normes strictes (Direction Européenne de la Qualité du Médicament et des Soins de Santé (*European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare* (EDQM)) par exemple)

Les procédures de préqualification sont pour la plupart payantes.

Les frais d'inscriptions dépendent de deux choses :

- La nature du produit : PA ou PF ;
- Le type d'évaluation à entreprendre : évaluation complète ou abrégée d'une nouvelle demande ou évaluation d'une variation majeure.

Les frais annuels sont déterminés par le type d'évaluation initiale effectuée, c'est-à-dire complète ou abrégée. À savoir que pour un PF, un seul produit est défini comme :

- Un médicament d'une force unique et unidose, mais qui peut inclure plusieurs présentations, où ;
- Une combinaison de médicaments emballés ensemble.

Pour les frais annuels concernant un PA, un seul produit est défini comme un PA s'il est pris en charge par un seul ASMF.

Un tableau récapitulatif des prix applicables est disponible à l'Annexe 8 (86).

²³ Terme employé par l'OMS, la notion de générique est plus extensive, pour lequel des variantes sont possibles au niveau du principe actif (sel ou ester), du ou des excipients, et dans le procédé de fabrication (34).

II.2.2.4. Procédure collaborative d'enregistrement accéléré

Dans de nombreux pays aux ressources réglementaires limitées, l'enregistrement des PF peut prendre beaucoup de temps. Dans le pire des cas, ce délai peut s'étendre sur deux ou trois ans, ce qui signifie que les patients peuvent ne pas recevoir de traitement qui pourrait leur sauver la vie ou améliorer leur état de santé.

L'OMS fait face à cette situation en proposant deux procédés différents :

- Une procédure collaborative pour faciliter et accélérer l'enregistrement national des PF préqualifiés par l'OMS ;
- Une procédure collaborative avec pour but d'accélérer l'enregistrement des PF qui ont déjà reçu l'approbation d'une autorité de réglementation rigoureuse.

Bien que l'objectif premier soit de permettre un accès plus rapide aux patients qui ont besoin de ces traitements, ces deux procédures ci-dessus permettent de renforcer l'harmonisation réglementaire dans les pays en développement comme ceux de l'UEMOA par exemple. Il s'agit d'un travail de collaboration nécessitant l'investissement des industries pharmaceutiques, des autorités réglementaires nationales ainsi que de l'OMS.

Enregistrement accéléré des PF préqualifiés :

Cette procédure est d'un grand intérêt. Effectivement, nous ne sommes pas sans savoir que la répétition de l'évaluation et de l'inspection de ces PF consomme à la fois des ressources réglementaires limitées, mais prolonge également le temps nécessaire pour les mettre à la disposition des patients. Les pays vont donc pouvoir s'appuyer sur le travail déjà effectué par l'OMS tout en renforçant leurs propres processus de surveillance réglementaire. Quant à l'intérêt pour le fabricant, nous le retrouvons dans le simple fait que son produit verra son enregistrement et sa commercialisation accélérés et donc un retour sur investissement plus rapide.

1. Tout d'abord, le demandeur va exprimer sa volonté d'appliquer la procédure d'enregistrement accélérée à son produit préqualifié ;
2. Le demandeur va également autoriser l'OMS à partager ses résultats d'évaluation et d'inspection pour le produit en question avec l'autorité compétente du pays dans lequel l'enregistrement accéléré est demandé ;
3. Le demandeur doit soumettre le même dossier que celui approuvé par l'OMS pour la présélection ; des différences administratives mineures sont permises, afin de refléter l'étiquetage local et d'autres exigences réglementaires locales. La partie technique du dossier devrait être mise à jour en fonction de la vie du produit (variations par exemple) ;

4. L'OMS partage ensuite avec l'autorité compétente les informations concernant l'évaluation du PF en vue de la préqualification via une plate-forme internet sécurisée ;
5. L'autorité compétente dispose de 90 jours suivant l'accès aux informations d'évaluation et d'inspection pour prendre sa décision et devra communiquer cette dernière auprès de l'OMS et du demandeur dans un délai de 30 jours supplémentaires.

L'autorité de réglementation compétente peut refuser d'appliquer la procédure de collaboration aux PF. Dans ce cas, elle devra justifier son choix. De même, si les informations fournies par l'OMS ne sont pas suffisantes ou amènent l'ANRP à prendre une décision différente, elle sera invitée à exprimer ses raisons.

De nombreux pays ont déjà participé : concernant la zone UEMOA il s'agit du Burkina-Faso, du Mali, de la Côte d'Ivoire, du Sénégal et du Togo (87).

Ci-dessous, la liste des médicaments enregistrés selon la procédure d'enregistrement accéléré des PF préqualifiés dans plusieurs pays d'UEMOA (Burkina-Faso, Côte d'Ivoire, Mali et Sénégal).

Tableau 2 : Liste des médicaments enregistrés selon la procédure d'enregistrement accéléré des produits finis préqualifiés au sein de la zone de l'Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine (88)

Produits	Pays d'enregistrement
Abacavir solution orale 20mg/ml <ul style="list-style-type: none"> • Antirétroviral • Indication : VIH 	Burkina Faso
Artésunate suppositoire 100mg <ul style="list-style-type: none"> • Antipaludéen • Indication : traitement de pré-transfert pour le paludisme grave suspecté ou avéré chez les enfants âgés de 2 mois à 6 ans, qui ne peuvent pas prendre de médicaments oraux ou obtenir un traitement antipaludique injectable 	Burkina Faso
Éfavirenz + Lamivudine + Ténofovir disoproxil fumarate cp 600mg + 300mg + 300mg <ul style="list-style-type: none"> • Antirétroviraux • Indication : VIH 	Côte d'Ivoire
Lévonorgestrel implant (75 mg par bâtonnets) <ul style="list-style-type: none"> • Progestatif Indication : contraception	Côte d'Ivoire
Éthionamide cp 250mg <ul style="list-style-type: none"> • Antibiotique • Indication : prise en charge de la tuberculose 	Mali
Cyclosérine gélules 250mg <ul style="list-style-type: none"> • Antibiotique • Indication : prise en charge de la tuberculose (multi-résistante) 	Mali
Isoniazide + Rifampicine cp pelliculés 75mg + 150mg <ul style="list-style-type: none"> • Antibiotiques 	Mali

<ul style="list-style-type: none"> Indication : prise en charge de la tuberculose 	
Chlorhydrate d'Éthambutol + Isoniazide + Pyrazinamide + Rifampicine cp pelliculés 275mg + 75mg + 400mg + 150mg <ul style="list-style-type: none"> Antibiotiques Indication : prise en charge de la tuberculose 	Mali
Isoniazide cp 100mg <ul style="list-style-type: none"> Antibiotique Indication : prise en charge de la tuberculose (en association ou seul en prévention) 	Mali
Isoniazide cp 300mg <ul style="list-style-type: none"> Antibiotique Indication : prise en charge de la tuberculose (en association ou seul en prévention) 	Mali
Isoniazide + Pyrazinamide + Rifampicine cp dispersible 30mg + 150mg + 60mg <ul style="list-style-type: none"> Antibiotiques Indication : prise en charge de la tuberculose 	Mali
Isoniazide + Rifampicine cp dispersible 30mg + 60mg <ul style="list-style-type: none"> Antibiotiques Indication : prise en charge de la tuberculose 	Mali
Isoniazide + Rifampicine cp dispersible 60mg + 60mg <ul style="list-style-type: none"> Antibiotiques Indication : prise en charge de la tuberculose 	Mali
Chlorhydrate d'Éthambutol cp 100mg <ul style="list-style-type: none"> Antibiotique Indication : prise en charge de la tuberculose 	Mali
Névirapine cp 200mg <ul style="list-style-type: none"> Antirétroviral Indication : Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) 	Sénégal
Lamivudine + Zidovudine cp 150mg + 300mg <ul style="list-style-type: none"> Antirétroviraux Indication : VIH 	Sénégal
Éfavirenz cp 200mg <ul style="list-style-type: none"> Antirétroviral Indication : VIH 	Sénégal
Éfavirenz cp 600mg <ul style="list-style-type: none"> Antirétroviral Indication : VIH 	Sénégal
Ténofovir disoproxil fumarate cp 300mg <ul style="list-style-type: none"> Antirétroviral Indication : VIH 	Sénégal
Emtricitabine + Ténofovir disoproxil fumarate cp 200mg + 300mg <ul style="list-style-type: none"> Antirétroviraux Indication : VIH 	Sénégal
Lamivudine + Névirapine + Zidovudine cp dispersible 30mg + 50mg + 60mg <ul style="list-style-type: none"> Antirétroviraux Indication : VIH 	Sénégal
Artéméter + Luméfantrine cp 20mg + 120mg <ul style="list-style-type: none"> Antipaludéen Indication : traitement de l'accès palustre (non compliqué) à <i>Plasmodium falciparum</i> chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson de plus de 5 kg 	Sénégal
Lévonorgestrel implant (75 mg par bâtonnets) <ul style="list-style-type: none"> Progestatif Indication : contraception 	Sénégal
Moxifloxacine cp 400mg <ul style="list-style-type: none"> Antibiotique 	Sénégal

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Indication : utilisé lorsque les antibiotiques habituels ne sont pas appropriés ou n'ont pas été efficaces dans le traitement : <ul style="list-style-type: none"> ○ des infections des sinus ou des poumons ; ○ des aggravations de bronchite chronique ; ○ des infections de l'appareil génital chez la femme, en association avec un autre antibiotique. | |
|---|--|

Nous pouvons relever que la majorité des traitements ayant bénéficié de l'enregistrement accéléré des PF préqualifiés sont relatifs à des maladies infectieuses endémiques de l'Afrique telles que la tuberculose, le paludisme ou encore le VIH.

Enregistrement accéléré des PF déjà approuvés :

L'une des plus grosses problématiques africaines en termes de santé publique reste le retard de prise en charge dans les maladies endémiques et graves, causé majoritairement par un manque d'accessibilité aux traitements.

Comme dans la procédure précédente, l'enregistrement accéléré de PF déjà approuvés va également reposer sur un partage de résultats des évaluations et des inspections. En revanche, ce type d'enregistrements n'est à l'heure actuelle qu'en phase pilote et s'appuie beaucoup sur l'expérience de la procédure applicable aux médicaments préqualifiés.

Ce processus va de la même façon permettre de faciliter et accélérer les approbations réglementaires nationales. Le demandeur va donner accès aux documents qui ont permis aux autorités rigoureuses comme l'EMA de rendre leur décision d'approbation d'AMM.

Il doit s'agir du même PF tel qu'approuvé par l'autorité de réglementation rigoureuse ou un PF dont les différences avec ce dernier sont bien définies et comprises.

La participation est ouverte à toute autorité nationale ou société pharmaceutique intéressée, et la procédure est conçue pour s'appliquer à tout PF innovateur ou générique approuvé par l'autorité de réglementation rigoureuse et qui correspond aux besoins de santé publique.

Le dossier fourni par le demandeur doit être organisé dans le format CTD qui a été approuvé par l'autorité de réglementation rigoureuse et adapté selon la procédure. Dans le cas des médicaments innovants, il sera conseillé aux demandeurs de fournir également un « rapport de transition » qui contient une discussion supplémentaire des données pertinentes pour les pays auxquels la demande est soumise, si le rapport d'évaluation de l'autorité de réglementation rigoureuse (*assessment report* par exemple) ne couvre pas suffisamment ces éléments.

Par la suite, le demandeur, avec l'accord de l'autorité de réglementation rigoureuse concernée, partagera les rapports complets d'évaluation et d'inspection du PF avec les ANRP participantes, ainsi que des données supplémentaires documentant les écarts potentiels par

rapport au PF approuvé par l'autorité de réglementation rigoureuse. Le rôle de l'autorité de réglementation rigoureuse se limitera à l'authentification des données et la fourniture d'explications supplémentaires de leurs décisions si demandées. Les ANRP participantes utiliseront les données qui leur ont été soumises à l'appui de leur prise de décision. L'objectif étant de rendre une décision « accélérée » sur l'enregistrement dans les 90 jours suivant l'acceptation de la soumission du dossier par le demandeur. La procédure n'interférera pas avec leurs processus décisionnels nationaux et réglementaires, ni avec la législation nationale, ni avec le prélèvement des frais réglementaires. L'autorité nationale s'engage à prendre sa décision dans les 90 jours suivant l'accès aux informations, quant à savoir si elle enregistrera le PF, et à communiquer sa décision à l'OMS et au demandeur dans un délai supplémentaire de 90 jours.

Le rôle de l'OMS sera de faciliter la coopération entre les demandeurs, les ANRP participantes et les autorités de réglementation rigoureuses. L'OMS ne sera impliquée dans l'application de la procédure à un PF spécifique que si elle considère que le PF est d'intérêt pour la santé publique.

Tout comme avec l'enregistrement accéléré des PF préqualifiés, de nombreux pays participent. Pour la zone UEMOA il s'agit du Burkina-Faso, du Mali, de la Côte d'Ivoire, et du Sénégal. Cette procédure étant encore en phase pilote, aucune liste de produits pharmaceutiques enregistrés via cette procédure n'est disponible pour l'instant (89).

II.2.3. Homologation des produits pharmaceutiques à usage humain en Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine

II.2.3.1. Composition d'un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché

L'article 8 du règlement n°04/2020/CM/UEMOA (53) dit :

« Autorisation de Mise sur le Marché d'un produit pharmaceutique à usage humain est sollicitée auprès de l'autorité de réglementation pharmaceutique. La demande introduite à cette fin auprès de cette autorité est accompagnée du récépissé de paiement des redevances prévues aux articles 23 à 27 du présent règlement.

Le dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché comprend un dossier administratif et un dossier technique déclinés en cinq modules organisés ainsi qu'il suit :

- ***Module 1 ou dossier administratif ;***
- ***Module 2 ou résumé du dossier technique ;***
- ***Module 3 ou dossier qualité ;***
- ***Module 4 ou dossier non clinique ;***
- ***Module 5 ou dossier clinique.***

Le contenu et les exigences des dossiers de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché des différents types de produits pharmaceutiques sont décrits dans les Annexes qui font partie intégrante du présent règlement. »

Le dossier d'AMM doit être construit sous le format CTD. Les annexes au règlement n°04/2020/CM/UEMOA qui servent de lignes directrices pour la construction du dossier s'appuient sur les exigences techniques des lignes directrices de l'ICH pour l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain, à savoir ICH M4, ICH M4Q, ICH M4S et ICH M4E (68).

L'annexe précise que ce document doit être utilisé conjointement avec d'autres documents de référence de l'OMS ou de l'ICH. Ces derniers donnent des précisions et recommandations pour le contenu des modules 2 à 5.

La structure du dossier format CTD attendu dans le règlement n°04/2020/CM/UEMOA peut être retrouvé en Annexe 9.

Les modules 2 à 5 sont très similaires voire identiques à ceux de l'Union Européenne, cependant le module 1 diffère légèrement de celui de l'Union Européenne. De plus, les modules 4 et 5 ne sont pas toujours obligatoires, certains cas dispensent le demandeur de les fournir, on parle alors de dossier abrégé.

Pour précision, ce qui suit ne concerne que l'enregistrement d'une spécialité et non d'un générique.

Trois langues officielles sont utilisées dans l'espace CEDEAO, à savoir l'anglais, le français et le portugais, selon les annexes au règlement n°04/2020/CM/UEMOA, les dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché doivent être soumis en anglais. Le RCP, l'étiquetage, la notice et les informations sur le conditionnement doivent être soumis dans l'une des trois langues officielles de la CEDEAO. Le module 1 doit être soumis dans la langue officielle du pays de destination. Pour l'UEMOA, ce dernier sera rédigé en Français.

Le module 1 va contenir l'ensemble des documents administratifs nécessaires à la demande d'AMM qui vont être organisés comme détaillé ci-dessous (90). Dans la pratique, l'ensemble des éléments listés n'est pas systématiquement fourni ce qui encore une fois révèle une différence significative entre la théorie et la pratique dans ces pays.

1.0 Table des matières

La Table des matières de l'intégralité du dossier doit être placée dans cette section. Elle doit énumérer tous les documents inclus dans les modules 1 à 5. De plus, une table des matières spécifique à chaque module est incluse au début de chacun d'eux.

1.1 Correspondance

Toutes les correspondances liées au dossier soumis à l'autorité de réglementation doivent être placées ici, sauf indication contraire.

1.1.1 Lettre de demande

Tout comme en Union Européenne, une lettre de demande est attendue. Un modèle est à la disposition du demandeur dans les annexes du règlement. Ce modèle est à disposition afin d'être sûr de répondre aux exigences de l'autorité en charge de l'évaluation du dossier. Il est important d'éviter tout refus, les délais étant déjà très longs, il est donc fondamental de veiller à respecter les exigences réglementaires.

1.1.2 Copie des anciennes notifications

Cette section comprend une copie de la correspondance délivrée par l'autorité de réglementation. Elle peut inclure une demande d'informations supplémentaires (pendant l'examen ou l'évaluation) ou encore une décision négative (par exemple, reports ou rejets), entres autres. Cette section ne sera pas complétée lors de la soumission initiale mais le sera en cas de questions et réponses entre le demandeur et les autorités compétentes.

1.1.3 Informations sollicitées par l'autorité de réglementation

Les informations demandées par l'autorité de réglementation sont placées à la section 1.1.2. Ici, nous allons retrouver les réponses à ces demandes sous la forme de Questions-Réponses. Aucun document justificatif ne doit être inséré, seulement la réponse apportée avec un renvoi à la section concernée qui elle contient la justification.

1.1.4 Informations relatives aux rencontres entre le demandeur d'AMM et l'autorité de réglementation

Dans cette section vont être placées toutes les informations et documentations échangées entre le demandeur et l'autorité lors des réunions. Nous pouvons retrouver l'ordre du jour de la réunion, le diaporama utilisé ou encore le compte rendu de la réunion.

1.1.5 Demande de documents relatifs aux appels/recours

Toute personne peut dans un délai de deux mois à compter de la notification de la décision (relative à la demande d'AMM) faire appel. Les documents relatifs à cet appel seront insérés dans cette partie.

1.1.6 Note générale à l'Évaluateur

Les notes relatives à l'ensemble du dossier doivent se situer dans cette section.

1.2 Informations administratives

1.2.1 Formulaires de demande/soumission

Les formulaires de demande remplis et signés doivent être insérés dans cette section. Tout comme pour la lettre de demande, un modèle est fourni dans l'annexe du règlement n°04/2020/CM/UEMOA. Le partenaire peut également en fournir un au demandeur, qui sera plus spécifique du pays concerné.

1.2.2 Formulaire de paiement de frais d'homologation

Les preuves de paiement doivent être présentes dans cette partie. Un modèle de formulaire de paiement est également disponible dans l'annexe du règlement n°04/2020/CM/UEMOA.

1.2.3 Formulaires de certification et d'attestation

Il peut s'agir, entre autres, de :

- La Certification de conformité aux Monographies de la Pharmacopée Européenne ou *Certificat of suitability to the monograph of the European Pharmacopoeia* (CEP) publiée par la Direction Européenne de la Qualité du Médicament et des Soins de Santé ;
- La Confirmation de la préqualification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS-CPQ) ;
- Un Certificat de Produit Pharmaceutique délivré par l'autorité compétente si le produit n'est pas enregistré dans le pays de fabrication ; bien que de ma propre expérience, le CPP français reste le document de référence pour les laboratoires français. Si le produit pharmaceutique est enregistré dans le pays de fabrication, nous pouvons tout de même fournir le CPP français ;
- L'Autorisation de mise sur le marché du pays d'origine²⁴ ou CPP délivré par l'autorité d'origine ;
- Tous les certificats d'analyse requis par les directives en matière de qualité (en référence au module 3).

1.2.4 Conformité et Informations sur le site

1.2.4.1 Bonnes pratiques de fabrication

Les informations relatives au respect des bonnes pratiques de fabrication doivent être placées dans cette section.

Le certificat BPF délivré par d'autres autorités de réglementation, y compris la date de la dernière inspection relative aux BPF, entre autres.

²⁴ Le pays du fabricant du médicament.

1.2.4.2 Autres documents de conformité et d'informations sur le site

Toute autre information relative à la conformité réglementaire ou au site inclus dans le dossier non encore mentionnée doit être inscrite dans cette section.

1.2.5 Autorisation relative au partage d'informations

Les lettres autorisant l'autorité de réglementation à accéder au *Drug Master File* par exemple doivent être incluses ici. Un modèle est disponible à l'annexe du règlement n°04/2020/CM/UEMOA.

1.2.6 Statut réglementaire sur le plan régional et international

Se trouvent ici les éléments prouvant l'enregistrement du ou des produit(s) proposé(s), et des indications approuvées dans le pays d'origine et dans les autres parties de la région de la CEDEAO ou dans d'autres pays/régions.

Il faut également fournir des preuves de la pré-qualification du PA ou du produit fini par l'OMS.

Les éléments suivants peuvent être intégrés à cette section :

- Enregistrement international ou régional, l'évaluation et/ou statut commercial y compris la date de dépôt, l'approbation du produit ou variations, les informations relatives au retrait, l'arrêt de la vente et/ou au retrait du marché ;
- Refus étrangers ;
- Statut d'essai clinique étranger ;
- Date de la première AMM en ce qui concerne toutes les indications approuvées ;
- Confirmation du dépôt ou date(s) d'approbation ou de retrait ;
- Certification délivrée par l'autorité compétente du pays d'origine du produit indiquant que le produit est mis sur le marché dans le pays d'origine ;
- Certification délivrée par l'autorité compétente applicable pour le prix hors taxe dans le pays où le produit est mis sur le marché.

1.2.7 Informations post-autorisation

Les rapports périodiques actualisés (PSUR) sur la sécurité doivent être classés dans cette section.

1.2.8 Autres informations administratives

Les demandes de dispenses d'études de bioéquivalence peuvent être soumises dans cette section.

1.3 Informations sur le produit

Des modèles sont disponibles à l'annexe du règlement n°04/2020/CM/UEMOA.

1.3.1 Résumé des caractéristiques du produit

Une copie du RCP traduit dans l'une des trois langues officielles de la CEDEAO doit être placée dans cette section. Théoriquement, cette section devrait contenir tous les RCP dans les autres langues.

En pratique, pour l'UEMOA, le RCP en Français est suffisant.

1.3.2 Notice à l'intention du patient

Une copie de la notice à l'intention du patient doit être placée dans cette section. Elle devra être traduite dans l'une des trois langues officielles de la CEDEAO. Pour l'UEMOA, la notice sera transmise en Français.

1.3.3 Étiquettes des conditionnements

Toutes les étiquettes des conditionnements, primaire et secondaire, doivent être fournies dans cette section.

1.3.4 Étiquetage étranger

Si le médicament est commercialisé dans une autre région, le demandeur doit fournir le RCP approuvé pour les produits. Le RCP et l'étiquetage doivent être traduits dans les trois langues officielles de la CEDEAO.

1.3.5 Étiquetage des produits de référence

Pour les produits génériques, le RCP du produit d'origine doit être fourni ici.

1.4 Résumés régionaux

1.4.1 Informations sur l'étude de bioéquivalence

Toutes les études relatives à la bioéquivalence doivent être insérées dans cette section. Un modèle est fourni afin d'aider le demandeur à répondre aux exigences.

1. A Annexe

Module 1.A.1 Documents électroniques

Les soumissions de demandes en version électronique sont encouragées soit en format document PDF ou Word. Ce document électronique doit être sauvegardé sur CD-ROM ou sur tout autre support de stockage acceptable par les autorités compétentes.

Bien que les modules 2 et 3 nécessaires pour une demande d'AMM en UEMOA soient très semblables à ceux demandés pour l'Union Européenne, nous allons voir ci-dessous les documents indispensables relatifs aux données sur la substance active (3.2.S).

Lors de la constitution du dossier de demande d'AMM en UEMOA, trois options sont possibles pour le demandeur en ce qui concerne les informations relatives à la substance active :

- Détails complets contenus dans le dossier du produit sous forme de 3.2.S (données scientifiques sur les substances actives), typiquement possible si le demandeur produit lui-même la substance active ou si le producteur de la substance active choisi de lui donner accès à toutes les informations, même les plus confidentielles ;
- Confirmation que la substance active est préqualifiée par l'OMS ;
- CEP.

Ci-dessous, un tableau récapitulant les documents devant tout de même être fournis par le demandeur dans le dossier dans le cas d'un PA préqualifié ou d'un CEP.

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des documents à fournir dans le cas d'un principe actif préqualifié ou de la fourniture d'un Certificat de conformité aux Monographies de la Pharmacopée Européenne (90)

Option 1	Option 2 PA préqualifié par l'OMS	Option 3 CEP
3.2. S.1. Propriétés générales	OUI	OUI
3.2. S.2 Fabrication		
3.2. S.2.1 Fabricant	OUI	
3.2. S.2.2 Description du procédé de fabrication et des contrôles de processus	Si la stérilité du PF dépend de la stérilité du PA	
3.2. S.2.3 Contrôle des matériaux		
3.2. S.2.4 Contrôles des étapes critiques et intermédiaires		
3.2. S.2.5 Validation de processus et / ou évaluation		
3.2. S.2.6 Développement du procédé de fabrication		

3.2. S.3.1 Élu­ci­da­tion de la structure et autres	OUI	OUI
3.2. S.4 Con­trôle de la substance médi­ca­men­teuse		
3.2. S.4.1 Spé­ci­fi­ca­tions	OUI	OUI
3.2. S.4.2 Procé­du­res analy­ti­ques et vali­da­tion	OUI	OUI
3.2. S.4.3 Vali­da­tion des procé­du­res analy­ti­ques	OUI	OUI
3.2. S.4.4 Ana­lyse des lots	OUI	OUI
3.2. S.5 Normes ou maté­ri­aux de réfé­rence	OUI	OUI
3.2. S.6 Sys­tème de fer­me­ture des con­te­nants		OUI
3.2. S.7 Sta­bil­ité		
3.2. S.7.1 Ré­sumé et con­clu­sion sur la sta­bil­ité	OUI	OUI
3.2. S.7.2 Pro­to­cole de sta­bil­ité post-ap­pro­ba­tion et enga­ge­ment sur la sta­bil­ité	Si la pé­ri­ode de retest est plus longue ou les tem­pé­ra­tures de stocka­ge sont plus éle­vées que le PA pré­quali­fié	Si la pé­ri­ode de retest est plus longue ou les tem­pé­ra­tures de stocka­ge sont plus éle­vées que le PA pré­quali­fié
3.2. S.7.3 Don­nées de sta­bil­ité		

Si le deman­deur se trouve dans l’option 3 et qu’il fait réfé­rence à un CEP, il doit fournir une lettre d’ac­cès du titulaire du CEP dans le module 1.2.5.

Pour un PA pré­quali­fié, la preuve de la pré-quali­fi­ca­tion de l’OMS doit être fournie dans le module 1.2.6.

Un principe actif pré­quali­fié va permettre à l’évalua­teur de s’appuyer sur l’évalua­tion de l’OMS et de « faire confiance » s’il n’a pas les ressources né­cessaires à une évalua­tion détaillée. L’ap­port d’un CEP présente ce même avantage et permet en plus au deman­deur de fournir moins de données que dans l’option 1 (ou toute l’arborescence classique d’une 3.2.S doit être fournie).

Nous allons maintenant voir les modes de soumissions possibles auprès des autorités.

II.2.3.2. Soumission d'un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché

Les demandes d'enregistrement de produits pour lesquels une autorisation de mise sur le marché à l'échelle de la région est demandée sont adressées au Directeur général de l'Organisation Ouest Africaine de la Santé (OOAS), institution de la CEDEAO. En revanche, pour les produits destinés à un pays spécifique, la demande doit être envoyée au responsable de l'ANRP dans le pays en question (91).

Les dépôts de dossier se font majoritairement suite à une prise de rendez-vous et le délégué réglementaire local se déplace physiquement jusqu'à l'agence. Cette procédure est bien éloignée de celle suivie pour le format eCTD appliquée en Union Européenne. Les copies de certains documents originaux sont alors remises avec les échantillons de PA/PF, le récépissé de paiement ainsi qu'un CD-ROM contenant le dossier d'AMM suivant l'architecture CTD. Comme vu précédemment, l'autorité compétente va ensuite évaluer le dossier puis, le cas échéant, soulever des questions auprès du demandeur avant d'octroyer ou non l'AMM.

II.2.3.3. Procédure d'octroi d'une autorisation de mise sur le marché

Tout commence par la réception du dossier de demande d'AMM. Lors du dépôt du dossier, l'autorité vérifie que ce dernier est complet. Il se base sur les critères suivants :

- Un dossier conforme au format CTD ;
- Une composition du dossier conforme au type de produit et à la nature de la demande (enregistrement, variations ou renouvellement) ;
- Un échantillon modèle vente et le certificat d'analyse du lot déposé :

Des échantillons du produit fini sont à fournir pour permettre une inspection visuelle de la forme pharmaceutique ainsi que pour les analyses que l'autorité jugera nécessaire. La date de péremption de ces échantillons doit être supérieure ou égale à 18 mois et le nombre d'échantillons demandé est fonction du type de conditionnement. Des échantillons des substances de références (soit, un principe actif préalablement qualifié par un laboratoire compétent afin de recevoir l'appellation « standard ») accompagnés du bulletin d'analyse du lot correspondant peuvent aussi être demandés pour la demande d'AMM, selon le pays.

- Le récépissé de paiement.

La réception du dossier est une étape importante puisque si ce dossier est jugé incomplet, celui-ci ne sera pas accepté lors de la réception. Il faudra alors attendre de nouveau un certain délai pour avoir un rendez-vous et pouvoir le déposer une seconde fois.

Si le dossier est accepté, le demandeur recevra une attestation de dépôt de dossier, délivrée par l'autorité en charge de l'évaluation.

Il est important de savoir que les délais de soumission des dossiers peuvent être plus ou moins longs, du fait de blocages ponctuels des autorités liés à des restructurations ou à des situations géopolitiques complexes, ou encore de la difficulté à obtenir des rendez-vous auprès des autorités, entre autres.

Les délais de traitement annoncés dans le règlement 04/2020/CM/UEMOA ne sont alors que rarement respectés en réalité. Certaines durées d'évaluation peuvent prendre plusieurs années et dans certains cas aucune approbation officielle des autorités n'est délivrée.

Ensuite, vient la phase de recevabilité du dossier. Il s'agit d'une évaluation administrative, basée sur des critères de recevabilité définis. Les dossiers recevables sont envoyés au comité d'experts pour l'évaluation technique puis inscrits à l'ordre du jour de la commission nationale d'homologation pour un avis définitif. En revanche, les dossiers considérés comme non recevables sont notifiés au demandeur avec un délai de trois mois pour les compléter.

L'évaluation de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité suit alors la phase de recevabilité. Nous parlons cette fois d'évaluation technique du dossier.

Les rapports administratif et technique sont soumis à l'appréciation de la Commission Nationale du Médicament qui émet un avis. Ces avis sont de plusieurs ordres :

- Accepté ;
- Accepté avec réserve ;
- Ajourné (un complément d'information est notifié au demandeur) ;
- Rejeté avec la possibilité de recours une seule fois.

La recevabilité et l'évaluation technique sont basées sur un guide d'évaluation harmonisé.

D'après la *guideline* de l'UEMOA, la durée de traitement d'une nouvelle AMM est d'au moins 120 jours et cette durée ne peut cependant pas excéder 360 jours, en théorie.

Toutefois, lorsqu'une information est sollicitée à la suite de l'évaluation administrative ou technique, ce délai de traitement est arrêté durant cette période. Le décompte des 120 jours reprendra lorsque les informations auront été transmises à l'autorité par le demandeur (90).

Comme nous pouvons le voir dans les tableaux 4 et 5 ci-dessous, les délais théoriques et réels peuvent être très différents. Il s'agit d'une enquête réalisée auprès de partenaires et tirée de l'expérience des dossiers d'AMM déposés en zone UEMOA. Seuls le Bénin et le Burkina Faso ont pu être analysés dans la zone UEMOA pendant cette enquête.

Tableau 4 : Tableau comparatif des différents délais soumission-questions techniques au Bénin et Burkina Faso (92)

Pays	Durée de traitement d'une demande d'AMM <i>Source = guideline</i>	Durée entre la soumission et les premières questions techniques <i>Moyenne sur plusieurs produits</i> <i>Source = expérience du laboratoire demandeur</i>	Durée entre la soumission et les premières questions techniques <i>Moyenne sur plusieurs produits</i> <i>Source = expérience du partenaire</i>
Bénin	120 jours (ne pouvant dépasser 360 jours)	476 jours	540 jours
Burkina Faso	120 jours (ne pouvant dépasser 360 jours)	226 jours (jusqu'à 428 jours pour un produit)	360 jours

Tableau 5 : Tableau comparatif des différents délais soumission-approbation au Bénin et Burkina Faso (92)

Pays	Durée de traitement d'une demande d'AMM <i>Source = guideline</i>	Durée entre la soumission et l'approbation <i>Source = expérience du laboratoire demandeur</i>
Bénin	120 jours (ne pouvant dépasser 360 jours)	1175 jours
Burkina Faso	120 jours (ne pouvant dépasser 360 jours)	722 jours

Nous pouvons observer une différence marquante entre les délais théoriques et réels sur les deux tableaux ci-dessus, avec un délai très important entre la soumission et la transmission des premières questions au demandeur, ce qui repousse en conséquence l'approbation et l'obtention de l'AMM.

Un schéma récapitulatif de la procédure de demande d'homologation et des délais théoriques correspondant est disponible à l'Annexe 10.

II.2.4. Maintien des autorisations de mise sur le marché (cycle de vie)

II.2.4.1. Variations des autorisations de mise sur le marché

L'annexe 2 du règlement n° 04/2020/CM/UEMOA (90) distingue deux types de variations :

- Les variations mineures : ne doivent affecter ni la qualité, ni l'efficacité, ni la sécurité, ni l'innocuité, ni les propriétés du médicament concerné ;
- Les variations majeures : affectent la qualité, l'efficacité, la sécurité, l'innocuité, les propriétés du médicament concerné.

Le règlement n° 04/2020/CM/UEMOA (53) mentionne un délai de 120 jours pour l'approbation de variations aussi bien mineures que majeures. Comme nous pouvons le voir à l'Annexe 10 présentant le schéma représentatif de la procédure de demande d'homologation en Union Économique et Monétaire Ouest-Africaines, les variations mineures ne font pas l'objet d'une évaluation par le comité d'expert. Ces dernières sont en conséquence approuvées plus rapidement, mais toujours en respectant un minimum de 120 jours (53).

Tout comme pour une demande d'AMM initiale, les délais réels observés peuvent significativement différer des délais théoriques annoncés.

Les variations ne nécessitent pas le dépôt d'un dossier complet de demande d'homologation mais les demandeurs doivent respecter les exigences générales suivantes :

- Formulaire dûment rempli de demande de modification d'enregistrement ;
- Échantillons du produit reflétant la modification selon le besoin ;
- Un fichier maître du site du fabricant (si la modification est/ou comprend une modification du nom, du site et/ou de l'adresse du fabricant) ;
- Autres documents pour justifier la modification.

En fonction de la variation, le dossier avec les pièces justificatives pour évaluation peut varier. Deux tableaux présentant les différentes pièces justificatives selon qu'il s'agisse d'une variation mineure ou majeure sont disponibles en Annexes 11 et 12 respectivement. L'autorité de réglementation se réserve le droit de classer et de demander des informations pour toutes les autres variations qui ne sont pas prises en compte dans cette classification.

Tout comme en Union Européenne, il est possible de regrouper plusieurs variations en respectant les conditions ci-dessous :

- L'une des modifications est une modification majeure ; l'ensemble des autres modifications sont des modifications qui découlent de cette dernière ;
- L'une des modifications est une modification mineure et l'ensemble des autres modifications sont des modifications mineures qui découlent de cette dernière ;
- L'ensemble des modifications concernent exclusivement des changements de nature administrative apportés au résumé des caractéristiques du produit, à l'étiquetage ou à la notice ;

- L'ensemble des modifications sont des changements apportés au dossier confidentiel de la substance active, au dossier spécifique de l'antigène de vaccin ou au dossier spécifique du plasma ;
- L'ensemble des modifications concernent le processus de fabrication et la qualité du médicament ou de sa substance active ;
- L'ensemble des modifications sont des changements concernant l'évaluation d'un PSUR et du système de pharmacovigilance ;
- L'ensemble des modifications découlent d'une restriction urgente pour raisons de sécurité.

Dans le cas d'un regroupement, la redevance due est exigée pour chaque variation.

D'après l'annexe 2 du règlement n° 04/2020/CM/UEMOA, ces variations ne peuvent être prises en compte que si le fabricant a obtenu l'autorisation de l'autorité de réglementation pharmaceutique dans le pays concerné par cette même variation. Cependant, en réalité, les délais de soumission des dossiers peuvent être très longs du fait de blocages liés à diverses problématiques (restructurations, situations géopolitiques complexes, difficultés pour les prises de rendez-vous auprès des autorités, entre autres...) et les délais théoriques annoncés précédemment ne sont que très rarement respectés. Parfois, aucune approbation officielle des autorités n'est même délivrée par l'ANRP compétente.

Au vu d'un manque de lignes directrices et d'un tel écart entre la théorie et la pratique, le laboratoire pharmaceutique (demandeur) va en général définir ses propres règles d'implémentations des variations en s'appuyant à la fois sur le règlement de l'UEMOA et sur les lignes directrices Européennes. Les pays Africains étant majoritairement des pays suiveurs, leurs propres lignes directrices sont souvent calquées sur les *guidelines* de l'ICH. Nous pouvons d'ailleurs remarquer que les références mentionnées dans l'annexe du règlement 04/2020/CM/UEMOA proviennent majoritairement des *guidelines* de l'ICH.

Le laboratoire demandeur va implémenter les variations selon ses propres procédures pour plusieurs raisons.

Pour les variations relatives à l'information produit, l'avantage majeur repose sur la volonté d'avoir le même niveau d'information dans tous les pays où le produit est enregistré. L'information produit évolue tout au long de la vie de ce dernier et doit en permanence être maintenue à jour dans tous les pays où le produit est enregistré. Dans la zone UEMOA, les délais d'approbations pouvant être très longs, il est indispensable d'implémenter les variations avant leur octroi afin de garder une information produit la plus à jour possible et ne pas creuser trop d'écart entre les versions implémentées en UE et en UEMOA.

Concernant les variations relatives à des procédés plus techniques telles que les variations type *Chemistry, Manufacturing, Control* (CMC), le bénéfice d'une implémentation précoce va permettre de ne pas bloquer la chaîne de production pendant un temps indéfini et permettre ainsi un accès continu des patients aux traitements.

II.2.4.2. Renouvellement des autorisations de mise sur le marché

La durée de validité d'une autorisation de mise sur le marché est de cinq ans

Toute AMM doit alors faire l'objet d'un renouvellement 120 jours avant l'expiration de sa durée de validité. Par expérience, le dossier peut être soumis trois à six mois avant la date d'expiration de l'AMM.

Concernant les éléments à fournir, le module 1 et le module 2 devront constituer le dossier, auxquels s'ajoutent les documents suivants :

- Le dossier de fabrication de lot d'un lot fabriqué dans un délai de six mois avant la soumission de la demande ;
- Les rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) ;
- La preuve d'interchangeabilité pour les produits génériques ;
- Toute autre exigence que l'ANRP peut demander en supplément lors de l'évaluation ;
- Les échantillons modèle vente et les certificats d'analyses les accompagnant (le nombre d'échantillons étant défini et parfois négocié avec l'ANRP) ;
- Un site master file de l'usine dans laquelle le produit est fabriqué.

Si le médicament a fait l'objet de variation lors des cinq premières années, le nouveau dossier doit alors inclure l'ensemble des informations relatives à ces changements. Le demandeur inclut donc :

- Une liste de toutes les modifications autorisées (y compris sur l'information produit) ;
- Les dates d'approbations correspondantes et les références des documents de chaque changement ;
- La liste des spécifications à jour pour le PA et le PF accompagnée des tests de contrôle.

L'ANRP peut, si elle le juge nécessaire, demander au déposant un nouveau dossier complet à l'instar du dossier initialement déposé, par exemple, si le produit a subi de nombreuses variations majeures depuis l'obtention de l'AMM initiale. (90).

II.3. Similitudes et différences

II.3.1. Quelles sont les points communs avec l'Europe ?

De façon similaire à l'Union Européenne, le dossier d'AMM est au format CTD. Nous pouvons retrouver un dossier administratif et un dossier technique :

- Module 1 ou dossier administratif ;

- Module 2 ou résumé du dossier technique ;
- Module 3 ou dossier qualité ;
- Module 4 ou dossier non clinique ;
- Module 5 ou dossier clinique.

D'après le règlement n° 04/2020/CM/UEMOA (53), l'ensemble de ce dossier sera évalué. Dans la pratique, il est important de garder en tête que certaines ANRP sont en manque d'effectifs et d'experts. Les ANRP se reposent alors sur l'obtention au préalable d'une AMM dans un pays appliquant les recommandations ICH : effectivement, cela signifie qu'une évaluation complète a été réalisée. Nous pouvons nous interroger sur la façon dont se déroule l'évaluation d'un dossier qui n'a pas été au préalable évalué par une autorité de réglementation rigoureuse et dont le dépôt d'AMM initiale est réalisé en UEMOA avec une fabrication locale. Est-ce que les délais se voient alors raccourcis par priorisation de la fabrication locale ou au contraire allongés par un manque d'experts disponibles pour réaliser une évaluation complète, efficace et de qualité ? C'est une question à laquelle il est difficile de répondre par manque d'informations disponibles à ce sujet.

Nous retrouvons des requis communs à l'Union Européenne et l'UEMOA, notamment ceux concernant les fabricants, comme les certificats BPF et les Autorisations d'Ouverture (AO) des fabricants. Nous reviendrons sur les documents requis plus précisément dans la partie III. De plus, l'architecture des modules 2 à 5 se trouve identique en Union Européenne et dans l'UEMOA.

Une demande d'AMM est également payante pour le laboratoire. Il est évident que ce prix reste cependant largement inférieur au prix d'une demande d'AMM en Union Européenne. Le coût d'obtention d'une AMM en UEMOA est alors moindre pour le demandeur.

Les tableaux 6 et 7 ci-dessous présentent les frais demandés pour une nouvelle demande d'AMM en UEMOA et en UE. Une différence significative est observable.

Tableau 6 : Redevances pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché en Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine (92)

Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine	
Pays	Redevances pour l'obtention d'une AMM
Bénin	500 000 Franc CFA (764 euros)
Burkina-Faso	300 000 à 1 500 000 Franc CFA (459 à 2293 euros)
Mali	300 000 Franc CFA (459 euros)

Niger	500 000 Franc CFA (764 euros)
Côte d'Ivoire	500 000 Franc CFA (764 euros)
Sénégal	500 000 Franc CFA (764 euros)
Togo	200 000 Franc CFA (306 euros)

Tableau 7 : Redevances pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché en Union Européenne (93,94)

Union Européenne	
Type de procédure	Redevances pour l'obtention d'une AMM
Procédure centralisée	345 800 euros
Procédure Décentralisée	Dépendant du pays, exemple de la France : 55 000 euros si la France est RMS 35 700 euros si la France est CMS
Procédure de Reconnaissance Mutuelle	Dépendant du pays, exemple de la France : 35 700 + 17 600 euros (53 300 euros) si la France est RMS 35 700 euros si la France est CMS

II.3.2. Quelles sont les différences avec l'Europe ?

Si nous revenons sur l'architecture similaire sous forme de CTD, des différences s'observent dans la construction du Module 1 entre l'UE et l'UEMOA. Toutefois, les requis pour construire le dossier d'AMM peuvent également être différents d'un pays à un autre en Union Européenne ou en UEMOA.

Un plan détaillé du Module 1 pour la zone UEMOA en comparaison avec celui de l'UE est disponible à l'Annexe 13.

Le Certificat de Produit Pharmaceutique et/ou le Certificat de Libre Vente (CLV) sont tous deux des documents n'existant pas dans les dossiers d'AMM en Union Européenne. Certains pays souhaitent également obtenir des documents notariés, ou légalisés par la Chambre de Commerce et d'Industrie ; en UE cela reste rare et pays dépendants. Le CPP et/ou le CLV

vont permettre de fournir au pays de destination la preuve de l'enregistrement et de la commercialisation du produit en question dans un autre pays.

Concernant les données exigées en section 3.2.S du dossier d'AMM, elles diffèrent légèrement entre l'Union Européenne et la zone UEMOA.

En Union Européenne, elles seront généralement exposées selon une des trois options décrites ci-dessous :

- Substance active dont le fabricant est détenteur d'un CEP ;
- Substance active dont le fabricant est détenteur d'un ASMF ;
- Substance active dont le fabricant est détenteur d'une documentation scientifique (lorsque le demandeur est aussi le fabricant de la substance active par exemple) (70).

En UEMOA, comme nous l'avons vu précédemment dans cette thèse, les trois possibilités de présenter les données sur la substance active sont les suivantes :

- Détails complets contenus dans le dossier du produit ;
- Confirmation que la Substance active est préqualifiée par l'OMS ;
- CEP (90).

Effectivement, au sein de l'Union Européenne, le système de préqualification présente moins d'intérêt que dans les pays en développement.

Dans la réalité, le Bénin accepte la soumission des données sur la substance active via un DMF et une lettre d'accès.

D'un point de vue procédure, nous ne retrouvons pas quelque chose d'aussi défini et cadencé qu'en Union Européenne. La notion de MRP, DCP ou CP n'existe pas. Il n'y a pas de système de reconnaissance mutuelle des AMM entre les différents États Africains. Le règlement n° 04/2020/CM/UEMOA (53) nous parle à l'article 13 de « Collaboration et Coopération entre les autorités de réglementation pharmaceutique ». Cela n'est pas applicable dans les états ne faisant pas partie de l'UEMOA et ne concerne alors que très peu de pays. De plus, dans la pratique, nous ne pouvons affirmer une réelle application de cet article. Le système mis en place par l'OMS d'enregistrement accéléré ou encore, le règlement n° 02/2005/CM/UEMOA (56) relatif à l'harmonisation de la réglementation pharmaceutique dans les États membres de l'UEMOA peuvent être ce qui se rapproche le plus des procédures de reconnaissances mutuelles que nous connaissons dans l'Union Européenne.

Contrairement à l'Union Européenne où la soumission se réalise sur le portail CESP pour une majeure partie des EM, la soumission en UEMOA se réalise en format papier et/ou CD ROM. Pour certains pays, il n'est pas possible de soumettre un dossier à tout moment et la

soumission se fait selon des calendriers de commission avec un délai d'évaluation très aléatoire.

Les renouvellements à l'export ne sont pas règlementés selon les mêmes modalités.

Théoriquement, pour l'UEMOA, il s'agit d'un renouvellement tous les 5 ans. Il n'y a donc pas de notion de validité illimitée après un premier renouvellement. Il est aussi autorisé pour certains pays d'inclure toutes les variations souhaitées dans le dossier de renouvellement d'AMM.

Une autre différence majeure peut être relevée : celle du prix. Effectivement, lors de la constitution d'un dossier d'AMM pour la zone UEMOA, le demandeur se doit de fournir le prix de vente dans le pays exportateur, ce qui ne se produit pas en Union Européenne, du moins pas à cette étape du procédé d'obtention d'AMM. De plus, lors de l'évaluation du dossier, si peu de questions techniques sont posées par l'autorité, celle du prix se pose souvent. Effectivement, pour les pays en développement comme ceux de l'UEMOA, la notion de budget reste dominante. De plus, la présence incontestable de la contrefaçon de médicaments à des prix imbattables pousse les autorités à faire leur maximum pour obtenir des médicaments de qualité et à des prix accessibles pour la population. Les négociations entre le laboratoire demandeur et les autorités locales reposent alors souvent sur la notion de prix avec dans la plupart du temps une demande de baisse de prix.

III. Cas pratique : Préparation et soumission d'un dossier d'enregistrement pour un produit « x » dans la zone Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine

Afin d'illustrer concrètement les modalités à suivre pour l'enregistrement d'un médicament dans la zone UEMOA, un cas pratique de soumission d'un dossier pour un produit « x » autorisé en France, dans trois pays de la zone UEMOA (Bénin, Niger et Togo) est présenté dans cette troisième partie.

L'une des premières tâches à effectuer est de prendre connaissance des requis nécessaires à la constitution des dossiers d'enregistrement à destination de ces pays. Pour cela, les laboratoires pharmaceutiques collaborent généralement avec un distributeur en charge de la zone Afrique.

Ce dernier, en tant que partenaire, fournit de façon régulière une veille actualisée au service responsable de la réglementation avec entre autres les requis réglementaires demandés par les autorités locales pour l'enregistrement et le renouvellement des médicaments pour chaque pays d'Afrique Subsaharienne Francophone (ASSF). Ce partenaire, localisé en France, emploie des Délégués Affaires Règlementaires (DAR) locaux dans chaque pays d'Afrique Subsaharienne Francophone. Ils sont les représentants des médicaments qu'ils distribuent dans chaque pays et sont chargés des activités réglementaires locales (telle que la soumission). Cela peut varier d'un laboratoire pharmaceutique à un autre et les distributeurs peuvent alors être localisés directement en Afrique.

Il s'agit d'une étroite collaboration entre le distributeur/partenaire et la personne en charge de la préparation du dossier d'AMM au sein du laboratoire pharmaceutique. Ce partenaire, en tant que support et expert de sa zone, va pouvoir répondre aux questions soulevées lors de la lecture des requis et ainsi clarifier certains points. Une réunion transversale avec les différentes équipes réglementaires du laboratoire permet ensuite de faire le bilan sur le contenu du dossier à soumettre (sites fabricants, maquettes des articles de conditionnement, etc...). Effectivement, il est important de prendre en compte les informations actualisées du dossier d'AMM déjà autorisé en Union Européenne et dans certains pays d'Afrique Subsaharienne Francophone.

La préparation des dossiers d'enregistrement peut ensuite débuter. Uniquement les Modules 1 (administratif), 2 et 3 sont préparés puisque l'AMM d'origine du produit a été obtenue en France, qui fait partie de la zone ICH.

Cela dispense le laboratoire demandeur de fournir les Modules 4 et 5 (données précliniques et cliniques) pour les trois pays en question car les autorités réglementaires de ces pays reconnaissent les décisions des pays de la zone ICH. De plus, dans certains pays, les autorités réglementaires encore non matures ne disposent pas d'experts qualifiés pour l'évaluation des Modules 4 et 5. Cette exemption confirme qu'il s'agit de pays plutôt suiveurs qui se reposent sur l'évaluation des produits pharmaceutiques par des autorités plus compétentes.

III.1. Constitution du dossier administratif

Étant donné que les dossiers à réaliser pour l'ASSF restent moins encadrés par des lignes directrices qu'en Union Européenne, la partie administrative peut être différente d'un pays à un autre. Les requis vont varier en fonction de la zone (UEMOA ou CEMAC) ainsi qu'entre les pays d'une même zone. Pour les trois pays de la zone UEMOA considérés ici, le module 1 est généralement constitué des éléments suivants :

- Une **lettre de demande** (cf. Annexe 14) qui correspond à une lettre introductive et explicative signée par le responsable du service Affaires Règlementaires. Une lettre de demande a été fournie pour les trois pays.

La lettre de demande doit énoncer clairement les données soumises, et fournir une brève description du dossier fourni. Elle ne doit contenir aucune information scientifique ;

- Un **formulaire de demande** reprenant principalement les informations administratives. A l'inverse du Congo (zone CEMAC) par exemple qui demande des informations très complètes (cf. Annexe 15), les formulaires demandés par le Bénin et le Niger sont assez légers en termes d'informations et ne doivent pas être signés par le Pharmacien Responsable ou autre personne habilitée à le faire (cf. Annexe 16). Le Togo ne demande pas de formulaire ;
- Une **lettre de mandatement** autorisant le partenaire à procéder à toutes les formalités et actions nécessaires dans le cadre de la fourniture de service règlementaire pour un produit « x » au nom du laboratoire pharmaceutique ;
- Une **attestation de Prix Grossiste Hors Taxes (PGHT) du pays importateur** dont l'information est donnée par le service d'accès au marché (cf. Annexe 17). Seul le Bénin demande obligatoirement cette information ;
- Une **copie de l'AMM d'origine** (dans le cas présent la France) ;
- Un **CPP** ou un **CLV** : Nous avons déjà défini précédemment dans ce manuscrit le CPP. Le CLV ne concerne que les médicaments qui bénéficient d'une AMM en France. Il est délivré par la CCI de Paris²⁵ et atteste de la validité de l'AMM et des conditions de fabrication du médicament exporté au moment où il est demandé (78). Les trois pays demandent le CPP. En revanche seul le Niger demande en plus un CLV, qui peut être remplacé par l'AMM d'origine ;
- Le **RCP** ;
- Le **certificat de conformité aux BPF** (aussi appelé *Good Manufacturing Practices* (GMP)) du laboratoire demandeur, des fabricants de PA et de PF ainsi que ceux des sites responsables du contrôle et de la libération des lots de produits finis ;
- **L'autorisation d'ouverture** du laboratoire demandeur et des sites de fabrication, de contrôle et de libération des lots de produits finis ;

²⁵ Depuis 2015, la CCI de Paris uniquement est habilitée à établir cette attestation demandée par 120 pays dans le monde.

- Le **Manufacture site's Qualified Person (QP) certification** qui correspond à une déclaration du fabricant assurant le respect des BPF ;
- Une **Attestation de PGHT du pays d'origine (France)**. Il s'agit pour les autorités des pays d'Afrique Subsaharienne Francophone de connaître les prix publics pratiqués en France ainsi que les PGHT en France. Cette attestation est également signée par le Pharmacien Responsable et les informations sont collectées auprès du service administration des ventes (accès au marché). Ce document reste facultatif pour le Niger et le Togo ;
- Une **liste des pays** où la spécialité est déjà enregistrée ;
- Les **maquettes des articles de conditionnement primaire et secondaire** pour chaque fabricant inclus dans le dossier ;
- Les **échantillons produits finis** et **principe actif** (pour le Togo uniquement) obligatoirement accompagnés de leur **Bulletin d'Analyse (BA)** décrivant tous les résultats du lot d'échantillons envoyés aux autorités.

En plus de tout cela, le Bénin demande également les certificats d'analyse de la substance active et du produit fini, le site *Master File* du site fabricant le produit fini, le PSUR, les études de bioéquivalence si applicables, un certificat de non-modification de l'AMM, le CEP ou DMF ou certificat de préqualification si applicable, ainsi que le QOS.

Le Niger lui va demander de façon additionnelle une lettre de nomination du représentant local.

Chaque pays ne demande pas les mêmes documents. De plus, au sein d'un même document nous pouvons trouver des nuances entre les pays, comme les formulaires par exemple.

L'obtention de tous ces documents nécessite des moyens différents et parfois de nombreux échanges avec les autres services du laboratoire. Certains documents tels que les GMP ou les AO sont à télécharger sur *EudraGMP*²⁶ (95). Les lettres de demande, les formulaires et la liste des pays d'enregistrement du produit sont entièrement rédigés par le chargé d'Affaires Réglementaires responsable du dossier, puis signés par la personne habilitée. D'autres documents, comme les attestations de prix, les attestations de brevet ou encore les *QP declarations* sont préremplis par la personne chargée du dossier et complétés ensuite par le service responsable ou le fabricant. Concernant les maquettes, une demande de mise à jour ou de modifications de celle-ci s'effectue auprès du service packaging et du sous-traitant infographiste. Les demandes d'échantillons sont effectuées auprès du pôle Contrôle Qualité pour les PA. Pour les PF, la demande s'effectue auprès du dépositaire pharmaceutique qui assure pour le compte des laboratoires le stockage et la distribution des produits de santé dès leur sortie de production.

Tous les documents originaux signés en interne doivent être envoyés au partenaire. Le nombre de copies originales demandé par pays varie et peut même changer en cours de préparation du dossier. Effectivement, le partenaire fait part au laboratoire d'une actualisation

²⁶ Il s'agit de la base de données de la Communauté Européenne répertorient les autorisations de fabrication et les certificats de Bonnes Pratiques de Fabrication entre autres des sous-traitants potentiels.

des requis dès lors qu'il y a une nouveauté en termes de réglementation dans un ou plusieurs pays.

Enfin, tous les documents sont déposés sur un serveur sécurisé afin que le partenaire puisse les télécharger et préparer les dossiers en version papier. Les échantillons PF avec leurs bulletins d'analyses ainsi que les nombreux documents originaux demandés par les autorités Africaines sont envoyés par un transporteur au partenaire. Concernant les échantillons PA, si applicable, ils sont directement envoyés vers les DAR localisés dans chaque pays d'ASSF concerné.

III.2. Constitution du dossier technique

Toujours selon mon expérience, afin de préparer les Modules 2 et 3, le chargé s'appuie majoritairement sur le dossier soumis en Union Européenne tel qu'approuvé à l'instant T pour le produit « x » en question. C'est-à-dire que les dernières séquences e-CTD déposées mais non encore approuvées en UE ne sont pas prises en compte. Les Modules 2 et 3 en UEMOA sont presque identiques à ceux de l'Union Européenne.

Quelques différences s'observent tout de même selon les exigences de la réglementation Africaine et le dossier UE doit en conséquence être adapté pour certains requis. Afin de sélectionner les bons documents à intégrer aux dossiers, il était important de comparer le dossier destiné à l'Union Européenne et les dossiers déjà soumis dans d'autres zones d'Afrique Subsaharienne Francophone pour le produit « x ».

Pour l'Union Européenne, les dossiers sont soumis sous forme de séquences e-CTD comme précédemment expliqué et sont générés par un sous-traitant (appelé « *publisher* »). Comme il n'est pas possible de soumettre les dossiers sous forme d'e-CTD en UEMOA, il est demandé à ce même sous-traitant d'extraire les documents de la séquence e-CTD souhaitée. Concernant les documents spécifiques à la zone UEMOA, nous remplaçons les sections du dossier UE par les sections spécifiques de l'UEMOA correspondantes (rédigées par les services concernés). Ces derniers sont récupérés directement sur la plateforme de Gestion Électronique des Documents interne à l'entreprise. Une fois tous les documents obtenus, le chargé réalise une compilation afin d'obtenir un seul document PDF pour le Module 2 et un seul document PDF pour le Module 3. Comme pour les éléments du Module 1, ces deux Modules sont déposés sur le serveur accessible au partenaire. Celui-ci est informé par courriel de la disponibilité de tous les documents.

III.3. Soumission du dossier final de demande d'autorisation de mise sur le marché

Les dossiers d'enregistrement à destination de la zone UEMOA sont en format papier, CD ROM ou clef USB ; il n'y a pas de format e-CTD, ni de plateforme semblable à celle du CESP Européen.

Après réception des originaux et des Modules 1, 2 et 3 sur le serveur, le partenaire s'occupe des envois vers les DAR, qui sont chargés de soumettre le dossier auprès des autorités. Le DAR dépose le dossier (documents + échantillons) auprès des autorités après avoir obtenu un rendez-vous. Les rendez-vous peuvent être compliqués à obtenir et la soumission peut être faite plusieurs mois voire des années après la réception du dossier. De plus, certains pays fonctionnent avec des commissions et il est donc nécessaire d'attendre les dates de ces commissions. Des problèmes politiques/géopolitiques peuvent également s'ajouter à tout cela et entraîner la fermeture des autorités et/ou le refus des dépôts de dossier. Par exemple, récemment, le Togo a refusé tout dépôt de dossier pendant deux ans ce qui a obligé les laboratoires demandeurs à réaliser une mise à jour complète du dossier d'enregistrement.

Contrairement à l'UE, les dossiers soumis auprès des autorités Africaines ne vont pas être étudiés directement pour des raisons de structures politiques ou autres. Les avis rendus, les demandes de compléments, ou les questions de la part des autorités peuvent être reçus après des mois, voire des années, à compter de la date de soumission. La plupart du temps, les questions reçues sont très liées à des problématiques « locales » telles qu'une demande de baisse de prix ou encore des questions relatives aux textes/maquettes (peut être liés à une méfiance envers la contrefaçon).

Pour finir, comme nous l'avons vu, ces soumissions sont également payantes, comme pour les soumissions de dossiers en Union Européenne, mais le prix est plus bas. Le DAR s'occupe directement du paiement lors de la soumission et demande ensuite un remboursement au laboratoire.

Conclusion

Le secteur pharmaceutique africain montre un marché illicite encore très présent et une production locale extrêmement limitée entraînant un taux d'importation important.

Alors que l'ensemble des étapes permettant d'aboutir à l'enregistrement d'un médicament soit très encadré, réglementé et cadencé dans les pays les plus développés, cela n'est pas le cas dans les pays d'Afrique : ceux-ci se placent comme pays suiveurs, s'appuyant majoritairement sur l'expertise de l'Amérique du Nord et de l'Europe.

Néanmoins, comme nous avons pu le voir dans cette étude, certains d'entre eux développent progressivement des lignes directrices afin de s'aligner avec les exigences internationales en matière de réglementation pharmaceutique. C'est le cas de l'UEMOA, qui tend à harmoniser et rapprocher les réglementations pharmaceutiques de ses États membres. Il s'agit d'une démarche pertinente et essentielle au vu des enjeux de santé.

La possibilité de fournir un dossier abrégé, prévue dans le règlement de l'UEMOA en collaboration avec l'OMS, vient soutenir l'accessibilité aux médicaments de façon accélérée et encadrée. L'OMS propose en effet une liste de produits et de fabricants préqualifiés qui ont été évalués, inspectés et contrôlés en termes de qualité et d'efficacité. Si la fourniture d'un dossier abrégé pour les produits préqualifiés par l'OMS est possible, c'est parce que l'OMS dispose des moyens et ressources nécessaires pour évaluer efficacement le médicament. De la même façon, la fourniture d'un dossier abrégé est possible pour les produits pharmaceutiques ayant déjà fait l'objet d'une évaluation par une autorité de réglementation pharmaceutique appartenant au groupe des pays ICH. En revanche, ces deux dispositifs, bien que très innovants et efficaces, connaissent tout de même certaines limites conduisant aujourd'hui encore à la circulation de médicaments sous-standards en Afrique de l'Ouest.

L'écart entre la théorie et la réalité ne peut pas être ignoré. Qu'il s'agisse des délais ou encore des documents administratifs à fournir pour l'obtention d'une AMM, les pays de l'UEMOA ne respectent pas toujours les lignes directrices mises en place. Aussi, certaines différences dans la construction du dossier d'AMM persistent entre les pays membres de l'UEMOA, malgré l'harmonisation des réglementations pharmaceutiques dans cette zone et la mobilisation de l'OMS.

Cette harmonisation n'a toujours pas permis la mise en place d'une AMM commune à plusieurs États membres, à l'instar de l'Europe. L'absence d'une AMM communautaire se justifie partiellement par l'inexistence au sein de l'UEMOA d'une agence telle que l'EMA pour l'Europe, qui serait chargée d'évaluer, d'autoriser et délivrer une AMM commune à plusieurs pays de l'UEMOA. Aujourd'hui, chaque État reste compétent pour délivrer des AMM qui restent nationales.

La coexistence de plusieurs AMM au sein de l'UEMOA peut représenter des difficultés à plusieurs niveaux : pour le demandeur qui doit obtenir une AMM bien distincte dans chaque État membre, pour l'accessibilité au médicament car le délai d'obtention de l'AMM se voit allongé, et pour les autorités compétentes qui doivent redoubler d'effort pour assurer la sécurité sanitaire dans l'UEMOA.

Au vu de tout cela, la mobilisation de moyens pour la création d'une agence compétente communautaire semble indispensable pour les années à venir, toujours dans la poursuite d'une harmonisation de la réglementation pharmaceutique en UEMOA.

Références bibliographiques

1. LEEM. Marché mondial [Internet]. 2023 [cité 2 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/marche-mondial>
2. Jeune Afrique. Médicaments : quatre chiffres qui illustrent l'énorme potentiel africain – Jeune Afrique [Internet]. 2021 [cité 2 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.jeuneafrique.com/1261455/economie/medicaments-quatre-chiffres-qui-illustrent-lenorme-potentiel-africain/>
3. Tabutin D, Schoumaker B. La démographie de l'Afrique subsaharienne au XXIe siècle. Population. 1 déc 2020;Vol. 75(2):169-295.
4. Groupe de la banque mondiale. World Bank. 2021 [cité 1 mars 2022]. Afrique - Vue d'ensemble. Disponible sur: <https://www.banquemondiale.org/fr/region/afr/overview>
5. Population, total - Sub-Saharan Africa | Data [Internet]. [cité 1 mars 2022]. Disponible sur: <https://donnees.banquemondiale.org/indicateur/SP.POP.TOTL?locations=ZG>
6. Ined - Institut national d'études démographiques [Internet]. [cité 1 mars 2022]. Les évolutions démographiques de l'Afrique Subsaharienne entre 2000 et 2020 et les défis d'ici 2050. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/memos-demo/focus/les-evolutions-demographiques-de-lafrique-subsaharienne-entre-2000-et-2020-et-les-defis-dici-2050/>
7. Hérard P. Covid-19 : pourquoi l'Afrique est le continent le moins touché par l'épidémie. TV5MONDE [Internet]. 2021 [cité 2 mars 2022]; Disponible sur: <https://information.tv5monde.com/afrique/covid-19-pourquoi-l-afrique-est-le-continent-le-moins-touche-par-l-epidemie-384130>
8. FMI. FMI. 2022 [cité 2 mars 2022]. Le FMI en un clin d'œil. Disponible sur: <https://www.imf.org/fr/About/Factsheets/IMF-at-a-Glance>
9. OMS. COVAX : collaboration en vue d'un accès mondial et équitable aux vaccins contre la COVID-19 [Internet]. 2022 [cité 2 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/initiatives/act-accelerator/covax>
10. Selassie KG et AA. IMF. 2021 [cité 2 mars 2022]. Afrique Subsaharienne : c'est maintenant qu'il faut agir. Disponible sur: <https://www.imf.org/fr/News/Articles/2021/06/28/blog-subsaharan-africa-we-need-to-act-now>
11. La Tribune [Internet]. 2022 [cité 2 mars 2022]. Afrique Subsaharienne : la croissance devrait s'accélérer légèrement pour ressortir à 3,6 %. Disponible sur: <https://afrique.latribune.fr/economie/conjoncture/2022-01-19/afrique-subsaharienne-la-croissance-devrait-s-accelerer-legerement-pour-ressortir-a-3-6-902264.html>
12. Hien H. La résilience des systèmes de santé : enjeux de la COVID-19 en Afrique Subsaharienne. Sante Publique (Bucur). 25 sept 2020;32(2):145-7.
13. Larousse É. Définitions : francophonie - Dictionnaire de français Larousse. In 2022 [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/francophonie/35065>
14. Liste des pays d'Afrique subsaharienne & Classements par potentiel [Internet]. Stileex.xyz. 2018 [cité 1 août 2021]. Disponible sur: <https://stileex.xyz/afrique-subsaharienne/>
15. Ministère de l'économie, des finances et de la relance. Perspectives démographiques en Afrique de l'Ouest - Côte d'Ivoire | Direction générale du Trésor [Internet]. 2019 [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.tresor.economie.gouv.fr/Pays/CI/perspectives-demographiques-en-afrique-de-l-ouest>

16. CEDEAO. A propos de la CEDEAO | Communauté Economique des Etats de l'Afrique de l'Ouest (CEDEAO) [Internet]. 2022 [cité 2 mars 2022]. Disponible sur: <https://ecowas.int/a-propos-de-la-cedeao/?lang=fr>
17. Universalis E. CEDEAO. In: Encyclopædia Universalis [Internet]. 2022 [cité 2 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/communaute-economique-des-etats-de-l-afrique-de-l-ouest/>
18. La Guinée et Kindia [Internet]. Guinée 44. [cité 2 mars 2022]. Disponible sur: <https://guinee44.org/la-guinee/>
19. Pays membres de l'UEOMA [Internet]. [cité 21 juill 2021]. Disponible sur: https://www.wto.org/french/tratop_f/tpr_f/s362-00_sum_f.pdf
20. UEMOA. Présentation de l'UEMOA | Union Economique et Monétaire Ouest Africaine [Internet]. 2022 [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.uemoa.int/fr/presentation-de-l-uemoa>
21. UEMOA. Traité modifié de l'Union Economique et Monétaire Ouest-Africaine (UEMOA). 2003.
22. Les organes de l'UEMOA | Union Economique et Monétaire Ouest Africaine [Internet]. [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.uemoa.int/fr/les-organes-de-luemoa>
23. Palgo DH. L'harmonisation du droit pharmaceutique en Afrique de l'Ouest: le cas de l'UEMOA [Thèse d'exercice]. Bourgogne Franche-Comté; 2018.
24. Laffiteau E, Edi SJ. Les pays de la CEMAC convergent-ils ? Stateco. 2014;(108):14.
25. Oceac | ACTIONS PRIORITAIRES DE SANTE PUBLIQUE [Internet]. [cité 21 juill 2021]. Disponible sur: <http://www.oceac.org/details.php?ref=slide&rubrq=23&id=632>
26. Afrique renouveau. Financement public de la santé en Afrique : 15 % d'un éléphant n'est pas 15 % d'un poulet. AfriqueRenouveau [Internet]. 31 oct 2020 [cité 28 mars 2022]; Disponible sur: <https://www.un.org/africarenewal/fr/magazine/octobre-2020/financement-public-de-la-sant%C3%A9-en-afrique-15-dun-%C3%A9l%C3%A9phant-nest-pas-15-dun>
27. Bat JP. Les systèmes de santé en Afrique de l'Ouest. Libération [Internet]. 2020 [cité 28 mars 2022]; Disponible sur: https://www.liberation.fr/debats/2020/03/25/les-systemes-de-sante-en-afrique-de-l-ouest_1815930/
28. OMS B régional de l'Afrique 2018. Etat de la santé dans la Région africaine de l'OMS [Internet]. Le Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique, République du Congo; 2018. 186 p. Disponible sur: <https://aho.afro.who.int>
29. OMS JBN. Politiques pharmaceutiques en Afrique. Powerpoint présenté à: Séminaire sur les politiques pharmaceutiques à l'attention des experts francophones; 2015; Genève.
30. OMS. Comment élaborer et mettre en œuvre une politique pharmaceutique nationale ? 2003;6(6).
31. De Solère M. Accessibilité aux médicaments en Afrique de l'ouest: problématique de la prise en charge des médicaments périmés dans le secteur pharmaceutique public. Étude de cas par PSF37 au Bénin [Thèse d'exercice]. [Rouen]: U.F.R de Médecine et de Pharmacie de Rouen; 2012.
32. OMS. World Health Organization - Regional Office for the Eastern Mediterranean. 2022 [cité 6 avr 2022]. WHO EMRO | Accès | Politiques en matière de médicaments essentiels et de produits pharmaceutiques. Disponible sur: <http://www.emro.who.int/fr/essential-medicines/strategy-access/>
33. OMS. L'OMS lance une version numérique de sa Liste modèle des médicaments essentiels [Internet]. 2022 [cité 13 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/27-02-2020-who-launch-e-eml>

34. Borreau C. L'accès aux médicaments essentiels: une composante incontournable dans les politiques sanitaires des pays d'Afrique francophone: exemple du « "projet d'appui à la santé du nord" » au Cameroun [Thèse d'exercice]. [Grenoble]: Joseph Fourier; 1998.
35. Ridde V, Ouattara F. Des idées reçues en santé mondiale [Internet]. Presses de l'Université de Montréal; 2015 [cité 20 avr 2022]. Disponible sur: <http://books.openedition.org/pum/3607>
36. Niaufre C, Institut Français des Relations Internationales. Le trafic de faux médicaments en Afrique de l'Ouest: filières d'approvisionnement et réseaux de distribution (Nigeria, Bénin, Togo, Ghana) [Internet]. IFRI. Bruxelles; 2014. (Programme Afrique subsaharienne). Disponible sur: <https://www.ifri.org>
37. Agence Française de Développement. Production et accessibilité des médicaments en Afrique: le secteur privé en principe actif. 2019 [cité 28 mars 2022]; Disponible sur: <https://www.afd.fr/fr/actualites/production-et-accessibilite-des-medicaments-en-afrique-le-secteur-prive-en-principe-actif>
38. Proparco GAF de D. Le médicament en Afrique : Répondre aux enjeux d'accessibilité et de qualité. Proparco. 2017;(18).
39. Tanani M. Nécessaire accompagnement du secteur pharmaceutique en Afrique. ID4D [Internet]. 2021 [cité 13 avr 2022]; Disponible sur: <https://ideas4development.org/accompagnement-secteur-pharmaceutique-afrique/>
40. Baxerres C. Pourquoi un marché informel du médicament dans les pays francophones d'Afrique ? Polit Afr. 2011;123(3):117.
41. Baxerres C. Faux médicaments, de quoi parle-t-on ? Contrefaçons, marché informel, qualité des médicaments... Réflexions à partir d'une étude anthropologique conduite au Bénin. Bull Société Pathol Exot. mai 2014;107(2):121-6.
42. Delouche-Bertolasi C. De vrais morts pour de faux médicaments. Libération [Internet]. 2019 [cité 4 mai 2022]; Disponible sur: https://www.liberation.fr/planete/2019/03/03/de-vrais-morts-pour-de-faux-medicaments_1712804/
43. OMS. Dans les pays en développement, 1 médicament sur 10 est de qualité inférieure ou falsifié [Internet]. 2017 [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/28-11-2017-1-in-10-medical-products-in-developing-countries-is-substandard-or-falsified>
44. Duteil Q. Contrefaçon et falsification des médicaments dans le monde: état des lieux et moyens d'action [Thèse d'exercice]. [Rouen]: U.F.R de Médecine et de Pharmacie de Rouen; 2016.
45. OMS. Produits médicaux contrefaits. Conseil Exécutif; 2008. Report No.: EB124/14.
46. OMS. Dispositif des États membres de l'OMS concernant les produits médicaux de qualité inférieure et falsifiés. Genève: OMS; 2019. Report No.: WHO/MVP/EMP/SAV/2019.04.
47. LEEM. LEEM : Les entreprises du médicaments. 2020 [cité 20 avr 2022]. La falsification de médicaments. Disponible sur: <https://www.leem.org/la-falsification-de-medicaments>
48. France culture. Faux médicaments : la plaie de l'Afrique. France culture [Internet]. 2020 [cité 4 mai 2022]; Disponible sur: <https://www.franceculture.fr/emissions/grand-reportage/faux-medicaments-la-plaie-de-l-afrique>
49. Covid- 19 : des centaines d'Ougandais ont reçu des injections de faux vaccins [Internet]. TF1 info. 2021 [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.tf1info.fr/international/covid-19-des-centaines-d-ougandais-ont-recu-des-injections-de-faux-vaccins-2192150.html>

50. AfricaNews. Nigéria : alerte aux faux vaccins contre la Covid-19. Africanews [Internet]. 15 janv 2021 [cité 4 mai 2022]; Disponible sur: <https://fr.africanews.com/2021/01/15/nigeria-alerte-aux-faux-vaccins-contre-la-covid-19/>
51. Secrétariat général du Gouvernement du Bénin [Internet]. [cité 21 juill 2021]. Décret N° 1997-632 du 31 décembre 1997. Disponible sur: <https://sgg.gouv.bj/doc/decret-1997-632/>
52. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 21 juill 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867/
53. UEMOA. Règlement N°04/2020/CM/UEMOA relatif aux procédures d'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain dans les Etats Membres de l'UEMOA. 2020.
54. UEMOA. Règlement N° 06/2010/ CM/ UEMOA relatif aux procédures d'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain dans les Etats Membre de l'UEMOA. 2011.
55. Pascal AAF. Etude descriptive de l'harmonisation des réglementations pharmaceutiques en Afrique: le cas de l'Union Economique et Monétaire Ouest Africaine (UEMOA) [Thèse d'exercice]. [Côte d'Ivoire]: Côte d'Ivoire; 2015.
56. UEMOA. Règlement N°02/2005/CM/UEMOA relatif à l'harmonisation de la réglementation pharmaceutique dans les Etats Membre de l'UEMOA. 2005.
57. Oceac | Le processus d'harmonisation à ce jour [Internet]. [cité 21 juill 2021]. Disponible sur: <http://www.oceac.org/details.php?ref=slide&rubrq=34&id=90>
58. UEMOA. Recommandation N° 01/2000/CM/UEMOA Relative à la mise en œuvre, dans l'union,d'actions communes en matière de santé. 2000.
59. IFPMA. IFPMA. [cité 28 juin 2022]. The ARN: Le réseau africain de réglementation pharmaceutique. Disponible sur: <https://www.ifpma.org/subtopics/le-reseau-africain-de-reglementation-pharmaceutique-arn/>
60. Directive 2001/83/CE [Internet]. [cité 21 juill 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=en>
61. Article L5121-8 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 21 juill 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025104474/
62. Article R5121-36 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 21 juill 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000026596672/
63. Article L5121-20 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 21 juill 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041397510/
64. Article R5121-21 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 21 juill 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025788171/
65. Article R5121-25 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 21 juill 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000026903038/
66. Cours de Mme Baumevieille - Master SJEMPS. 2021.
67. ICH Official web site: ICH [Internet]. [cité 21 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/ctd>
68. Tietje C, Brouder A, éditeurs. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. In: Handbook of Transnational Economic Governance Regimes [Internet]. Brill | Nijhoff; 2010 [cité 18 oct 2022]. p. 1041-53. Disponible sur: https://brill.com/view/book/edcoll/9789004181564/Bej.9789004163300.i-1081_085.xml
69. ANSM. Soumission électronique des demandes AMM [Internet]. 2018 [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:myPJnU-XUaMJ:https://archiveansm.integra.fr/afssaps/content/download/141205/1869249/versio>

n/1/file/Soumission-Electronique-
demandes%2BAMM_mars2018.pdf&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=fr&client=safari

70. Feroyard A. Constitution d'un dossier d'Autorisation de Mise sur le Marche d'un médicament à usage humain et ses différentes procédures d'enregistrement en Europe [Thèse d'exercice]. [Rouen]: U.F.R de Médecine et de Pharmacie de Rouen; 2014.
71. Règlement n°726/2004/CE [Internet]. [cité 21 juill 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0726&from=FR>
72. Article R5121-35 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000026596682
73. Règlement 1234/2008/CE [Internet]. [cité 21 juill 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008R1234&from=FR>
74. Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures. :79.
75. Article R5121-37 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 21 juill 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000018776321/
76. Article R5121-46 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 21 juill 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025788087/
77. Article R5121-41 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 21 juill 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025788129/
78. Sandres J. Les exportations de médicaments dans les pays émergents: complexité réglementaire de l'enregistrement et du cycle de vie [Thèse d'exercice]. [Bordeaux]: Bordeaux; 2018.
79. Code de la Santé Publique. Article L5124-11 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025104488/
80. OMS. Le système OMS de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international [Internet]. 1985 [cité 23 avr 2023]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/62354/WHO_CONRAD_WP_2.6_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y
81. Les freins à la production locale et à l'accès aux traitements en Afrique – Secteur privé & Développement [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://blog.secteur-prive-developpement.fr/2018/03/26/les-freins-a-la-production-locale-et-a-lacces-aux-traitements-en-afrique/>
82. OMS. WHO - Prequalification of Medical Products (IVDs, Medicines, Vaccines and Immunization Devices, Vector Control). 2019 [cité 9 juin 2022]. Welcome to Medicines Prequalification. Disponible sur: <https://extranet.who.int/pqweb/medicines>
83. Ortega Diego. Préqualification des Médicaments OMS. Powerpoint présenté à: Équipe de Préqualification (PQT); 2014; Genève.
84. OMS. WHO - Prequalification of Medical Products (IVDs, Medicines, Vaccines and Immunization Devices, Vector Control). 2016 [cité 9 juin 2022]. FPPs & APIs Eligible for Prequalification. Disponible sur: <https://extranet.who.int/pqweb/medicines/products-eligible-prequalification>
85. OMS. Évaluation et désignation publique des autorités de réglementation en tant qu'autorités reconnues par l'OMS Document d'orientation. 2021.

86. OMS. WHO - Prequalification of Medical Products (IVDs, Medicines, Vaccines and Immunization Devices, Vector Control). 2016 [cité 9 juin 2022]. Prequalification Procedures and Fees: FPPs, APIs & QCLs. Disponible sur: <https://extranet.who.int/pqweb/medicines/prequalification-procedures-and-fees>
87. OMS. WHO - Prequalification of Medical Products (IVDs, Medicines, Vaccines and Immunization Devices, Vector Control). 2015 [cité 9 juin 2022]. Accelerated registration of prequalified FPPs. Disponible sur: <https://extranet.who.int/pqweb/medicines/collaborative-registration-faster-registration>
88. OMS. Liste des médicaments enregistrés selon la procédure d'enregistrement accéléré des produits finis préqualifiés pour la zone UEMOA [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.who.int>
89. OMS. WHO - Prequalification of Medical Products (IVDs, Medicines, Vaccines and Immunization Devices, Vector Control). 2016 [cité 9 juin 2022]. Accelerated registration of FPPs approved by SRAs. Disponible sur: <https://extranet.who.int/pqweb/medicines/faster-registration-fpps-approved-sras>
90. UEMOA. Les annexes du règlement relatif aux procédures d'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain dans les États Membres de l'UEMOA. 2020.
91. UEMOA, OOAS C. Enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain au sein de la Communauté Economique Des états de l'Afrique de l'Ouest. 2018.
92. Document Interne à un Laboratoire Pharmaceutique. 2023.
93. Code de la Santé Publique. Article 344 undecies A - Code général des impôts, annexe 3 - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000027011785/2013-09-16
94. EMA. Fees payable to the European Medicines Agency [Internet]. sept 17, 2018. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/fees-payable-european-medicines-agency>
95. Eudra GMP - Public Layout [Internet]. [cité 21 juill 2021]. Disponible sur: http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/displayWelcome.do;jsessionid=x5zKlmfzMozFiEKAP36Wbr-kN_Rks3roVU7TihUN4MDEmix1xVW!-2085029426
96. M4_R4_Guideline.pdf [Internet]. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: https://database.ich.org/sites/default/files/M4_R4_Guideline.pdf
97. Commission Européenne - Volume 2B Notice to Applicants Medicinal products .pdf [Internet]. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/ctd_05-2008_en.pdf
98. Cours Doriane Dary - Master SJEMPS. 2021.
99. EMA. European Medicines Agency. 2019 [cité 1 nov 2022]. The evaluation of medicines, step-by-step. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/evaluation-medicines-step-step>
100. Heads of Medicines Agencies: MRP/RUP [Internet]. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/procedural-guidance/application-for-ma/mrp/rup.html>
101. Heads of Medicines Agencies: DCP [Internet]. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/procedural-guidance/application-for-ma/dcp.html>
102. OMS. List of Stringent Regulatory Authorities [Internet]. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/initiatives/who-listed-authority-reg-authorities/SRAs>

103. Commission Européenne. Volume 2B Notice to Applicants Medicinal products for human use Common Technical Document (CTD).

Annexes

Annexe 1. Liste non exhaustive des organismes impliqués dans la lutte contre les faux médicaments en Afrique (36).....	98
Annexe 2. Organisation du format <i>Common Technical Document</i> en Union Européenne (96,97)	99
Annexe 3. <i>Timeline</i> de la Procédure Centralisée	100
Annexe 4. <i>Timeline</i> de la Procédure de Reconnaissance Mutuelle	101
Annexe 5. <i>Timeline</i> de la Procédure Décentralisée.....	102
Annexe 6. Schéma représentatif de la procédure de préqualification pour les principes actifs et les produits finis (86)	103
Annexe 7. Liste des autorités de réglementation rigoureuse selon l'Organisation Mondiale de la Santé (102)	104
Annexe 8. Frais applicables pour la préqualification de l'Organisation Mondiale de la Santé (86)	105
Annexe 9. Organisation du format <i>Common Technical Document</i> en Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine (90).....	106
Annexe 10. Schéma représentatif de la procédure de demande d'homologation en Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine (90).....	107
Annexe 11. Contenu du dossier technique des variations mineures en Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine (90).....	108
Annexe 12. Contenu du dossier technique des variations majeures en Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine (90).....	110
Annexe 13. Tableau comparatif des Modules 1 Europe et Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine (90,103).....	114
Annexe 14. Lettre de demande type (exemple du Togo) (92).....	116
Annexe 15. Formulaire de demande (exemple du Congo) (92)	117
Annexe 16. Formulaire de demande (exemple du Niger) (92)	119
Annexe 17. Exemple d'une attestation de Prix Grossiste Hors Taxe (92).....	120

Annexe 1. Liste non exhaustive des organismes impliqués dans la lutte contre les faux médicaments en Afrique (36)

Organisations internationales

- Institute of Research against Counterfeit medicines (IRACM)
- Interpol Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (UNODC)
- Organisation mondiale de la santé (OMS)
- Organisation Mondiale des Douanes (OMD)
- United Nations Interregional Crime and Justice Research Institute (UNICRI)

Organismes africains

- Association Africaine des Centrales d'Achat de Médicaments (ACAME)
- Communauté économique des États de l'Afrique de l'Ouest (CEDEAO)
- Food and Drugs Authority (FDA, Ghana)
- Nigerian National Agency for Food and Drug Administration and Control (NAFDAC, Nigeria)
- Organisation Ouest-Africaine de la Santé (OOAS)

Annexe 2. Organisation du format *Common Technical Document* en Union Européenne (96,97)

Modules 1 à 5	
Module 1 : Informations administratives et informations de prescription	
1.0	Lettre de motivation
1.1	Table des matières du CTD
1.2	Formulaire de candidature
1.3	Informations du produit
1.4	Expert
1.5	Exigences spécifiques
1.6	Évaluation des risques environnementaux
1.7	Informations relatives sur l'exclusivité commerciale du médicament orphelin
1.8	Informations relatives à la Pharmacovigilance
1.9	Informations relatives aux essais cliniques
1.10	Informations relatives à la pédiatrie
	Réponses aux questions
	Données additionnelles
Module 2 : Résumés du Document Technique Commun (CTD)	
2.1	CTD Table des matières (Modules 2 à 5)
2.2	CTD Introduction
2.3	Résumé global de la Qualité (module 3)
2.4	Aperçu non clinique
2.5	Aperçu clinique
2.6	Résumés des études non-cliniques rédigés et présentés sous forme de tableau
2.7	Résumé clinique
Module 3 : Qualité	
3.1	Table des Matières du Module 3
3.2	Corps des données
3.3	Références bibliographiques
Module 4 : Rapports d'études non cliniques	
4.1	Table des matières du module 4
4.2	Rapports d'études
4.3	Références bibliographiques
Module 5 : Rapports d'études cliniques	
5.1	Table des matières du module 5
5.2	Tableau de toutes les études cliniques
5.3	Rapports d'études cliniques
5.4	Références bibliographiques

Annexe 3. Timeline de la Procédure Centralisée

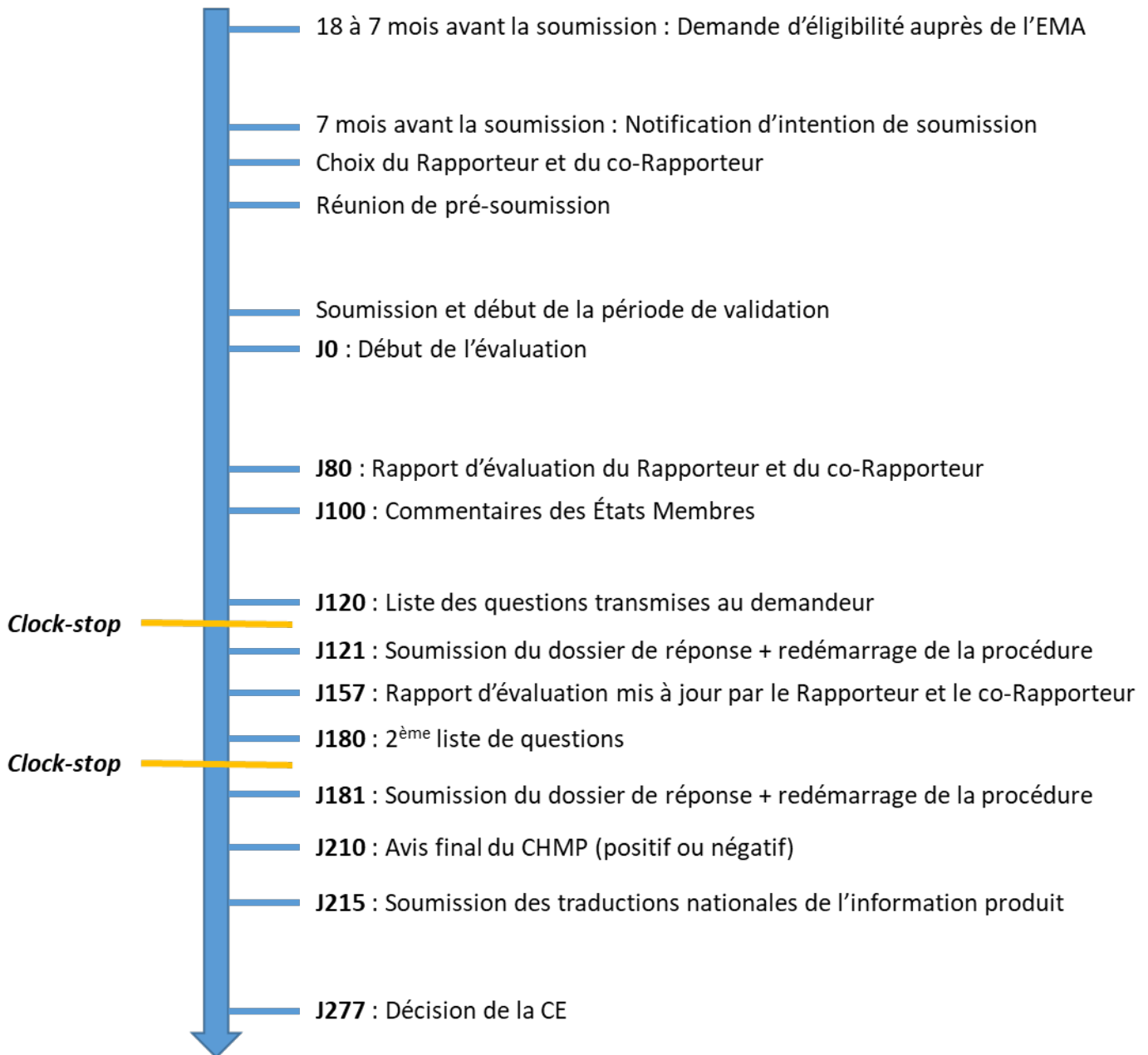


Figure 6 : Calendrier schématique de la Procédure Centralisée (*Centralized Procedure*) (71,98,99)

Annexe 4. *Timeline* de la Procédure de Reconnaissance Mutuelle

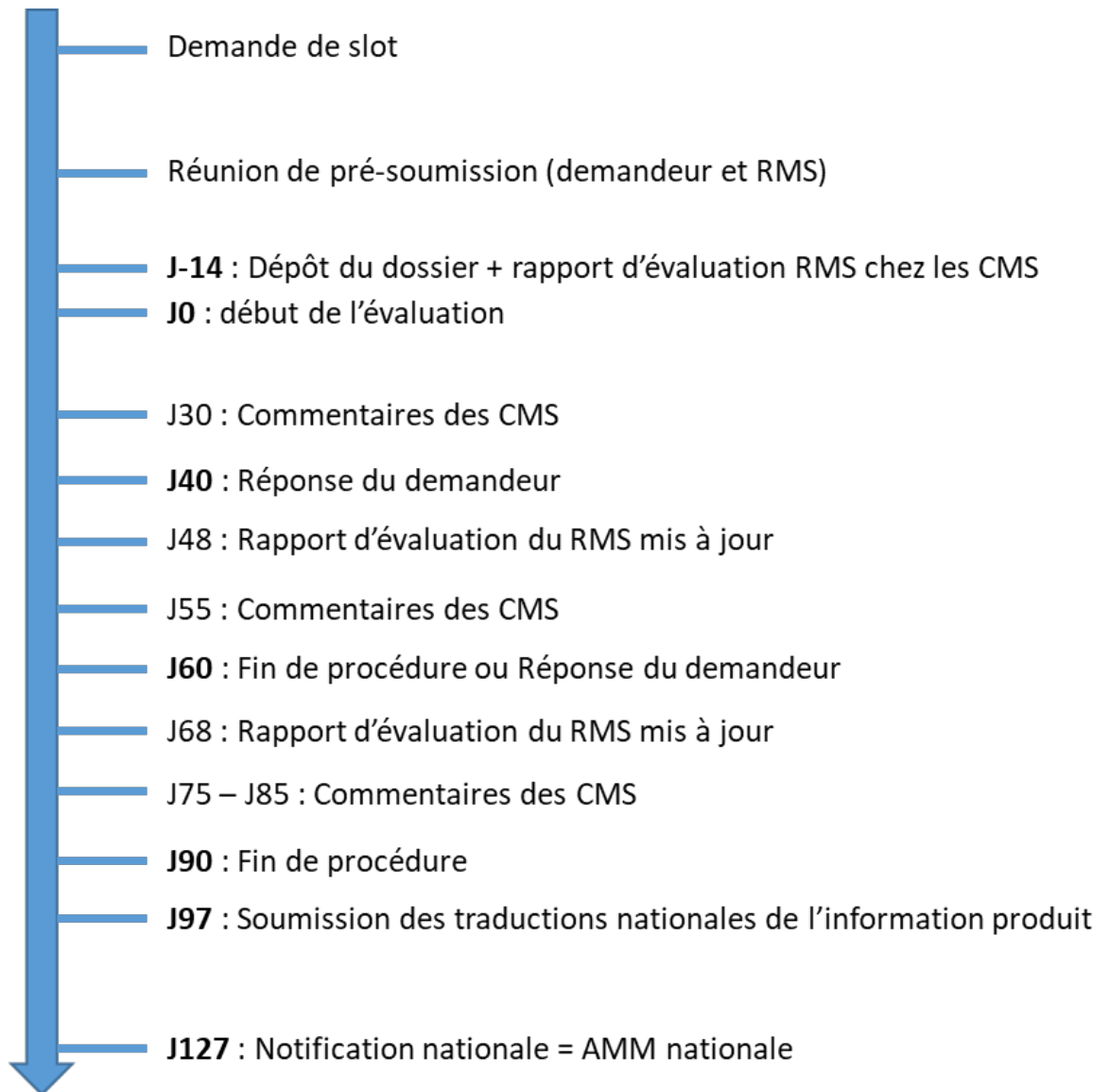


Figure 7 : Calendrier schématique de la Procédure de Reconnaissance Mutuelle (*Mutual Recognition Procedure*) (60,98,100)

Annexe 5. Timeline de la Procédure Décentralisée

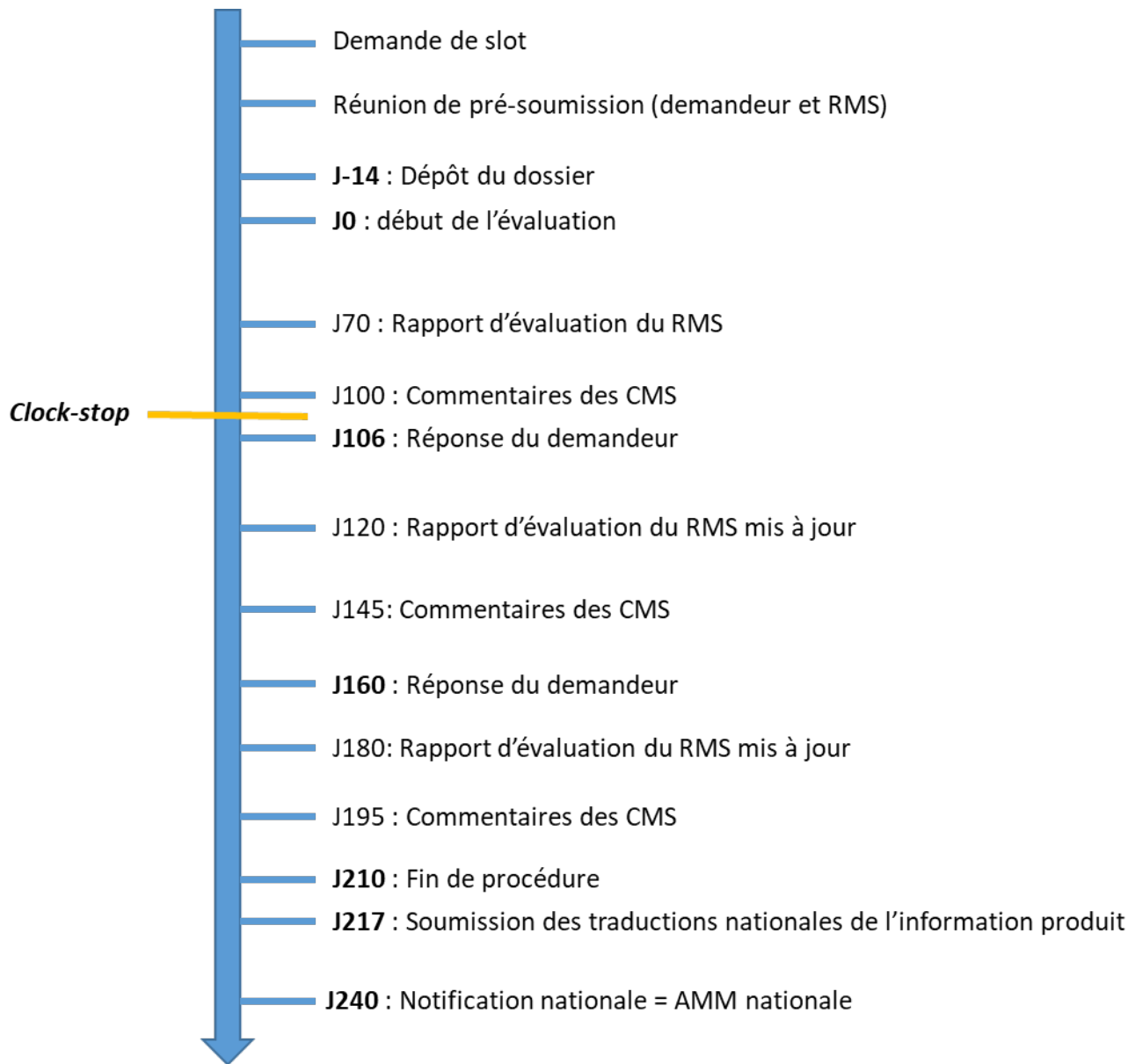
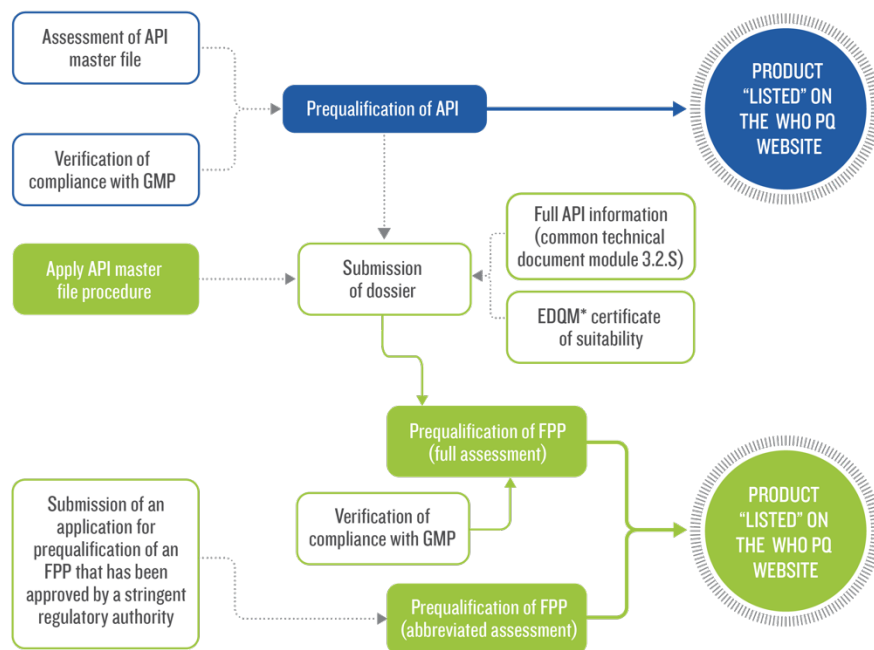


Figure 8 : Calendrier schématique de la Procédure Décentralisée (*Decentralised Procedure*) (60,98,101)

Annexe 6. Schéma représentatif de la procédure de préqualification pour les principes actifs et les produits finis (86)



Prequalification procedure for FPPs and APIs eligible for prequalification

*EDQM: European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare

WHO Prequalification: medicines

Annexe 7. Liste des autorités de réglementation rigoureuse selon l'Organisation Mondiale de la Santé (102)

Autorités de réglementation rigoureuse		
Australie	Autriche	Belgique
Bulgarie	Canada	Chypre
République tchèque	Danemark	Estonie
Finlande	France	Allemagne
Grèce	Hongrie	Islande
Irlande	Italie	Japon
Lettonie	Liechtenstein	Lituanie
Luxembourg	Malte	Pays-Bas
Norvège	Pologne	Portugal
Roumanie	Slovaquie	Slovénie
Espagne	Suède	Suisse
Royaume-Uni	États-Unis d'Amérique	

Annexe 8. Frais applicables pour la préqualification de l'Organisation Mondiale de la Santé (86)

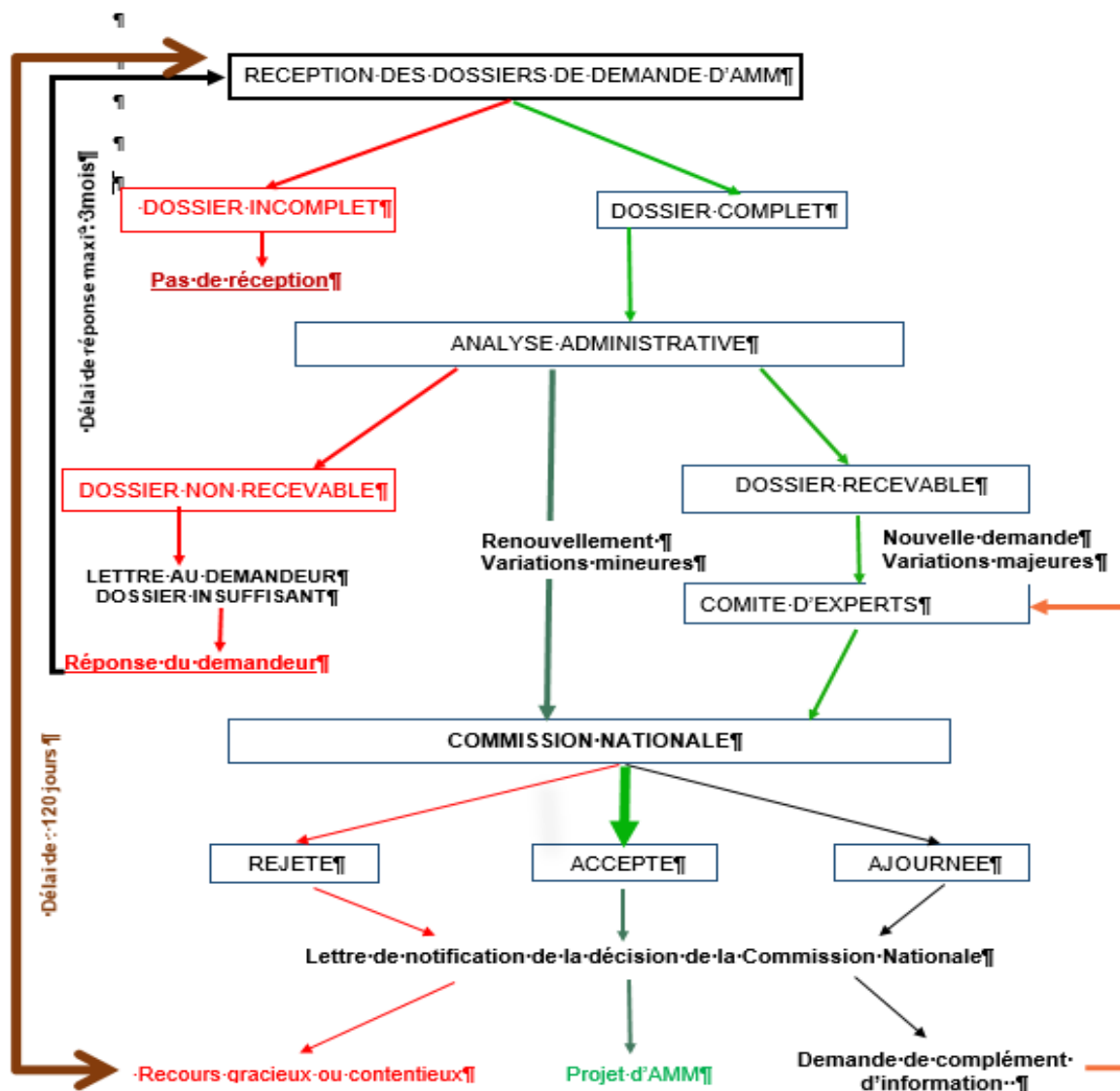
	Frais d'inscription uniques par produit	Frais annuels par produit	Changements post-pré qualification
	Frais de demande en US\$ (€)	US\$ (€)	Variation majeure US\$ (€)
Évaluation complète du produit fini	25,000 (23296 €)	20,000 (18636 €)	3000 (2795 €)
Évaluation abrégée du produit fini	6000 (5591 €)	5000 (4659 €)	N/A
Évaluation complète du principe actif	20,000 (18636 €)	8000 (7455 €)	N/A
Évaluation abrégée du principe actif	10,000 (9318 €)	4000 (3727 €)	N/A
API Master File (APIMF)*	N/A	N/A	3000 (2795 €)

* Les frais de modification post-pré qualification d'un APIMF s'appliquent à un APIMF utilisé soit dans la procédure de préqualification d'un PA, soit dans la procédure de préqualification d'un PF.

Annexe 9. Organisation du format *Common Technical Document* en Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine (90)

Modules 1 à 5	
Module 1 : Informations administratives et informations sur le produit	
1.0	Table des matières (Modules 1 à 5)
1.1	Correspondance
1.2	Informations administratives
1.3	Informations sur le produit
1.4	Exigences régionales
1.5	Informations sur les essais cliniques
1. A	Annexe
Module 2 : Résumés du Document Technique Commun (CTD)	
2.1	CTD Table des matières (Modules 2 à 5)
2.2	CTD Introduction
2.3	Résumé global de la Qualité
2.4	Aperçu non clinique
2.5	Aperçu clinique
2.6	Résumés des études non-cliniques rédigés et présentés sous forme de tableau Résumé
2.7	clinique
Module 3 : Qualité	
3.1	Table des Matières du Module 3
3.2	Corps des données
3.3	Références bibliographiques
Module 4 : Rapports d'études non cliniques	
4.1	Table des matières du module 4
4.2	Rapports d'études
4.3	Références bibliographiques
Module 5 : Rapports d'études cliniques	
5.1	Table des matières du module 5
5.2	Tableau de toutes les études cliniques
5.3	Rapports d'études cliniques
5.4	Références bibliographiques

Annexe 10. Schéma représentatif de la procédure de demande d'homologation en Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine (90)



Annexe 11. Contenu du dossier technique des variations mineures en Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine (90)

Type de variations	N°	Nature de la variation	Dossier ou pièces exigé(e)s
Variations mineures	1	Changement du nom et/ou de l'adresse du fabricant d'une substance active pour laquelle on ne dispose pas de certificat de conformité à la pharmacopée sans changement de site de fabrication	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lettre de demande 2. Échantillon et/ou maquette 3. Récépissé de paiement
	2	Changement du nom et/ou de l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou Transfert d'AMM	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lettre de demande 2. Échantillon et/ou maquette 3. Récépissé de paiement
	3	Changement du nom du médicament	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lettre de demande 2. Échantillon et/ou maquette 3. Récépissé de paiement
	4	Changement de la dénomination commune internationale de la substance active	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lettre de demande 2. Échantillon et/ou maquette 3. Récépissé de paiement
	5	Changement du nom et/ou de l'adresse du fabricant du produit fini sans changement de site de fabrication	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lettre de demande 2. Échantillon et/ou maquette 3. Récépissé de paiement
	6	Changement du code ATC	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lettre de demande 2. Échantillon et/ou maquette

		3. Récépissé de paiement
7	Suppression d'un site de fabrication (y compris site de fabrication d'une substance active, d'une substance intermédiaire ou d'un produit fini, site de conditionnement, site du fabricant responsable de la libération des lots, site où est effectué le contrôle des lots)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lettre de demande 2. Échantillon et/ou maquette 3. Récépissé de paiement
8	Diminution du prix	Lettre de demande
9	Changement de la raison sociale	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lettre de demande 2. Échantillon et/ou maquette 3. Récépissé de paiement
10	Changement du conditionnement secondaire ou du packaging	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lettre de demande 2. Échantillon et/ou maquette 3. Récépissé de paiement
11	Ajout d'un matériel d'utilisation	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lettre de demande 2. Échantillon et/ou maquette 3. Récépissé de paiement
12	Les modifications du format (présentation générale / reformulation) du RCP et de la notice	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lettre de demande 2. Maquette 3. Récépissé de paiement 4. Tableau comparatif de l'ancienne et de la nouvelle version

Annexe 12. Contenu du dossier technique des variations majeures en Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine (90)

Type de variations	N°	Nature de la variation	Dossier ou pièces exigé(e)s
Variations majeures	13	Remplacement ou ajout d'un site de fabrication pour une partie ou la totalité du procédé de fabrication du produit fini avec changement d'adresse	1. Lettre de demande 2. Échantillons 3. Récépissé de paiement
	14	Changement des modalités de libération des lots et/ou des essais de contrôle de qualité du produit fini	4. Module 1 5. Dossier présentant la variation et les pièces justificatives de la variation
	15	Changement du procédé de fabrication de la substance active sans changement des propriétés de la substance active	
	16	Changement de la taille du lot de la substance active ou de la substance intermédiaire	
	17	Resserrement des limites des spécifications, ajout d'un nouveau paramètre d'essai aux spécifications d'une substance active ou d'une matière première/d'une substance intermédiaire/d'un réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active	
	18	Changement apporté à une méthode d'essai approuvée, autres changements apportés à une méthode d'essai, dont remplacement ou ajout d'une méthode d'essai d'une substance active ou d'une matière première/d'une substance intermédiaire/d'un réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active	
	19	Changement d'un site d'un fabricant approuvé, de la substance active ou de la matière première/de la substance intermédiaire/du réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance	

active, pour lequel on ne dispose pas de certificat de conformité à la pharmacopée

20 Ajout d'un nouveau fabricant de la substance active ou de la matière première/de la substance intermédiaire/du réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active, pour lequel on ne dispose pas de certificat de conformité à la pharmacopée

21 Changement de la période de contrôle de la substance active, des conditions de stockage de la substance active

22 Remplacement d'un excipient par un excipient comparable

23 Resserrement des limites des spécifications, ajout d'un nouveau paramètre d'essai de spécification d'un excipient

24 Changement mineur apporté à une méthode d'essai approuvée, changement mineur apporté à une méthode d'essai approuvée pour un excipient biologique, remplacement d'une méthode d'essai approuvée par une nouvelle méthode d'essai d'un excipient

25 Présentation d'un certificat de conformité à la nouvelle pharmacopée ou à une pharmacopée actualisée pour un excipient

26 Présentation d'un nouveau certificat de conformité à une nouvelle pharmacopée ou à une pharmacopée actualisée pour une substance active ou une matière première/une substance intermédiaire/un réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active

- 27 Changement de la synthèse ou de l'extraction d'un excipient ne figurant pas dans la pharmacopée et décrit dans le dossier
-
- 28 Changement des méthodes d'essai ou des caractéristiques en vue de se conformer à la pharmacopée
-
- 29 Resserrement des limites des spécifications, ajout d'un nouveau paramètre d'essai du conditionnement primaire du produit fini.
-
- 30 Changement apporté à une méthode d'essai approuvée, autres changements apportés à une méthode d'essai, ou ajout d'une méthode d'essai du conditionnement primaire du produit fini
-
- 31 Changement apporté dans un élément du matériau de conditionnement (primaire) qui n'est pas en contact avec la formulation du produit fini. Par exemple couleur du bouchon amovible, anneaux de code couleur sur les ampoules, protecteur d'aiguille (utilisation d'un plastique différent)
-
- 32 Changement de la composition qualitative et/ou quantitative du matériau de conditionnement primaire
-
- 33 Changement des contrôles en cours de fabrication ou des limites appliquées durant la fabrication du produit
-
- 34 Changement de la taille du lot de produit fini
-
- 35 Des modifications relatives au principe actif
-
- 36 Des changements dans le procédé de fabricant du principe actif (changement de la voie de synthèse, changement d'un produit intermédiaire de synthèse)

37	Des changements dans la composition du produit fini	
38	Des changements de conditionnement primaire	
39	Augmentation du prix	
40	Ajout d'une nouvelle indication	
41	Changement de la durée de conservation	
42	Les modifications significatives du RCP et de la notice en particulier de nouveaux résultats au niveau clinique, pré clinique, de qualité ou de pharmacovigilance (modification sur les indications, posologies, contre-indications)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lettre de demande 2. Maquettes 3. Récépissé de paiement 4. Module 1 5. Dossier présentant la variation et les pièces justificatives de la variation 6. Tableau comparatif de la nouvelle et de l'ancienne version

Annexe 13. Tableau comparatif des Modules 1 Europe et Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine (90,103)

UEMOA (Annexes au règlement n° 04/2020/ CM/UEMOA)	UE (NTA, Vol 2B, Edition 2006)
1.0 Table des matières (Modules 1 à 5)	1.0 Cover Letter (lettre de demande)
1.1 Correspondance	1.1 Comprehensive table of content (table des matières)
1.1.1 Lettre de demande	1.2 Application Form (formulaire de demande)
1.1.2 Copie des anciennes notifications	1.3 Product Information (informations produit)
1.1.3 Informations sollicitées par l'autorité de réglementation	1.3.1 Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet (Résumé des Caractéristiques Produit, étiquetage, notice)
1.1.4 Informations relatives aux rencontres entre le demandeur d'AMM et l'autorité de réglementation	1.3.2 Mock-up (maquette)
1.1.5 Demande de documents relatifs aux appels/recours	1.3.3 Specimen (échantillon)
1.1.6 Note générale à l'Évaluateur	1.3.4 Consultation with Target Patient Groups (consultation avec les groupes de patients ciblés)
1.2 Informations administratives	1.3.5 Product Information already approved in the Member States (informations sur le produit déjà approuvées dans les EM)
1.2.1 Formulaire de demande/soumissions	1.3.6 Braille
1.2.2 Formulaire de paiement de frais d'homologation	1.4 Information about the Experts (informations relatives aux experts)
1.2.3 Formulaire de certification et d'attestation	1.4.1 Quality (qualité)
1.2.4 Conformité et Informations sur le site	1.4.2 Non-clinical (non clinique)
1.2.4.1 Bonnes pratiques de fabrication	1.4.3 Clinical (clinique)
1.2.4.2 Autres documents de conformité et d'informations sur le site	1.5 Specific Requirements for different types of applications (exigences spécifiques selon le type de demande)
1.2.5 Autorisation relative au partage d'informations	1.5.1 Information for bibliographical applications (informations pour les demandes type bibliographiques)
1.2.6 Statut réglementaire au plan régional et international	1.5.2 Information for Generic, "Hybrid" or Bio-similar Applications (information pour les demandes type Générique, Hybride ou bio-similaire)
1.2.7 Informations post-autorisation	1.5.3 (Extended) Data/Market Exclusivity (exclusivité des données/du marché)
1.2.8 Autres informations administratives	1.5.4 Exceptional Circumstances (circonstances exceptionnelles)
1.3 Informations sur le produit	1.5.5 Conditional Marketing Authorization (AMM conditionnelle)
1.3.1 Résumé des caractéristiques du produit (informations prescrites)	1.6 Environmental risk assessment (évaluation des risques environnementaux)
1.3.2 Notice à l'intention du patient	1.6.1 Non-GMO
1.3.3 Étiquettes des conditionnements	1.6.2 GMO
1.3.4 Étiquetage étranger	1.7 Information relating to Orphan Market Exclusivity (information sur l'exclusivité du marché orphelin)
1.3.5 Étiquetage des produits de référence	

	1.7.1 Similarity (similarité) 1.7.2 Market Exclusivity (exclusivité commerciale)
1.4 Exigences régionales	
1.4.1 Informations sur l'étude de bioéquivalence	1.8 Information relating to Pharmacovigilance (informations de pharmacovigilance)
1.5 Informations sur les essais cliniques	1.8.1 Pharmacovigilance System (système de pharmacovigilance)
1.A Annexe	1.8.2 Risk-management System (système de gestion des risques)
Module 1.A.1 Documents électroniques,	1.9 Information relating to Clinical Trials (informations relatives aux études cliniques)
	1.10 Information relating to Pediatrics (informations relatives à la pédiatrie)
	Responses to Questions (réponses aux questions)
	Additional Data (données additionnelles)

Annexe 14. Lettre de demande type (exemple du Togo) (92)

Ministère de la Santé Publique
Direction de la Pharmacie et du Médicament
Lomé
TOGO

Le 20 juillet 2021

Objet : Demande d'Autorisation de mise sur le marché

Monsieur le Ministre,

Nous avons l'honneur de solliciter une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché pour la spécialité :

Nom de la spécialité

Dont le principe actif est :
Dosage :
Forme :
Présentation :

Nom du laboratoire demandeur :
Nom du fabricant :

A l'appui de notre demande nous joignons :

- Une attestation de prix PGHT
- Un dossier technique complet (Modules 2 à 5) ou abrégé (Modules 2 et 3)
- 25 échantillons accompagnés de leur certificat d'analyse
- Les échantillons de Principe(s) Actif(s)

Informations sur le demandeur :

- Nom et adresse :
- Certificat des Bonnes Pratiques de Fabrication
- Autorisation d'ouverture
- Licence d'exploitation des produits (si applicable)
- Un CPP ou autorisation d'exportation

Information sur le fabricant :

- Nom et adresse d(u)es site(s) de fabrication :
- Autorisation(s) d'ouverture(s)
- Certificat(s) BPF
- Engagement de la personne qualifiée du site de libération du lot sur le respect des BPF

Information sur la commercialisation du produit :

- Liste des pays de la zone UEMOA pour lesquels le médicament a obtenu une AMM
- Attestation de prix public et de PGHT dans le pays d'origine (notifiée par les autorités compétentes)

En vous remerciant pour votre attention, nous vous prions de croire, Monsieur Le Ministre, en l'assurance de notre haute considération.

Pharmacien Responsable

Annexe 15. Formulaire de demande (exemple du Congo) (92)

MINISTRE DE LA SANTE, DE
LA POPULATION, DE LA PROMOTION
DE LA FEMME, ET DE L'INTEGRATION
DE LA FEMME AU DEVELOPPEMENT

DIRECTION GENERALE DES SOINS ET
SERVICE DE SANTE

DIRECTION DE LA PHARMACIE
ET DU MEDICAMENT

BP : 1635 BRAZZAVILLE
E-mail : epmcongo@gmail.com

REPUBLIQUE DU CONGO
Unité*Travail*Progrès

FORMULAIRE DE DEMANDE D'HOMOLOGATION DES MEDICAMENTS

Type de demande :

ENREGISTREMENT RENOUELEMENT VARIATION

(1) PRESENTATION DU LABORATOIRE

1° Le nom ou la raison sociale et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.....

2° Le nom et l'adresse du demandeur s'il est différent du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.....

3° Le nom et l'adresse du représentant (il n'y a pas forcément de représentant, préciser (le cas échéant).....

4° Le nom et l'adresse du ou des fabricants intervenant dans le processus de fabrication du principe actif.....

.....
.....

5° Le nom et l'adresse du ou des fabricants intervenant dans le processus de fabrication du médicament avec indication des étapes auxquelles ils interviennent.....

6° Le site de conditionnement.....

7° Le site de libération des lots.....

8° Le lieu de stockage du produit fini : dans le pays d'origine ou dans le pays de la CEMAC.....

9° Le nom et l'adresse de l'exportateur du pays d'origine.....

(2) RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1° Dénomination de la spécialité.....

2° Forme pharmaceutique.....

3° Présentation.....

4° Composition qualitative et quantitative en principes actifs et en constituants de l'excipient dont la connaissance est nécessaire à une bonne administration du médicament, en utilisant les dénominations communes internationales lorsqu'elles existent ou, à défaut, les dénominations d'une pharmacopée dont les références seront précisées.....

5° Nature du réceptif.....

- 17° Interactions médicamenteuses et autres.....
- 18° Posologie et mode d'administration.....
- 19° Surdosage : symptômes, conduite d'urgence, antidotes.....
- 20° Précautions particulières d'élimination des produits non utilisés ou des déchets dérivés de ces produits, s'il y a lieu.....
- 21° Date d'établissement du résumé des caractéristiques du produit.....

(3) ENGAGEMENT SUR L'HONNEUR :

Nous nous engageons à :

- 1- Informer immédiatement le Ministre en charge de la santé de l'apparition des réactions secondaires nouvelles ou d'accidents liés à l'utilisation du produit après l'obtention de l'A.M.M. ;
- 2- Informer le Ministre en charge de la santé de toute modification ultérieure subie dans le pays de fabrication, dans un **déla**i maximum d'un mois suivant la date de cette modification ;
- 3- Retirer immédiatement du marché national et sous-régional la totalité des produits dont les AMM sont suspendues ou arrivées à expiration ;
- 4- Assumer l'entière responsabilité de tout incident pouvant survenir au niveau de la protection du brevet du produit concerné.

Date et signature du demandeur
(Préciser la qualité du signataire, qui doit être le pharmacien Responsable)

- 6° Conditions de délivrance au public.....
- 7° Durée de stabilité, si nécessaire après reconstitution du produit ou lorsque le récipient est ouvert pour la première fois.....
- 8° Précautions particulières de conservation.....
- 9° Incompatibilités majeures chimiques ou physiques.....
- 10° Propriétés pharmacologiques et, dans la mesure où ces renseignements sont utiles pour l'utilisation thérapeutique, éléments de pharmacocinétique.....
- 11° Indications thérapeutiques.....
- 12° Effets indésirables (fréquence et gravité).....
- 13° Mises en garde spéciales.....
- 14° Contre-indications.....
- 15° Précautions particulières d'emploi, notamment en cas de grossesse et allaitement, d'utilisation par des enfants ou des personnes âgées et dans des circonstances pathologiques particulières. S'il y a lieu, les précautions particulières qui doivent être prises par les personnes qui manipulent le médicament et qui l'administrent aux patients ainsi que les précautions qui doivent éventuellement être prises par et qui l'administrent aux patients ainsi que les précautions qui doivent éventuellement être prises par le patient.....
- 16° Effets sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.....

Annexe 16. Formulaire de demande (exemple du Niger) (92)

REPUBLIQUE DU NIGER
Fraternité- Travail- Progrès



FORMULAIRE DE DEMANDE d'AMM

A joindre à toute soumission de dossier dans le cadre d'une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché des produits Pharmaceutiques à usage humain.

1. IDENTIFICATION DU DEMANDEUR (futur titulaire de l'AMM) :

Nom du laboratoire :
Adresse sociale complétée:
Téléphone :
Fax :
E-mail :
Pays d'origine du laboratoire :

Personne habilitée à représenter le demandeur :
Adresse :
Téléphone :
Fonction dans la compagnie: Délégué Affaires Réglementaires

2. IDENTIFICATION DU PRODUIT PHARMACEUTIQUE :

Nom du médicament :
Forme pharmaceutique :
Dosage :

Principes actifs

Présentation :
Conditionnement :
Principales substances actives :
Classe thérapeutique :

3. TYPE DE DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (1):

- Nouvelle demande d'AMM
- Réintroduction d'une AMM supprimée
- Transfert d'AMM avec changement de site
- Transfert d'AMM sans changement de site
- Extension de présentation
- Demande d'AMM (recours)
- Renouvellement d'AMM
- Complément de dossier

En cas de modification préciser sa nature

- Composition en principe(s) actif(s)
- Composition en excipients
- Conditionnement primaire

- Changement de site de fabrication
- Ajout de site de fabrication
- Durée de conservation
- Indications thérapeutiques
- Actualisation du dossier pharmaceutique et chimique
- Changement d'exploitant
- Autre modification (préciser): (1) changement de l'adresse du titulaire et (2) changement de la taille de lot du produit fini.

(1) Cocher la ou les case(s) correspondante(s)

4. CARACTERISTIQUES DES ECHANTILLONS MEDICAUX FOURNIS :

Nombre d'échantillons :
Date de péremption :
Numéro de lot :
Numéro du certificat d'analyse de lot :

5. NATURE DES PIECES REGLEMENTAIRES QUI ACCOMPAGNENT LE PRODUIT :

Validité :
Nature de la pièce réglementaire :
Nom de l'autorité de réglementation émettrice :
Nom du responsable de cette autorité :
Adresse et contact :
Pays d'origine :
Date de la dernière mise à jour :

6. COUT DU PRODUIT :

PGHT : F.CFA
PRIX DE REVIENT POUR LE TRAITEMENT : F.CFA

7. PAIEMENT DES REDEVANCES :

- Versement en espèces
- Chèque
- Virement bancaire

En cas de paiement par virement bancaire, préciser le nom du produit concerné.

Dossier à adresser à :
Adresse :

Annexe 17. Exemple d'une attestation de Prix Grossiste Hors Taxe (92)

Nom et adresse du Ministère

Lieu, le 20 juillet 2021

ATTESTATION DE PRIX GROSSISTE HORS TAXES
renseigner nom Pays

Nous certifions par la présente que le Prix Grossiste Hors Taxe Export (PGHT) du produit suivant est de :

PRODUIT	Prix (Euros)	Prix (FCFA)
NOM + Dosage + Présentation	A compléter	A compléter

Signature

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

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

Mise à disposition des médicaments en Afrique de l'Ouest : le cas de la zone de l'Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine (UEMOA)

La santé en Afrique est un sujet d'une grande importance. Le continent Africain ne dispose pas d'un système de santé robuste permettant un accès aux soins de santé et aux médicaments essentiels satisfaisant. En outre, le taux d'importation élevé des médicaments et la trop grande circulation de médicaments Falsifiés et/ou de Qualité Inférieure sont de véritables enjeux. Le renforcement des systèmes de santé constitue donc l'un des défis prioritaires à résoudre pour ce continent. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) participe pleinement à ce challenge par la mise en place de multiples actions. Pour consolider le système de santé Africain, l'accent doit être en parti mis sur la réglementation pharmaceutique et le processus d'obtention des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM). L'Afrique de l'Ouest et plus précisément l'Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine (UEMOA) est étudiée dans ce manuscrit. Il s'agit de la zone la plus développée en termes de réglementation pharmaceutique. A l'instar des procédures d'AMM en Europe, l'UEMOA tend vers une harmonisation totale des procédures réglementaires au sein de ses États membres.

Mots-clés : Réglementation pharmaceutique, Médicaments, Autorisation de Mise sur le Marché, UEMOA, Afrique de l'Ouest

Availability of medicines in West Africa: the case of the West African Economic and Monetary Union (UEMOA) zone

Health in Africa is a subject of great importance. The African continent does not have a robust health system allowing satisfactory access to health care and essential drugs. In addition, the high import rate of medicines and the excessive circulation of Falsified and/or Substandard medicines are real challenges. Strengthening health systems is therefore one of the priority challenges to be resolved for this continent. The World Health Organization (WHO) fully participates in this challenge by implementing multiple actions. To consolidate the African health system, emphasis must be placed in part on pharmaceutical regulations and the process of obtaining Marketing Authorizations (MA). West Africa and more specifically the West African Economic and Monetary Union (UEMOA) is studied in this manuscript. This is the most developed area in terms of pharmaceutical regulations. Like MA procedures in Europe, UEMOA is moving towards total harmonization of regulatory procedures within its Member States.

Keywords : Pharmaceutical regulations, Medicines, Marketing Authorization, UEMOA, West Africa

