

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 17

DECRET N° 2-14-841 : CE QUI VA CHANGER

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Omar BENDRAZ

Né le 02 Février 1991 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : AMM – Procédure d'enregistrement – CTD –
Décret n° 2-14-841.

JURY

Mr. A. IBRAHIMI

Professeur de Biotechnologie

PRESIDENT

Mr. Y. RAHALI

Professeur de Pharmacie Galénique

RAPPORTEUR

Mr. J. EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Mr. R. EL JAUDI

Professeur de Toxicologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَلِّ عَلَى اللَّهِ الْعَظِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne – *Clinique Royale*
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*
Pr. CHAD Bouziane Pathologie Chirurgicale

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –**Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie



Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima

Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - ***Directeur HMI Med V***
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHEIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria

Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie

Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie

Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed

Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire



(mise en disponibilité)

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique



Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes

Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie



Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*

Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation

Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie



Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**



AOÛT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

À mes chers parents Khadija et Hassane

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

*A mes chères sœurs Imane et Loubna, et mon adorable
petit frère Khalil, que j'aime profondément*

*En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde
tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de
bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et
vous garde.*

A mes chers amis

*En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments
agréables que nous avons passés ensemble.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus
profond et mon affection la plus sincère.*



Remerciements



A notre maitre et président de thèse

Mr. IBRAHIMI Azdine

Professeur de Biotechnologie

Nous sommes touchés par le grand honneur que vous nous faites en acceptant la présidence du jury de notre thèse.

Nous vous remercions vivement pour votre accord bienveillant et l'intérêt que vous avez voulu porter à ce travail.

Permettez-nous, cher Maître, de vous témoigner notre respect et notre profonde gratitude.

A notre Maitre et Rapporteur de thèse

Mr. RAHALI Younes

Professeur de Pharmacie Galénique

*Honorable maitre, nous tenons à vous déclarer nos remerciements
les plus sincères pour avoir accepté de diriger ce travail et avoir
vérifié son élaboration avec patience et disponibilité.*

*Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse
imposent le respect et représentent le bon modèle à suivre.*

*Mais au-delà de tous les mots de remerciements que nous vous
adressons, nous voudrions louer en vous votre amabilité, votre
courtoisie et votre générosité.*

Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période.

*Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous nous
avez accordée*

A notre maître et juge de thèse

Mr. EL HARTI Jaouad

Professeur de Chimie Thérapeutique

*Nous sommes profondément touchés par la gentillesse et la
spontanéité de votre accueil.*

*Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger notre thèse.*

*Votre compétence et votre gentillesse ont toujours suscité grande
estime.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre grand respect et nos
sincères remerciements*

A notre maître et juge de thèse

Mr. ELJAOUDI Rachid

Professeur de Toxicologie

Vous avez accepté en toute simplicité de juger ce travail et c'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi notre jury de thèse.

Nos remerciements les plus sincères en hommage à votre sympathie, votre pédagogie et votre disponibilité.

Permettez-nous de vous présenter dans ce travail, le témoignage de notre profond respect.



Liste des illustrations



Liste des abréviations

ADSP	:Autorisation de débit des spécialités pharmaceutiques
AMM	:Autorisation de mise sur le marché
BPF	:Bonnes pratiques de fabrication
CE	:Commission européenne
CEP	:Certificat de conformité aux monographies de la pharmacopée européenne
CTD	:Common technical document
EFPIA	:European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
FOB	:Free in board
ICH	:International conference harmonisation
LNCM	:Laboratoire national de contrôle des médicaments
LPEE	:Laboratoire public d'études et d'essai
OMS	:Organisation mondiale de la santé
PGR	:Plan de gestion de risque
RCP	:Résumé des caractéristiques du produit
SGG	:Secrétariat général de gouvernement
SPS	:Résumé du Système de Pharmacovigilance

Liste des figures

Figure 1: Organigramme de la direction du médicament et de la pharmacie	26
Figure 2: Structure du format CTD.....	30
Figure 4 : La procédure de dépôt du dossier d'enregistrement suivant le nouveau décret.	72
Figure 3: La procédure de dépôt du dossier d'enregistrement suivant l'ancienne réglementation.	72
Figure 5: Cas d'irrecevabilité d'un dossier d'AMM, suivant le décret N°2-14-841.....	73
Figure 6: Circuit d'enregistrement des médicaments à usage humain avant le décret	77
Figure 7: Circuit d'enregistrement des médicaments à usage humain après le décret	78

Liste des tableaux

Tableau 1: Arborescence du module 1 selon le CTD	32
Tableau 2: Arborescence du module 2 selon le CTD	36
Tableau 3: Arborescence du module 3 selon le CTD	38
Tableau 4: Arborescence du module 4 selon le CTD	39
Tableau 5: Arborescence du module 5 selon le CTD	40
Tableau 6: Comparaison de la constitution du dossier de demande d'AMM avant et après le décret N°2-14-841	69
Tableau 7: Quantité des échantillons nécessaires au contrôle de qualité suivant l'ancienne réglementation	75
Tableau 8: Quantité des échantillons nécessaires au contrôle de qualité suivant la nouvelle réglementation.....	76
Tableau 9: Constitution du dossier de demande de renouvellement.....	80



Sommaire



Introduction générale	1
Première partie : L'industrie pharmaceutique au Maroc	4
1. Introduction.....	5
2. Historique de l'industrie pharmaceutique au Maroc.....	5
2.1. Phase d'implantation (de 1960 à 1970).....	6
2.2. Phase de développement et d'extension (de 1970 à nos jours).....	7
3. Conditions de création des sociétés pharmaceutiques.....	8
4. L'industrie pharmaceutique dans l'économie nationale.....	9
5. Conclusion.....	11
Deuxième partie : Autorisation de mise sur le marché des médicaments	12
1. Introduction.....	13
2. Historique – Généralités.....	13
2.1. Historique : Les grandes étapes du régime des médicaments (cas européen).....	13
2.1.1. La loi du 11 septembre 1941.....	13
2.1.2. La loi du 22 mai 1946.....	14
2.1.3. L'ordonnance du 4 février 1959.....	15
2.1.4. L'ordonnance du 23 septembre 1967.....	17
2.2. Définition de l'autorisation de mise sur le marché.....	17
3. Présentation de la direction du médicament et de la pharmacie La Direction du Médicament et de la Pharmacie est une structure rattachée au Ministère de la Santé Publique. Elle est constituée de deux divisions :.....	18
3.1. La Division du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments (LNCM).....	19
3.1.1. Présentation.....	19
3.1.2. Missions.....	19
3.1.3. Personnel.....	20
3.1.4. Activités d'expertise.....	20
3.1.5. Accréditation.....	20
3.1.6. Actions réalisées.....	20
3.2. La Division de la Pharmacie.....	21

3.2.1.	Service des visas, Homologations et Autorisations.....	22
3.2.1.1.	Missions.....	22
3.2.1.2.	Activités.....	22
3.2.2.	Service des stupéfiants.....	23
3.2.2.1.	Mission	23
3.2.2.2.	Activités :.....	23
3.2.3.	Service du suivi du secteur.....	23
3.2.3.1.	Missions.....	23
3.2.3.2.	Activités.....	24
3.2.4.	Service des activités économiques.....	24
3.2.4.1.	Mission	24
3.2.4.2.	Activités.....	25
4.	Présentation et contenu du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain au Maroc.....	27
4.1.	Présentation du dossier d'AMM:.....	27
4.1.1.	Format CTD « Common Technical Document »	27
4.1.1.1.	Historique	27
4.1.1.2.	Description du format CTD.....	28
4.1.1.2.1.	Module 1.....	31
4.1.1.2.2.	Module 2.....	33
4.1.1.2.3.	Module 3 :.....	36
4.1.1.2.4.	Module 4.....	38
4.1.1.2.5.	Module 5.....	40
4.2.	Contenu du dossier d'AMM au Maroc	41
4.2.1.	Données relatives aux lignes directrices scientifiques.....	41
4.2.1.1.	La substance active.....	42
4.2.1.1.1.	Généralités	42
4.2.1.1.2.	Les spécifications :.....	43
4.2.1.1.3.	Les impuretés.....	44

4.2.1.1.4. Les données de stabilité :	45
4.2.1.2. Le produit fini :	46
4.2.1.2.1. Le développement pharmaceutique :	46
4.2.1.2.2. Le procédé de fabrication du produit fini :	47
4.2.1.2.3. Les spécifications :	48
4.2.1.2.4. Les impuretés :	49
4.2.1.2.5. Les données de stabilité :	50
5. Enregistrement d'un médicament à usage humain au Maroc.....	51
5.1. Constitution des dossiers :	51
5.2. Demande de renouvellement et de mise à jour de l'AMM :	54
5.3. Instruction du dossier de la demande :	55
5.4. L'octroi de l'autorisation de mise sur le marché :	58
5.5. Transfert de l'autorisation de mise sur le marché :	60
5.6. La suspension et du retrait de l'autorisation de mise sur le marché.....	61
5.7. La commission nationale d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain :	63
6. Conclusion :	64
Troisième partie : Etude comparative des procédures d'obtention de L'AMM avant et après le décret n°2-14-841.	65
1. Introduction	66
2. Rappel des objectifs	66
3. Matériel et méthodes.....	66
3.1. Matériel	66
3.2. Méthode.....	67
4. Résultats et discussion	68
4.1. Constitution et dépôt du dossier de la demande	68
4.2. Procédure de dépôt.....	71
4.3. Evaluation du dossier	74
4.3.1. Avis favorable	74

4.3.2. Avis favorable assorti d'une réserve :.....	74
4.4. L'octroi de l'Autorisation de Mise sur le Marché	75
4.5. Renouvellement de l'Autorisation de Mise sur le Marché.....	80
4.6. Transfert de titularité.....	81
4.7. Suspension et retrait de l'Autorisation de Mise sur le Marché	82
5. Conclusion :.....	86
Conclusion générale	87

Résumés

Références



Introduction générale



Le médicament n'est ni un produit industriel classique ni un produit anodin mais un produit actif dont l'efficacité est le plus souvent à la limite de la toxicité.

Ceci explique en partie le contrôle rigoureux auquel est soumise la production pharmaceutique dans le monde.

En effet, le médicament est défini par une réglementation stricte et nécessite de longues investigations pour sa mise au point.

La fabrication du médicament bénéficie d'un savoir-faire découlant d'une longue tradition datant de la première guerre mondiale.

Au Maroc, la politique pharmaceutique a pu être menée à bien grâce à une forte volonté des autorités sanitaires qui ont su mettre en place une législation pharmaceutique adaptée aux besoins et à la capacité du pays. C'est ainsi que plusieurs textes ont été émis.

Les objectifs de cette politique du médicament peuvent se décliner simplement de la manière suivante :

- Assurer l'approvisionnement du marché en produits pharmaceutiques de qualité, donc un impératif de sécurité et de protection du citoyen ;
- Assurer la disponibilité de ces produits, donc un impératif de sécurité d'approvisionnement dans le temps et dans l'espace ;
- Assurer l'accessibilité de ces produits pour l'ensemble de la population, donc un impératif sanitaire économique et social.

Afin d'atteindre ces objectifs, le Maroc a encouragé la délocalisation des laboratoires pharmaceutiques favorisant ainsi la production locale de médicaments plutôt que l'importation.

Malgré son ouverture, l'état marocain a pu encadrer les laboratoires pharmaceutiques grâce à une réglementation pharmaceutique adaptée aux besoins du pays. C'est ainsi que, pour qu'un établissement pharmaceutique puisse prétendre à mettre un médicament sur le marché marocain il doit d'abord être autorisé par le Secrétariat Général du Gouvernement dans les conditions fixées par le Dahir N°1-59-367 du 19 février 1960, puis obtenir l'Autorisation de mise sur le marché auprès du ministère de la santé (Direction du Médicament et de la Pharmacie) comme le prévoit le décret N°2-14-841.

Cette réglementation pharmaceutique a subi une réforme issue du décret N°2-14-841 du 19 Chaoual 1436 (5 aout 2015).

Ce travail, qui est une contribution à une meilleure connaissance du processus de mise sur le marché d'un médicament, a pour objectif d'identifier les facteurs déterminants pour une maîtrise de ce processus dans notre pays.



Première partie :
L'industrie pharmaceutique
au Maroc



1. Introduction

L'histoire du médicament au Maroc a connu une évolution intéressante, qui est à l'origine des performances actuelles de l'industrie pharmaceutique du pays.

L'industrie pharmaceutique marocaine occupe une place importante au niveau du continent Africain en termes de taille et de chiffre d'affaires.

Ce secteur est né d'une volonté gouvernementale visant à assurer l'autosuffisance et à substituer la fabrication à l'importation en matière de médicaments. Pour atteindre ces objectifs le gouvernement marocain a établi des textes de loi pour encadrer de manière rigoureuse l'industrie pharmaceutique.

Comparé à d'autres secteurs, l'industrie pharmaceutique marocaine représente une part importante de l'économie nationale et elle est réputée être aux normes internationales et les produits pharmaceutiques nationaux s'exportent vers un grand nombre de pays.

2. Historique de l'industrie pharmaceutique au Maroc

Avant le protectorat, le système de soins de la population marocaine était exclusivement traditionnel, se basant sur la médication par les plantes et les animaux, médication pratiquée soit dans le cadre familial soit par des guérisseurs reconnus par la collectivité. [1]

Dès son installation au Maroc, le protectorat français a créé un service public de santé dont le but était d'abord la protection de sa colonie et ensuite la pénétration pacifique par l'action médicale. [1]

De nombreux comptoirs pharmaceutiques, filières de maisons étrangères, se sont implantés pendant et après la deuxième guerre mondiale, à cause de la liberté d'importation des médicaments, des avantages fiscaux et une main d'œuvre disponible et bon marché.

Ainsi, on comptait 10000 spécialités pharmaceutiques dans le marché national. En particulier dans la zone franche de Tanger, l'ensemble des produits pharmaceutiques existants dans le monde estimés alors à 80000 spécialités étaient retrouvés. [2]

Après l'indépendance, la mise en route d'une politique nationale de santé et du médicament s'est effectuée grâce à des circulaires ministérielles inspirées textuellement de la législation française. [1]

Le développement de l'industrie pharmaceutique au Maroc s'est effectué à partir de ce moment en deux grandes phases :

2.1. Phase d'implantation (de 1960 à 1970)

C'est le dahir N°1-59-367 du 19 février 1960, portant « réglementation de l'exercice des professions de médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, herboristes et sages-femmes », qui constitue le texte juridique de base du Maroc indépendant, dans le domaine médical.

Le chapitre V de ce texte de loi est entièrement consacré à l'industrie pharmaceutique. Toutefois il ne faisait aucune obligation de fabrication nationale des médicaments.

L'importation constituait l'activité principale du secteur pharmaceutique.

En octobre 1965, le ministre de la santé publique, publia une circulaire faisant obligation aux laboratoires importateurs de fabriquer ou plus exactement de mettre en forme plusieurs spécialités relativement simples telles que les poudres, sirops, solution buvables, granulés, suppositoires... [1]

2.2. Phase de développement et d'extension (de 1970 à nos jours)

En 1972, une circulaire du ministre de la santé publique a décidé de l'obligation pour les laboratoires de fabriquer des spécialités appartenant aux tableaux A et B à l'exception des formes injectables dont la fabrication n'est devenue obligatoire qu'en 1976. [2]

Depuis, l'industrie pharmaceutique a pu créer un tissu industriel performant qui l'a placée en première ligne au niveau arabe et africain au même titre que l'Égypte. Elle couvre 65% du besoin national en médicaments fabriqués localement, les 35% restants sont importés par les laboratoires fabricants. L'export représente 10% de la production locale avec comme principaux clients le Maghreb, l'Europe et le Moyen Orient. [1]

Cette industrie jeune et naissante, est bien réglementée, avec l'intervention à plusieurs niveaux des pouvoirs publics qui se justifie par le rapport étroit entre les produits de cette industrie et la santé de la population. [1]

Au Maroc, la production du médicament connaît 4 niveaux de contrôle à savoir :

- Le Laboratoire National de Contrôle des Médicaments qui soumet l'octroi de l'AMM à de multiples conditions de contrôle.

- Le pourvoyeur de licence qui a de nombreuses exigences.

- Le laboratoire pharmaceutique lui-même directement sur chacun des lots fabriqués.

- Le Ministère de la santé qui peut à tout moment procéder à un contrôle par l'inspection de la pharmacie.

Les experts convergent pour reconnaître à l'industrie pharmaceutique marocaine les conditions d'une assurance qualité sans cesse améliorée. [2]

Cette performance de la qualité place le Maroc dans la « Zone Europe » pour le standard de qualité du médicament. [1]

3. Conditions de création des sociétés pharmaceutiques

Le Ministre de Tutelle de l'industrie pharmaceutique est le Ministre de la santé. Ce ministère est chargé des autorisations d'importation et de mise sur le marché, de la réglementation des prix, de l'inspection... [2]

L'importation des matières premières, des matériaux de conditionnement, et des machines ainsi que les questions relatives à une extension ou à une création de sociétés relèvent de la compétence du ministère du commerce et de l'industrie. [3]

L'autorisation d'exercice et les aspects juridiques sont accordés par le Secrétariat Général du Gouvernement.

De plus, il existe un conseil de l'ordre qui intervient en parallèle avec les organismes précités.

Le Dahir N°1-59-367 du 19 février 1960 fixe les conditions de création de laboratoires de fabrication et d'importation de médicaments. [2]

L'article neuf (9) de ce Dahir stipule que doivent être pharmaciens, outre les directeurs techniques et commerciaux :

- Dans les sociétés anonymes : le président, certains membres du conseil d'administration et la moitié des gérants ;
- Dans les sociétés à responsabilité limitée et celle en commandite : tous les gérants ;
- Dans les autres formes de sociétés tous les associés.

Le capital des sociétés d'importation, de fabrication ou de distribution des produits pharmaceutiques doit appartenir pour 51% à des pharmaciens, dont 26% sont autorisés à exercer au Maroc.

L'autorisation d'ouverture ne peut se faire sans autorisation du secrétaire général du gouvernement (SGG) accordée après avis du conseil national de l'ordre des pharmaciens et enquête d'un inspecteur de la pharmacie. [2]

En conséquence, la création de tout établissement de fabrication de médicaments doit faire l'objet d'une demande d'autorisation accompagnée de toutes les pièces relatives à la propriété, aux actes de société et le cas échéant, de toute justification complémentaire. [3]

4. L'industrie pharmaceutique dans l'économie nationale

L'industrie pharmaceutique au Maroc occupe une place stratégique dans l'économie nationale. Avec 55 ans d'expérience, une technologie de pointe, un outil industriel performant, une dynamique d'amélioration continue des produits et services, elle a su mettre à profit les délocalisations et les fusions des multinationales pour occuper une place éminente dans l'économie du pays. [51]

Cette industrie est en pleine expansion. En 1965, le Maroc ne comptait que 8 unités industrielles ; il en comptait 25 en 1998 ; en 2000, il comptait 22 sociétés pharmaceutiques de production après les fusions des géants mondiaux. [5]

A l'heure actuelle, l'industrie pharmaceutique représente 1,5% du PIB national et 5,2% du secteur industriel. En termes de chiffre d'affaires, le secteur a enregistré 13,7 milliards de DH, pour une valeur ajoutée de 4,4 milliards de DH en 2015.

Le Maroc comprend cinquante-sept (57) laboratoires pharmaceutiques dont cinquante (50) laboratoires localisés dans l'agglomération de Casablanca et trois(3) unités de production dans la région de Rabat. Ces laboratoires sont de tailles diverses et contrôlent par conséquent des parts de marché dont les écarts sont importants. [4]

En 2015, le secteur a produit près de 424,8 millions d'unités-boîtes, hors export, dont 324,8 millions commercialisées à travers le marché pharmaceutique privé (Ventes en pharmacies). La production locale permet de couvrir 65% des besoins nationaux avec régularité et continuité.[1]

Les laboratoires pharmaceutique marocains emploient 40.000 personnes, 7.500 directs et 32.500 indirects.

Actuellement, le secteur pharmaceutique exporte en moyenne 7 à 8 % de sa production vers des pays européens, arabes, asiatiques ou encore africains. Ces exportations ont réalisés en 2013 un chiffre d'affaires de 909 Millions de Dirhams.

Cet élan du secteur pharmaceutique marocain est imputable en grande partie à un ensemble de mesures spécifiques incitatives prises par l'Etat. Parmi ces mesures on peut citer :

- Le monopole de l'importation des médicaments réservé uniquement aux fabricants ;
- La fabrication locale obligatoire à partir d'un certain nombre d'unités de vente annuelles de médicaments importés ;
- La mise en place d'un système généralisé de licence entre les titulaires étrangers de licences et les fabricants locaux ;
- Des taux de douane élevés sur les médicaments importés atteignant 40% si des produits similaire sont fabriqués localement ;
- L'obligation d'avoir une majorité de capitaux marocains pour créer une entreprise pharmaceutique.

Cette dernière mesure est très controversée surtout par les membres de l'AMIP (Association Marocaine de l'Industrie Pharmaceutique).


5. Conclusion

C'est dans les années soixante qu'est née l'industrie pharmaceutique marocaine et ce par la volonté politique des plus hautes instances de l'état.


En effet, au lendemain de l'indépendance, le Maroc importait encore la presque totalité des médicaments nécessaires à notre population et cela par l'intermédiaire de simples comptoirs commerciaux qui se chargeaient de leur répartition auprès des grossistes et des pharmacies.

C'est ainsi que l'Etat décide d'abord d'encadrer de manière rigoureuse l'exercice de la pharmacie sur notre territoire par la mise en place du Dahir de février 1960 qui définit les conditions d'exploitation d'un médicament, qu'il s'agisse de son importation, de sa fabrication ou encore de sa distribution en gros et de sa délivrance au détail.

L'industrie pharmaceutique au Maroc représente une part importante de l'économie nationale, son chiffre d'affaires global est de 13,7 Milliards de Dirhams, le nombre de boites produites est de 424,8 millions de boites, hors export et sa production locale couvre 65% des besoins nationaux.



Deuxième partie :
Autorisation de mise sur
le marché des médicaments



1. Introduction

Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique désire mettre en vente un médicament sur le Marché marocain, une autorisation de mise sur le marché (AMM) doit être délivrée par la direction de médicament et de la pharmacie.

La demande d'AMM se présente sous la forme d'un document papier de quelques pages, composé généralement du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), de la notice et de l'étiquetage.

L'autorisation de mise sur le marché est la garantie que le médicament possède un profil satisfaisant de qualité, de sécurité et d'efficacité et qu'il peut être mis à disposition dans des conditions d'utilisations précises.

2. Historique – Généralités

2.1. Historique : Les grandes étapes du régime des médicaments (cas européen)

2.1.1. La loi du 11 septembre 1941

La loi du 11 septembre 1941 soumettait l'exploitation de toute spécialité à l'obtention d'une autorisation préalable en l'occurrence un visa du ministre de la santé. Cette autorisation était accordée sur proposition d'une commission chargée de l'examen des spécialités et dite « Comité technique ». [7]

La loi de 1941 indiquait trois conditions nécessaires à l'obtention d'un visa à savoir :

- L'absence de danger pour la santé morale et physique de la population, donc l'innocuité ;
- L'intérêt thérapeutique ;
- Et la nouveauté du médicament.

Le visa prétendait résoudre deux problèmes bien distincts, à savoir :

- La protection de la santé publique (puisque le fabricant devrait justifier de l'innocuité et de l'intérêt thérapeutique de son produit) ;

- La protection de la recherche scientifique, puisque l'exigence du caractère de nouveauté revenait à conférer au premier exploitant des prérogatives semblables à celles qui résultent habituellement d'un brevet : celles d'exploiter ou de céder ses droits à l'exploitation de la spécialité protégée. [71]

2.1.2. La loi du 22 mai 1946

La loi du 22 mai 1946 entamait les prérogatives du détenteur d'un visa. La nouveauté d'une spécialité ne s'opposait plus, que pendant un délai de six ans, que pendant un délai de six ans, à la délivrance d'un autre visa pour une formule qui copierait la sienne. Au-delà, un visa pouvait être accordé à des spécialités identiques sous la seule réserve que ces spécialités, dépourvues du caractère de nouveauté, ne fussent exploitées que sous leur dénomination commune ou scientifique, individualisée par le nom du fabricant ou sa marque. Seule la spécialité originale pouvait être exploitée sous un nom de fantaisie. D'autre part, pendant ce délai de six ans, la même formule que celle de la spécialité originale protégée pouvait être exploitée sous forme de produit « sous cachet ». [7]

On appelait alors « produits sous cachet » certains médicaments de large utilisation tels que les ampoules « massives » de soluté isotonique salin ou glucosé, ou certains articles de pansements, ligatures, préparés dans l'industrie et vendus sous la garantie « le cachet » du pharmacien fabricant. [8]

Des avantages importants étaient consentis à ces produits sous cachet. En effet un simple enregistrement permettait leur mise sur le marché pharmaceutique selon une procédure extrêmement simplifiée par rapport à celle du visa.[6]

Le régime instauré en 1941-46 ne tarda pas à susciter de vives critiques.

En effet la concurrence provoquée par les produits sous cachet se révéla extrêmement dangereuse pour la spécialité originale, car elle encourageait les imitations et risquait de décourager la recherche scientifique.

D'autre part, la multiplication des produits sous cachet entraînait la mise sur le marché d'un nombre croissant de médicaments, tandis que les membres du comité technique perdaient un temps précieux dans la difficile appréciation du caractère de nouveauté qui était destiné à limiter le nombre des spécialités.[9]

Enfin, l'encombrement du comité technique était devenu tellement important et la procédure s'était tellement compliquée qu'il était impossible de statuer dans un délai raisonnable.

2.1.3. L'ordonnance du 4 février 1959

L'ordonnance du 4 février 1959 et son décret d'application en date du 5 avril 1960 instaurèrent un visa si différent de l'ancien que l'on a pu reprocher aux auteurs de la réforme d'avoir conservé ce terme de visa qui risquait de prêter à confusion.

L'ordonnance dissociait les deux problèmes que prétendait résoudre antérieurement le visa. Seule la protection de la santé publique est confiée au nouveau visa qui n'est accordé, comme l'ancien, à médicament qu'après que le fabricant ait pu justifier de son innocuité et de son intérêt thérapeutique. Cette justification se fait par le recours à des experts agréés. Au contraire, on ne demandait plus au nouveau visa de réaliser la protection d'une découverte exploitée pour la première fois. En effet le caractère de nouveauté n'est plus exigé d'un produit candidat au visa. C'est-à-dire que plusieurs spécialités identiques peuvent obtenir le visa, chacune sous une dénomination de fantaisie. [8]

La protection de la recherche scientifique est confiée à une institution qui avait fait ses preuves en d'autres domaines, celles des brevets, sous la forme d'un « brevet spécial de médicament ».

Le visa n'est plus une formalité suffisante à permettre la mise sur le marché d'une spécialité. Le fabricant doit en outre obtenir une autorisation de débit destinée à vérifier que les conditions de fabrication et de contrôle auxquelles le fabricant s'est engagé dans le dossier de visa ont bien été mises en œuvre.[48]

L'ordonnance de 1959 supprimait en bloc les produits sous cachet. Théoriquement, les produits même les plus simples devaient maintenant obtenir un visa nouveau régime.

Les visas obtenus sous l'empire de l'ancienne législation ont demeuré valables, tant pour les spécialités sous nom de fantaisie que pour les spécialités à dénomination commune ou scientifique, sous la réserve que ces dernières conservent leur dénomination commune ou scientifique.[52]

La catégorie des produits sous cachet était supprimée. Le fabricant de produits sous cachet était invité à choisir entre leur suppression ou l'obtention d'un « visa nouvelle législation » pour leur transformation en spécialité à dénomination commune ou scientifique.

Le résultat fut qu'un nombre important de fabricants ne sollicitèrent pour ces produits aucune autorisation principalement lorsque leur formule figurait à la pharmacopée. Ces médicaments furent débités hors de tout contrôle administratif. Ces produits que l'on désignait communément sous le nom de « produits conditionnés » échappaient ainsi à tout statut légal. [48]

2.1.4. L'ordonnance du 23 septembre 1967

L'ordonnance du 23 septembre 1967 retouche la définition de la spécialité et remplace le visa par une Autorisation de Mise sur le Marché, dont la durée de validité est limitée à 5 ans, renouvelable par période quinquennale. Cette autorisation devient cessible, ce qui doit faciliter les formalités administratives en cas de fusion d'entreprise. [53]

Les spécialités, revêtues d'un visa délivré avant la date de publication de l'ordonnance du 23 septembre 1967 et dont le propriétaire désirait poursuivre l'exploitation, ont du faire l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché présentée avant le 1^{er} Janvier 1969. [47]

Pour celles qui ont obtenu un visa antérieurement à l'applicabilité de l'ordonnance du 4 février 1959, un dossier était à fournir comportant notamment des essais physicochimiques ou s'il y avait lieu, biologiques effectués par un expert. Des délais ont dû être accordés pour permettre aux intéressés de compléter leurs demandes. [49]

Une étape importante a consisté en la mise en place d'une commission officielle consultée par l'administration pour l'examen des dossiers.

2.2. Définition de l'autorisation de mise sur le marché

L'OMS définit l'AMM comme étant : « un document officiel émis par l'autorité compétente, établi en vue de la commercialisation ou de la distribution à titre gratuit, d'un produit. Ce document doit préciser, notamment, la dénomination, la forme pharmaceutique, la composition quantitative (y compris les excipients) par dose unitaire (en utilisant la DCI, lorsqu'elle existe), la durée et les conditions de conservation ainsi que les caractéristiques du conditionnement. Il contient également toute l'information approuvée, destinée au corps médical et au public et précise les conditions de délivrance, le nom et l'adresse du titulaire de l'AMM et la durée de validité de cette autorisation ». [42]

Au Maroc, toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament fabriqué industriellement, doit faire l'objet avant sa commercialisation ou sa distribution à titre gratuit en gros ou en détail, d'une AMM délivrée par la Division de la Pharmacie. Cette autorisation peut être assortie dans des conditions définies. L'autorisation est délivrée pour une durée de 5 ans, elle est ensuite renouvelable par période quinquennale.[40]

Signalons qu'avant on parlait d'une ADSP et non d'une AMM. Cette différence résulte du fait que l'autorisation est délivrée dans la majorité des cas à des spécialités pharmaceutiques exploitées sous licence. [3]

3. Présentation de la direction du médicament et de la pharmacie

La Direction du Médicament et de la Pharmacie est une structure rattachée au Ministère de la Santé Publique. Elle est constituée de deux divisions :

- La Division de la Pharmacie.
- La Division du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments.
- La Direction du Médicament et de la Pharmacie est chargée :
 - D'arrêter les normes de fabrication, de conditionnement, de circulation, de vente et de stockage des médicaments, produits pharmaceutiques et parapharmaceutiques.
 - De fixer le cadre des prix médicaments et des spécialités pharmaceutiques.
 - D'établir et mettre à jour la liste des médicaments essentiels et en assurer le contrôle de qualité.
 - D'effectuer, dans le cadre du Laboratoire National de contrôle des médicaments, les déterminations analytiques et les essais que nécessitent le contrôle des médicaments, des spécialités pharmaceutiques et objets de

pansement et de tout article destiné à l'usage de la médecine humaine et vétérinaire, ainsi que des produits parapharmaceutiques.

- D'effectuer l'inspection des officines, des grossistes et des laboratoires de fabrication.
- De délivrer les visas et autorisations de mise sur le marché des médicaments.
- De gérer une banque de données techniques et économiques sur les médicaments.

3.1. La Division du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments (LNCM)

3.1.1. Présentation

Le LNCM a été créé en 1969. Le décret N°2172-373 du 24 avril 1974 a fixé ses prérogatives. Il est inscrit sur la liste des laboratoires officiels de l'OMS comme laboratoire de référence de la ligue arabe. Depuis 1999, il est membre observateur de la pharmacopée européenne et en 2000 il a intégré le réseau des laboratoires nationaux européens de contrôle des médicaments.

Il dispose d'infrastructures identiques à celles décrites par l'OMS pour les laboratoires nationaux de contrôle de médicaments. [11]

3.1.2. Missions

Le LNCM a pour missions :

- De contrôler les médicaments, les spécialités pharmaceutiques, les dispositifs médicaux et tout autre article destiné à l'usage de la médecine humaine et vétérinaire ;
- D'évaluer la documentation pharmaceutique ;
- De contribuer à l'enseignement médico-pharmaceutique.

3.1.3. Personnel

Le LNCM est un total de 93 personnes dont 17 pharmaciens, 26 docteurs scientifiques, 4 techniciens de laboratoire et 20 préparateurs en pharmacie.

3.1.4. Activités d'expertise

Les activités d'expertise des services du LNCM sont en progression continue :

- Normalisation des dispositifs médicaux en 1997 ;
- Pharmacovigilance en 1998 ;
- Soluté de dialyse en 1999 ;
- Préservatifs en 2000 ;
- Sérums-vaccin, plantes médicinales et diététique en 2001 ;
- Médicaments radio pharmaceutiques en 2003.

3.1.5. Accréditation

Le LNCM a entrepris une démarche assurance qualité depuis 2001 selon le référentiel ISO 17025.

3.1.6. Actions réalisées

Le LNCM a réalisé plusieurs actions à savoir :

- L'audit de diagnostic et l'analyse de l'état des lieux réalisés par le laboratoire public d'études et d'essai
- cellules et des commissions chargées d'étudier et de faire le suivi de certaines activités ;
- La sensibilisation et la formation du personnel ;
- L'établissement des fiches de fonction ;
- La rédaction des procédures organisationnelles et techniques ;
- L'établissement des fiches de vie des appareils ;

- La qualification du nouveau matériel ;
- L'établissement de fiches d'enregistrement des analyses ;
- L'élaboration du manuel qualité ;
- La participation aux essais inter laboratoires organisés par le conseil européen de la qualité et par l'OMS.
- L'audit à blanc par le conseil de l'Europe en Février 2005 ; l'audit définitif en vue de l'accréditation prévue pour novembre 2006. [10]

3.2. La Division de la Pharmacie

Cette division a de nombreuses missions à savoir :

- Fixer le cadre des prix des médicaments et des spécialité pharmaceutiques ;
- Assurer le contrôle technique et de la qualité dans le cadre de la législation et de la réglementation en vigueur en s'appuyant le cas échéant sur le LNCM ;
- Etablir et mettre à jour la liste des médicaments essentiels et en assurer le contrôle de la qualité ;
- Coordonner, animer, encadrer et évaluer l'activité des services de la Division ;
- Veiller à la formation continue des cadres et agents de la Division ;
- Assurer le suivi des relations de la Division avec les autres entités internes ou externes du Ministère de la Santé Publique et en particulier suivre le traitement du courrier de la Division. [4]

La Division de la Pharmacie est constituée de quatre services :

- Service des visas, Homologations et Autorisations ;
- Service des stupéfiants ;
- Service de suivi du secteur ;
- Service des Activités Economiques.

3.2.1. Service des visas, Homologations et Autorisations

3.2.1.1. Missions

Ce service a pour missions d'étudier les demandes et préparer des décisions du MSP en matière de visa, d'homologation et d'autorisation.

3.2.1.2. Activités

Les activités du service visas, homologations et autorisations sont :

- L'étude des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché des spécialité pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire.
- L'étude de la revalorisation des anciens médicaments et du renouvellement quinquennal des AMM.
- L'étude des dossiers pour l'octroi des certificats d'homologation des produits pharmaceutiques et radio-pharmaceutiques.
- L'enregistrement des médicaments à usage humain et vétérinaire.
- Le secrétariat des commissions techniques d'Autorisation de mise sur le marché et de la publicité.
- L'examen des demandes d'octroi des certificats d'importation des matières nécessaires à la fabrication des médicaments.
- La promotion de l'information sur les médicaments en liaison avec le Centre National de Pharmacovigilance.
- La constitution et la gestion d'une banque de Données sur les médicaments.

3.2.2. Service des stupéfiants

3.2.2.1. Mission

Ce service a pour mission d'appliquer la réglementation nationale et internationale en matière de stupéfiants et de substances psychotropes.

3.2.2.2. Activités :

Les activités du service des stupéfiants consistent à :

- Contrôle l'introduction des stupéfiants et des substances psychotropes sur le marché marocain.
- Contrôler l'application de la réglementation internationale relative aux stupéfiants et aux substances psychotropes.
- Etudier les demandes d'autorisation pour la fabrication, l'importation/exportation et la commercialisation des stupéfiants et des substances psychotropes.
- Représenter le secrétariat de la Commission Nationale des Stupéfiants.
- Entretenir les relations avec l'organe international de contrôle des stupéfiants.
- Promouvoir les programmes de coopération en matière de contrôle des stupéfiants et des substances psychotropes.

3.2.3. Service du suivi du secteur

3.2.3.1. Missions

Ce service a pour missions de contribuer à la réglementation du secteur pharmaceutique et à développer les relations avec les professionnels de ce secteur.

[10]

3.2.3.2. Activités

Les activités du service du suivi du secteur sont :

- L'instruction et la formulation d'avis technique préalablement à l'octroi de l'autorisation d'exercer la pharmacie (Officine, laboratoires d'analyses biologiques) et les professions annexes (représentation pharmaceutique, délégués médicaux,...).
- Le contrôle et le suivi de l'application de la réglementation relative au secteur parapharmaceutique en matière d'accessoires médicaux, produits diététiques, produits d'hygiène, produits cosmétiques....
- Le suivi des activités du conseil national et des conseils régionaux de l'ordre des pharmaciens d'officine, d'industrie et de biologie.
- Le suivi des activités des associations pharmaceutiques telles que les syndicats des pharmaciens d'officine, l'Association Marocaine de l'Industrie Pharmaceutique, la Fédération des Pharmaciens au Maroc, l'Organisation Non Gouvernementale d'Assistance en matière de Médicament, etc.
- Le suivi des activités de coopération avec les organismes internationaux.
- La gestion d'un observatoire national en matière d'approvisionnement en médicaments. [10]

3.2.4. Service des activités économiques

3.2.4.1. Mission

La mission du service des activités économiques consiste en l'étude et le traitement des questions économiques relatives à la pharmacie et la parapharmacie. [10]

3.2.4.2. Activités

Les activités de ce service sont nombreuses et consistent à :

- Etudier les prix des médicaments nouveaux après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché.
- Etudier des demandes de révision de prix, soit pour certains produits ou gammes de produits, ou pour tout le secteur pharmaceutique en vue de leur soumission à commission interministérielle des prix.
- Suivre les investissements pharmaceutiques.
- Suivre la tarification et contrôler les prix des préparations magistrales et officinales.
- Etudier le marché pharmaceutique et suivre la politique économique du médicament.
- Développer des actions nécessaires à la maîtrise du coût des médicaments en rapport avec l'intérêt économique et thérapeutique (droits de douane et taxes, développement de l'investissement dans le secteur de la fabrication locale et de l'exportation...).
- Etablir des comparaisons des prix proposés en appel d'offres.
- Etudier les produits similaires de substitution pour certains articles qui n'ont pas reçu d'offres.
- Constituer et gérer les informations sur les prix des médicaments (fichier prix, prix similaires, prix pays d'origine,...). [10]

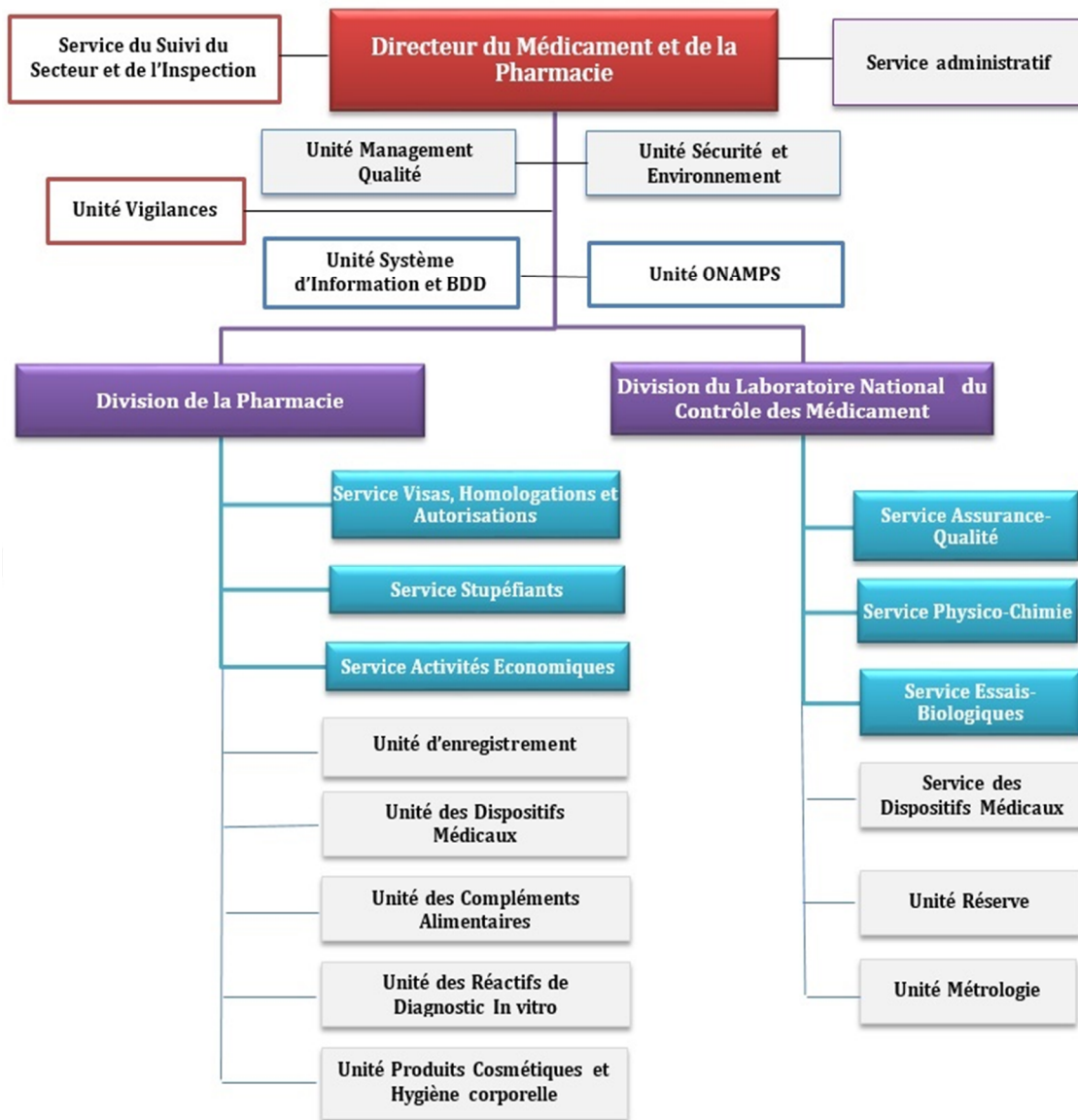


Figure 1: Organigramme de la direction du médicament et de la pharmacie [33]

4. Présentation et contenu du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain au Maroc

4.1. Présentation du dossier d'AMM:

4.1.1. Format CTD « Common Technical Document »

4.1.1.1. Historique

La nécessité de construire une législation européenne commune en matière de médicaments est née à la suite d'un événement tragique : le désastre de la Thalidomide. La Thalidomide était un médicament utilisé durant les années 1950 et 1960 comme sédatif et anti-nauséeux, notamment chez les femmes enceintes. Or on découvrit qu'il provoquait de graves malformations congénitales, notamment la phocomélie (atrophie des membres). Ces effets tératogènes furent au cœur d'un scandale sanitaire qui aboutit au retrait du médicament du marché mondial à partir de 1961. Bien qu'il soit difficile à estimer, le nombre total de victimes de ses effets tératogènes s'échelonne entre 10 000 et 20 000. Suite à ce désastre, en 1965, parut la première Directive Européenne en matière de réglementation pharmaceutique, la Directive 65/65/CE du Conseil du 26 janvier 1965, relative aux spécialités pharmaceutiques. Cette Directive met en place un système d'autorisation préalable à toute commercialisation d'un nouveau médicament en Europe. [12]

Les années 1960 et 1970 ont vu une augmentation rapide des lois, des règlements et des lignes directrices relatifs à l'évaluation des données d'efficacité, de sécurité et de qualité des nouveaux médicaments. L'industrie, à l'époque était de plus en plus internationale et à la recherche de marchés mondiaux, mais la divergence des exigences techniques au sein des pays est telle que l'industrie avait jugé nécessaire de reproduire des méthodes de contrôle longues et coûteuses, afin de commercialiser des

nouveaux médicaments à l'international. Le besoin urgent de rationaliser et d'harmoniser la réglementation a été motivé par les inquiétudes sur la hausse des coûts des soins de santé, des coûts de recherche & développement et par l'attente des patients d'accéder plus rapidement à des nouveaux traitements efficaces et sans danger. [13]

La naissance de l'ICH (International Conference Harmonisation) a eu lieu lors d'une réunion en Avril 1990 à Bruxelles, organisée par l'EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations), où étaient présents des représentants des autorités de santé et des associations industrielles des 3 grandes régions, que sont l'Europe, le Japon et les Etats-Unis. L'ambition de cette organisation est de faire converger les procédures d'enregistrement des nouveaux médicaments de ces trois grandes zones afin d'internationaliser le marché pharmaceutique en réduisant les coûts de développement. Lors de la première conférence du Comité de pilotage, il a été décidé que les thèmes à harmoniser seraient l'efficacité, la sécurité et la qualité, afin de refléter les 3 critères qui sont la base de l'approbation des nouveaux médicaments.[14]

En 2001, la Directive 2001/83/CE institue un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. En effet, les textes se rapportant aux médicaments ayant été modifiés plusieurs fois de façon substantielle depuis 1965, il convenait de procéder à la codification des Directives en les regroupant en un texte unique. La Directive 2001/83/CE (et ses amendements successifs) constitue actuellement le texte législatif de référence en matière de médicament à usage humain.[68]

4.1.1.2. Description du format CTD

Le format CTD est un format international de soumission du dossier de demande d'AMM, commun à l'Europe, au Japon et aux Etats Unis et qui est désormais obligatoire au Maroc avec le nouveau décret. Ce format a pour mission de faciliter

l'évaluation, les échanges d'information entre les autorités compétentes et d'optimiser les ressources et le temps consacré à la préparation du dossier par les industriels. Initialement, chaque région avait ses propres exigences en termes de préparation de dossier. Pour éviter la nécessité de générer et compiler différents dossiers d'enregistrement. [14]

Il définit l'organisation des données de Qualité, de Sécurité et d'Efficacité. Il ne précise en aucun cas le contenu du dossier, les études et les données nécessaires à fournir en vue d'une approbation du dossier d'AMM. [16]

Ce format est obligatoire pour tout type de demande d'AMM indépendamment de la procédure d'enregistrement indépendamment du type d'application. Ce format CTD est aussi obligatoire quel que soit le type de produit (vaccins, médicaments à base de plantes, homéopathie etc.).[17]

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

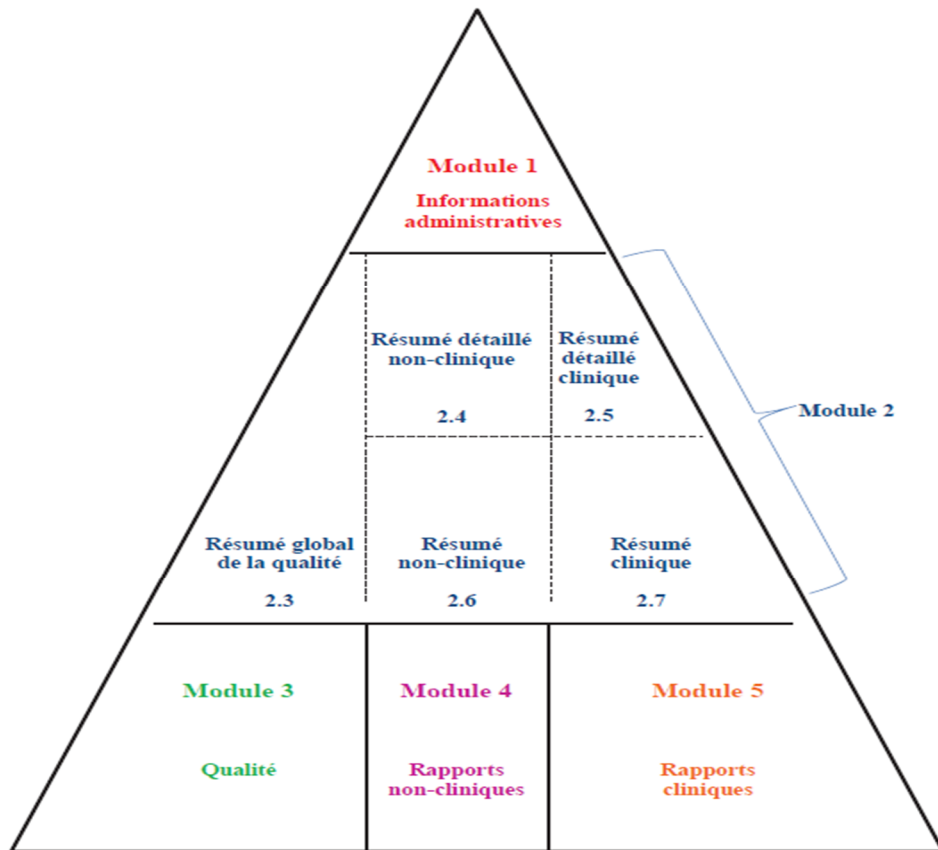


Figure 2: Structure du format CTD [18]

Ces 5 Modules doivent être présentés en respectant strictement la présentation, le contenu et le système de numérotation, défini également dans le Volume 2B de l’avis aux demandeurs relatif à la présentation et au format du dossier d’AMM.

Le module 1 est spécifique à chaque pays tandis que les modules 2, 3, 4 et 5 sont communs à tous les pays.

4.1.1.2.1. Module 1

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

Dans cette partie du dossier, on retrouvera notamment :

- Une lettre de couverture.
- Un formulaire de demande.
- L'information Produit (RCP, notice, étiquetage et maquettes).
- L'information sur les experts Qualité, Clinique et Non-clinique (déclarations signées accompagnées d'une description des diplômes, de la formation et des activités professionnelles),
 - Exigences spécifiques liées au statut de la demande.
 - Evaluation du risque environnemental.
 - Un Résumé du Système de Pharmacovigilance (SPS) du demandeur.
 - Un Plan de Gestion de Risque (PGR).

Un RCP est un document de quelques pages synthétisant les caractéristiques du médicament telles que la dénomination, la composition, la forme pharmaceutique, les indications thérapeutiques, la posologie, les contre-indications, les interactions, les effets indésirables, les propriétés pharmacologiques ainsi que les données pharmaceutiques. Le nom du titulaire ainsi que le numéro d'AMM sont également présents. La notice destinée au patient présente l'essentiel des informations du RCP dans un vocabulaire plus accessible. L'étiquetage est un document qui présente les informations minimales à faire figurer sur l'emballage extérieur et le conditionnement primaire.[72]

La pharmacovigilance est la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation. Elle repose sur l'enregistrement et l'évaluation des effets indésirables notifiés par les professionnels de santé, les patients et les industriels.

Toute entreprise exploitant un médicament doit mettre en place un service de pharmacovigilance et doit disposer d'un système de pharmacovigilance.

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

MODULE 1 RENSEIGNEMENTS D'ORDRE ADMINISTRATIF	
1.1. Table des matières	Il y a lieu de présenter une table des matières exhaustive des modules 1 à 5 du dossier
1.2. Formulaire de demande (annexe I)	<ul style="list-style-type: none"> Toutes les rubriques de 1 à 10 doivent figurer dans le formulaire. Il doit être signé et daté à la dernière page par le pharmacien responsable.
EN ANNEXE	<ul style="list-style-type: none"> Une copie des autorisations de fabrication pour les produits importés
1.3. Information sur le produit	
1.3.1 Résumé des caractéristiques du produit (annexe II)	Toutes les rubriques de 1 à 7 doivent figurer dans le RCP du médicament (pour les rubriques ne concernant pas un médicament donné, mettre : Sans objet). Le RCP doit être paginé, signé et daté à la dernière page par le pharmacien responsable.
1.3.2 Notice (annexe III) et Etiquetage (annexe IV)	<i>la notice et étiquetage</i> (conditionnements primaire et extérieur) doivent être rédigés en arabe et en français , facilement lisibles, clairement compréhensibles et indélébiles. Les informations peuvent être rédigées en plusieurs langues, à conditions que les mêmes informations figurent dans toutes les langues utilisées. Ces informations, dans certains cas et sur demande dûment motivée, peuvent être rédigées uniquement en français ou en anglais. Le projet d'étiquetage avec sa charte graphique (dimension et couleur) doit être déposé dans sa forme définitive et aucune modification ne peut être faite, sans la validation préalable de l'administration.
1.3.3 Echantillons	Le demandeur fournit un échantillon ou des maquettes du conditionnement primaire, du conditionnement extérieur, des étiquetages et des notices pour le médicament concerné.
1.7.1 Plan de pharmacovigilance : procédure décrivant le système de pharmacovigilance prévu par le demandeur	
-1.7.2 Plan de gestion de risque : Le plan de gestion de risque est exigé pour :	<ul style="list-style-type: none"> les molécules nouvellement introduites. Toutefois, le PGR peut ne pas être déposé pour les dites substances, ayant prouvé leur sécurité, sur présentation d'un justificatif. les médicaments bio-similaires et les médicaments dont la substance active a présenté auparavant un problème de sécurité d'emploi à l'échelle nationale et internationale. Ce plan doit comporter l'ensemble des activités de pharmacovigilance et d'interventions qui permettent de mieux identifier, caractériser, prévenir et minimiser les risques d'un médicament et de surveiller le bon usage dans les conditions réelles d'utilisation.
Les éléments exigés par l'article 2 du décret d'AMM :	
	<ul style="list-style-type: none"> La quittance de paiement de la rémunération du service rendu par la DMP; Le certificat des Bonnes Pratiques de Fabrication pour les produits importés délivré par les autorités compétentes du pays ou le médicament est fabriqué ; <i>(l'original ou copie certifiée conforme)</i> Le contrat de délégation d'une ou de plusieurs opérations de fabrication, de contrôle, de conditionnement ; <i>(l'original ou copie certifiée conforme)</i> L'autorisation de mise sur le marché dans le pays d'origine pour les produits sous licence, <i>(l'original ou copie certifiée conforme)</i> Le certificat de produit pharmaceutique pour les produits sous licence. <i>(l'original ou copie certifiée conforme)</i> NB/ Les copies doivent être certifiées conformes aux originaux soit par l'autorité du pays d'origine soit par le consulat marocain ou par un notaire soit cachetés et signés par le pharmacien responsable de l'établissement marocain, attestant la copie conforme à l'original. La traduction de l'AMM du pays d'origine en langue française et tout autre document accompagnant le Module 1 rédigé dans une autre langue que l'arabe ou le français. Les documents traduits doivent être signés par le pharmacien responsable. Attestation de consentement de l'établissement pharmaceutique industriel titulaire de l'AMM permettant au demandeur d'utiliser son dossier dans le cas de la copie intégrale. Attestation de changement de nom délivrée par le titulaire d'AMM dans le pays d'origine.

Tableau 1: Arborescence du module 1 selon le CTD [19]

4.1.1.2.2. Module 2

Le Module 2, a pour objet de résumer les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, les données non-cliniques et cliniques des Modules 3, 4 et 5. L'organisation de ces résumés est décrite dans les lignes directrices ICH M4Q, M4S and M4E. Cette partie du dossier doit être préparée par des experts Qualité, Clinique et Non-clinique, possédant des qualifications techniques ou professionnelles adéquates. L'expert pharmaceutique doit être un pharmacien doté d'une expérience pratique suffisante dans la recherche et le développement ou dans la fabrication ou dans les contrôles physiques, chimiques, physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques. L'expert clinicien doit être un médecin doté d'une expérience pratique clinique et statistique suffisante. Enfin l'expert toxicologue et pharmacologue doivent être qualifiés dans ces matières avec une expérience pratique suffisante. Ces personnes sont tenues de procéder à une évaluation critique de la qualité du médicament et des essais réalisés sur l'animal et sur l'homme et de mettre en évidence toutes les données pertinentes pour l'évaluation.

Le module 2 se présente sous la forme de 7 sections :

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

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

biologiques présentées dans le Module 3. Il suit la même présentation que celle du Module 3 et il ne doit en aucun cas contenir des informations ou justifications qui ne seraient pas présentes dans le Module 3 ou dans une autre section du dossier. Il doit permettre à l'évaluateur Qualité d'avoir une vue d'ensemble sur le Module 3. Il doit mettre en évidence les paramètres et les points critiques relatifs aux aspects de la qualité et fournir une justification des écarts si les lignes directrices ne sont pas suivies. Le QOS d'un médicament contenant une substance active chimique ne doit pas dépasser 40 pages, à l'exclusion des tableaux et figures. La substance active et le produit fini seront présentés dans deux rubriques différentes : la substance active en section 2.3.S et le produit fini en section 2.3.P, comme dans le Module 3. On retrouvera principalement dans la section 2.3.S : le nom du fabricant de la substance active, une brève description du procédé de fabrication ainsi que les contrôles associés, un résumé sur les spécifications de la substance active ainsi que les procédures analytiques et leurs validations associées, une brève description des standards de référence utilisés et du conditionnement de la substance active et un résumé des études de stabilité. La section 2.3.P sera organisée de façon très proche, on retrouvera principalement : une brève description de la composition du produit fini, un résumé sur le développement pharmaceutique, le nom du fabricant du produit fini, une brève description du procédé de fabrication ainsi que les contrôles associés, un résumé des spécifications du produit fini ainsi que les procédures analytiques et leurs validations associées, une brève description des standards de référence, du conditionnement primaire du produit fini et un résumé des études de stabilité.[54]

Le Nonclinical Overview ou Résumé détaillé non-clinique en section 2.4 est une évaluation critique de l'information préclinique du dossier. Il ne doit pas excéder 30 pages. Toute déviation des lignes directrices concernant la conduite des études précliniques doit être justifiée. Cette section doit présenter une discussion et une

justification de la stratégie des études précliniques, une évaluation des études ayant permis d'établir un profil pharmacologique, pharmacocinétique et toxicologique du médicament. Les résultats de ces études précliniques doivent permettre de définir les caractéristiques du médicament et contribuer à démontrer la sécurité du médicament dans l'usage clinique revendiqué chez l'homme.[55]

Le Clinical Overview ou Résumé détaillé clinique en section 2.5 est une analyse critique de l'information figurant dans le résumé clinique en section 2.7 et les études cliniques présentées dans le Module 5 du dossier. Il doit décrire la démarche par rapport au développement clinique, évaluer la qualité du design et la performance des études cliniques, donner un bref résumé des observations cliniques issues de ces études (Pharmacologie clinique, Efficacité, Sécurité) y compris les limites de ces études. Il doit également fournir une évaluation du rapport bénéfices/risques sur la base des résultats des études. Il est exigé une interprétation de la façon dont les observations relatives à l'efficacité et à la sécurité justifient la posologie proposée et les indications visées ainsi qu'une évaluation de la façon dont le résumé des caractéristiques du médicament est rédigé de façon à optimiser les bénéfices et gérer les risques. Ce document ne doit pas dépasser 30 pages en général.[56]

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

Le Clinical Summary ou Résumé clinique en section 2.7 présente un résumé factuel détaillé de l'information clinique incluse dans le Module 5. Ce résumé comporte les résultats de toutes les études biopharmaceutiques, des études cliniques de pharmacologie et des études cliniques d'efficacité et de sécurité. Il est exigé un résumé de chaque étude.

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

MODULE 2 : RESUMES
2.1 Table globale des matières / (pagination)
2.3. Résumé global de la qualité
2.4. Résumé non-clinique (à l'exception des génériques)
2.5. Généralités Cliniques
2.6. Résumé écrit non clinique et sous forme de tableaux (à l'exception des génériques)
2.7. Résumé clinique

Tableau 2: Arborescence du module 2 selon le CTD [19]

4.1.1.2.3. Module 3 :

Le Module 3, commun à chaque région, est la partie Qualité du dossier qui sépare en deux sections différentes les informations relatives à la substance active (3.2.S) et le produit fini associé (3.2.P). Ces deux sections sont organisées de façon très proche.

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

- Informations générales (nomenclature, structure, propriétés générales).
- Fabrication (nom du fabricant, procédé de fabrication et contrôles en cours, contrôles des matières, des étapes critiques et des produits intermédiaires, validation du procédé de fabrication et développement pharmaceutique).
- Caractérisation (élucidation de la structure et impuretés).
- Contrôle de la substance active (spécifications utilisées pour le contrôle de routine et leur justification, méthodes analytiques et leur validation et résultats des contrôles réalisés sur différents lots).

- Substances de référence.
- Conditionnement de la substance active.
- Stabilité.

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

- Description et composition du produit fini.
- Développement pharmaceutique.
- Fabrication (nom du ou des fabricant(s), composition, procédé de fabrication et contrôles en cours, contrôles des étapes critiques et validation du procédé).
- Contrôle des excipients.
- Contrôle du produit fini.
- Substances de référence.
- Conditionnement du produit fini.
- Stabilité.

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

MODULE 3 : QUALITE (INFORMATION CHIMIQUE, PHARMACEUTIQUE ET BIOLOGIQUE POUR LES MÉDICAMENTS)
3.1. Table des matières / (<i>pagination</i>)
3.2. S Substance active
3.2. S.1 Information générale
3.2. S.2 Fabrication
3.2. S.2.1 Fabricant (s) :
3.2. S.3 Caractérisation
3.2. S.4 Contrôle de la substance active
3.2. S.5 Normes ou substances de référence
3.2. S.6 Conditionnement et système de fermeture
3.2. S.7 Stabilité
(CEP) : Le certificat de conformité à la pharmacopée européenne est accepté, s'il comporte notamment la déclaration d'accès au CEP
3.2. P Produit fini (NOM, DOSAGE FORME)
3.2. P.1 Description et composition du produit fini
3.2. P.2 Développement pharmaceutique
3.2. P.3 Fabrication
3.2. P.3.1 Fabricant(s)
Les dossiers des lots de fabrication et de conditionnement relatifs aux lots de validation pour les médicaments à la fabrication locale.
3.2. P.4 Contrôle des excipients
3.2. P.5 Contrôle du produit fini
3.2. P.6 Normes ou substances de référence
3.2. P.7 Conditionnement et système de fermeture
3.2. P.8 Stabilité
<ul style="list-style-type: none"> • Partie 3.2.P relative au solvant pour les injectables

Tableau 3: Arborescence du module 3 selon le CTD [19]

4.1.1.2.4. Module 4

Le Module 4 contient les informations non-cliniques, c'est-à-dire les informations recueillies lors de l'usage du médicament chez l'animal, sous forme de rapports d'études relatives à la pharmacologie, la pharmacocinétique et à la toxicité.

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

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

Tableau 4: Arborescence du module 4 selon le CTD [13]

4.1.1.2.5. Module 5

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

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

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

Tableau 5: Arborescence du module 5 selon le CTD [13]

4.2. Contenu du dossier d'AMM au Maroc

4.2.1. Données relatives aux lignes directrices scientifiques

Le demandeur et des autorités de santé doivent éviter au maximum les variations de dossier qui sont inutiles, de ce fait, il est pertinent d'appliquer la règle du « nécessaire et suffisant » lors de la rédaction du dossier, c'est-à-dire d'éviter de fournir des descriptions inutilement trop détaillées. [20]

Dans cette section, nous nous focaliserons sur le Module 3 relatif à la Qualité.

4.2.1.1. La substance active

4.2.1.1.1. Généralités

La substance active correspond au composé du médicament qui possède l'effet thérapeutique. Elle est définie par la monographie « Substances pour usage pharmaceutique » dans la Pharmacopée Européenne. Les substances pour usage pharmaceutique sont des substances organiques ou inorganiques. Elles peuvent être obtenues à partir de sources naturelles ou produites par extraction à partir de matières premières, par fermentation ou par synthèse. Elles sont produites par des procédés conçus pour assurer une qualité reproductible et satisfaire aux exigences des monographies ou de spécifications approuvées. Les substances actives doivent être produites selon les bonnes pratiques de fabrication. [21]

Les substances actives peuvent être classées en 3 catégories :

- Nouvelle substance active.
- Substance active existante non décrite dans la Pharmacopée européenne.
- Substance active existante décrite dans la Pharmacopée européenne.

Il convient de noter que chaque substance active du produit fini sera documentée dans une section 3.2.S spécifique au sein du module 3 du dossier d'AMM. En fonction de la catégorie de la substance active, les données exigées en section 3.2.S du dossier d'AMM. [22]

✦ Substance active dont le fabricant est détenteur d'un CEP :

Un CEP est un certificat délivré au fabricant de substance active pour une durée de 5 ans. Il a pour but de démontrer que la qualité d'une substance active est convenablement contrôlée par la monographie correspondante de la Pharmacopée européenne.

Un CEP est constitué de quelques pages seulement avec en annexes les méthodes d'analyse complémentaires si nécessaire. Il mentionne également quels sont les solvants résiduels contrôlés et les critères d'acceptation.

Le CEP doit faire référence à l'AMM concernée, c'est-à-dire au nom du demandeur du dossier d'AMM, au nom du médicament et au numéro d'AMM.[23]

4.2.1.1.2. Les spécifications :

Le dossier d'AMM doit définir le niveau de qualité exigé pour la substance active. Pour cela, il doit établir les spécifications, c'est-à-dire une liste de tests avec les méthodes analytiques et les critères d'acceptation associés pour lesquels la substance active doit être conforme. Ces spécifications définissent un « standard de qualité ». Les spécifications de la substance active seront présentées sous forme de tableau en section 3.2.S.4.1 du Module 3 et justifiées en section 3.2.S.4.5. [24]

Elles correspondent à minima aux contrôles exigés par la Pharmacopée en vigueur ainsi que ceux éventuellement déclarés dans le CEP (solvants, impuretés) qui sont fabricant dépendant. Il est généralement demandé par les autorités de distinguer dans le dossier d'AMM les contrôles effectués par le fabricant de la substance active de ceux effectués par le fabricant du produit fini à réception de la substance active. Ces spécifications doivent être en principe identiques. Cependant, le titulaire d'AMM n'est pas dans l'obligation d'accepter des tests redondants, des limites resserrées inutilement ou des méthodes d'analyse obsolètes. De plus, le fabricant de produit fini peut être amené à ajouter certains tests, à titre d'exemple, dans le cas d'une solution injectable stérile, le fabricant de produit fini effectuera le test des endotoxines sur la substance active à réception, de façon à s'assurer que sa matière première est suffisamment « propre » d'un point de vue microbiologique. De plus les contrôles effectués par le fabricant du produit fini à réception de la substance active sont couverts par les Bonnes

Pratiques de Fabrication et doivent être justifiés sur la base d'une évaluation des risques et sur la base des données historiques soutenues par l'audit fournisseur. Par conséquent le tableau des spécifications de la substance active relatives au fabricant du produit fini figurant dans le dossier d'AMM ne doit pas mentionner une notion de contrôle réduit ou délégué. Cette notion de délégation de contrôle peut être regardée lors d'une inspection mais ne doit pas faire l'objet d'une évaluation dans le cadre d'un dossier d'AMM. On peut noter également que les critères d'acceptation des spécifications pour la substance active seront les mêmes tout au long de la durée de recontrôle. [25]

4.2.1.1.3. Les impuretés

Au sens de la Pharmacopée, une impureté dans une substance active pour usage pharmaceutique est défini comme un composant autre que l'entité chimique défini comme étant la substance. Les informations sur les impuretés sont incluses dans la section 3.2.S.3.2. [26]

Les impuretés sont classées en 3 catégories :

- Impuretés organiques.
- Impuretés inorganiques.
- Solvants résiduels.

Les impuretés organiques peuvent être générées durant le procédé de fabrication de la substance active ou durant le stockage de la substance active. Ce sont essentiellement des matières de départ, des sous-produits, des intermédiaires, des produits de dégradation de la substance active, des réactifs, des ligands et des catalyseurs. [27]

Les impuretés inorganiques peuvent résulter du procédé de fabrication. Ce sont essentiellement des réactifs, des ligands, des catalyseurs, des métaux lourds ou résidus métalliques et des sels inorganiques. [35]

Les solvants résiduels sont traités dans la ligne directrice ICH Q3C (R5) « Guideline for residual solvents »[23]

4.2.1.1.4. Les données de stabilité :

Le but des études de stabilité est de mettre en évidence l'évolution de la qualité de la substance active sous l'influence de différents facteurs tels que la température, l'humidité et la lumière afin d'établir une durée de recontrôle et des conditions de conservation. Les études de stabilité seront effectuées sur un conditionnement représentatif du conditionnement industriel. [57]

Concernant les exigences en termes d'études de stabilité liées à la substance active, l'approche est la suivante. Pour une substance active non décrite dans une monographie de Pharmacopée officielle, des études de stabilité selon ICH doivent être versées dans le dossier d'AMM en section 3.2.S.7.[58]

Dans le cas d'une substance active décrite dans une monographie de Pharmacopée officielle, qui couvre les produits de dégradation pour lesquels des limites sont définies et pour laquelle une période de recontrôle est définie dans le CEP, aucune donnée de stabilité n'est à verser en section 3.2.S.7 du dossier d'AMM.[58]

L'objectif de ces études de stabilité est d'établir une période de recontrôle qui sera applicable pour tous les futurs lots de substance active qui seront fabriqués selon le même procédé de fabrication. Si les données de stabilités montrent une très faible variabilité inter lots ainsi qu'une très faible dégradation, la période de recontrôle proposée dans le dossier sera acceptable. De plus, il est possible d'extrapoler les résultats de stabilité afin d'étendre la période de recontrôle.[59]

4.2.1.2. Le produit fini :

4.2.1.2.1. Le développement pharmaceutique :

L'objectif du développement pharmaceutique est de concevoir un produit de qualité dont le procédé de fabrication puisse assurer la performance attendue du produit fini. Les informations et les connaissances acquises lors du développement permettront de définir les spécifications du produit fini et les contrôles de fabrication.[60]

Les propriétés physico-chimiques et biologiques de la substance active qui sont susceptibles d'influencer la performance du produit fini et sa fabrication doivent être identifiées et discutées. A titre d'exemples, les propriétés suivantes peuvent être examinées :

La solubilité, la teneur en eau, la taille des particules, le pH, la sensibilité à l'oxygène et la chaleur. Les résultats de ces études peuvent permettre de justifier les spécifications de la substance active en section 3.2.S.4.5 mais peuvent aussi influencer le choix du procédé de fabrication et le choix de la formulation.[61]

La compatibilité de la substance active avec les excipients doit être étudiée.

Les excipients choisis, leur concentration, les caractéristiques qui peuvent influencer la performance du produit fini doivent être étudiés. La compatibilité des excipients entre eux doit être vérifiée.

En prenant en considération l'usage attendu du produit fini ainsi que la voie d'administration, un résumé sur le développement de la formule et de ces attributs critiques doit être décrit.

Le surdosage, s'il est utilisé lors de la fabrication du produit fini, doit être justifié d'un point de vue sécurité et efficacité du produit fini.

Cette section doit aussi décrire les paramètres critiques du procédé de fabrication du produit fini qui devront être contrôlés.

Le choix du conditionnement primaire sera discuté et la possibilité d'une protection contre la lumière ou l'humidité sera étudiée si nécessaire. Les données collectées durant le développement doivent être présentées pour justifier le choix du matériau de conditionnement du produit fini du point de vue de sa stabilité, de son intégrité, de sa compatibilité, de sa méthode d'administration et de son éventuelle stérilisation. [66]

4.2.1.2.2. Le procédé de fabrication du produit fini :

Les médicaments à usage humain sur le marché marocain doivent être produits selon les règles relatives aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Certains éléments des BPF et de l'assurance qualité ne doivent pas nécessairement être décrits dans le dossier d'AMM, à titre d'exemple, la qualification du personnel et les procédures de nettoyage du matériel. En général, le dossier d'AMM doit décrire uniquement les éléments d'assurance qualité qui sont spécifiques au médicament.[62]

Le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque site impliqué dans la fabrication et le contrôle du médicament doivent être mentionnés en section 3.2.P.1. Il sera d'ailleurs demandé d'identifier le site responsable de la libération des lots sur le marché.

Le procédé de fabrication doit être décrit dans le dossier en section 3.2.P.3.3. Il est d'usage de le présenter dans un premier temps sous forme d'un organigramme, détaillant les différentes étapes du procédé, les matériaux utilisés ainsi que les contrôles en cours.

Ensuite s'en suit une description narrative listant chaque étape, incluant le conditionnement. Cette description doit mentionner pour chaque étape les contrôles en cours à effectuer ainsi que les limites correspondantes. Les contrôles en cours (ou IPC pour In- Process Control) doivent aussi figurer sur l'organigramme et sont rappelés en section 3.2.P.3.4. [70]

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

4.2.1.2.3. Les spécifications :

Le dossier d'AMM doit définir le niveau de qualité exigé pour le produit fini en vue de sa commercialisation. Pour cela, il doit établir les spécifications, c'est-à-dire une liste de tests avec les méthodes analytiques et les critères d'acceptation associés pour lesquels le produit fini doit être conforme, à libération et à péremption. Chaque lot de produit fini libéré doit être conforme à ces spécifications. De même, chaque lot mis en stabilité doit être conforme à ces spécifications. Elles définissent un « standard de qualité ». Elles sont généralement définies suite à l'expérience acquise durant le développement pharmaceutique.[63]

Elles seront présentées en section 3.2.P.5.1 (spécifications à libération) et en section 3.2.P.8.1 (à péremption). Les critères d'acceptation à libération peuvent être différents. En revanche, cette possibilité s'applique uniquement aux produits finis et non aux substances actives.

4.2.1.2.4. Les impuretés :

Les impuretés suivies dans le produit fini sont uniquement les produits de dégradation de la substance active, les solvants résiduels et les impuretés résultant de la réaction de la substance active avec un excipient ou le conditionnement primaire. Les impuretés de synthèse de la substance active ne se recherchent pas dans le produit fini, à moins que cette impureté soit aussi une impureté de dégradation de la substance active. Les contaminants extérieurs, les impuretés des excipients dans le produit fini et les impuretés extraites du conditionnement sont exclues de cette note explicative. Les informations relatives aux produits de dégradation seront incluses dans la section 3.2.P.5.5.[64]

La méthode analytique de détection et de quantification des impuretés doit être adaptée et validée, la limite de report doit être supérieure à la limite de quantification de la méthode. Les spécifications du produit fini en section 3.2.P.5.1 (à libération) et en section 3.2.P.8.1 (à péremption) doivent lister les produits de dégradation observés durant le procédé de fabrication et les études de stabilité du produit fini. Le choix des produits de dégradation retenus sera justifié en section 3.2.P.5.6. [64]

Les produits de dégradation retenus dans les spécifications seront généralement présentés de cette façon :

- Chaque produit de dégradation spécifié et identifié.
- Chaque produit de dégradation spécifié et non identifié.
- Tout produit de dégradation non spécifié dont le critère d'acceptation sera inférieur ou égal à la limite d'identification.
- Total des produits de dégradation.

4.2.1.2.5. Les données de stabilité :

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

Le design des études de stabilité du produit fini sont basées sur la connaissance du comportement et des propriétés de la substance active, sur les études de stabilité de la substance active et sur les connaissances du produit fini. Si nécessaire, il convient de mener une étude de photo stabilité sur au moins un lot de produit fini, afin de démontrer que l'exposition à la lumière ne provoque pas de changement inacceptable. Les études de stabilité du produit fini seront versées en section 3.2.P.8. Il est conseillé d'utiliser différents lots de substance active pour effectuer les études de stabilités sur le produit fini. [64]

5. Enregistrement d'un médicament à usage humain au Maroc

5.1. Constitution des dossiers :

Le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché de des médicaments à usage humain doit comporter les documents suivants :

- Une demande écrite dument signée par le pharmacien responsable de l'établissement pharmaceutique industriel demandeur, répondant aux conditions prévues du présent décret ;

- Le document technique commun pour l'enregistrement d'un médicament à usage humain dont le contenu est défini par arrêté du Ministre de la santé;

- La quittance de paiement de la rémunération du service rendu par la direction du médicament et de la pharmacie conformément à la réglementation en vigueur, pour l'obtention de l'autorisation.

Le dossier doit comporter en outre :

- le certificat de bonnes pratiques de fabrication délivré à l'établissement pharmaceutique industriel producteur par les autorités compétentes du pays où le médicament est fabriqué, lorsqu'il s'agit d'un médicament importé.

- l'autorisation de mise sur le marché dans le pays d'origine, accompagnée du Certificat de Produit Pharmaceutique, lorsqu'il s'agit d'un médicament sous licence.

- La décision de refus d'autorisation de mise sur le marché du médicament intervenue éventuellement dans un ou plusieurs pays, autres que le pays d'origine, comportant les motifs du refus, et ce lorsqu'il s'agit d'un médicament sous licence.

- Le contrat de sous-traitance relatif à la fabrication du médicament s'il s'agit d'un médicament dont la fabrication est sous traitée.

Lorsqu'il s'agit d'un médicament radio-pharmaceutique, le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché doit comporter en outre :

- La description générale concernant le générateur, la trousse ou le précurseur ou l'ensemble de ces trois éléments, selon l'objet de la demande.

- Les détails complets sur la dosimétrie interne des rayonnements.

- Les instructions détaillées pour la préparation extemporanée et le contrôle de qualité de cette préparation et, le cas échéant, la période maximum de stockage durant laquelle toute préparation intermédiaire, telle que l'éluât ou le produit radio-pharmaceutique prêt à l'emploi, répond aux spécifications prévues.

Lorsqu'une première autorisation de mise sur le marché est octroyée au Maroc pour un médicament comportant une nouvelle entité à structure chimique définie, autre que les excipients, colorants, correcteurs de goût, stabilisants, tampons et conservateurs, un tiers ne peut demander une autorisation de mise sur le marché pour un médicament similaire et faire référence, sans le consentement du titulaire de la première autorisation, aux données fournies par ce titulaire et ayant permis d'établir l'innocuité et l'efficacité de du médicament autorisé et ce, pour une durée de 5 ans à partir de la date d'obtention de l'autorisation initiale de mise sur le marché au Maroc.[28]

L'établissement pharmaceutique industriel demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais précliniques et cliniques :

- si le médicament objet de la demande est un générique d'un médicament de référence. Dans ce cas, l'établissement est tenu de fournir un dossier de bioéquivalence réalisée conformément à la réglementation en vigueur.

- Ou si l'établissement démontre que les substances actives du médicament objet de la demande sont d'un usage médical bien établi et présentent une efficacité reconnue et un niveau de sécurité acceptable par référence détaillée à la littérature scientifique publiée.

Lorsque la demande porte sur un médicament associant pour la première fois des substances actives entrant dans la composition des médicaments, le dossier fourni à l'appui de la demande doit comporter les données relatives à l'intérêt thérapeutique de l'association de ces substances. Lorsqu'il s'agit d'un médicament ne répondant pas à la définition de la spécialité générique, au sens de l'article 2 de la loi n°17-04, parce qu'il comporte, par rapport à une spécialité de référence des différences relatives à la substance active, aux indications thérapeutiques, au dosage, à la forme pharmaceutique ou à la voie d'administration ; ou lorsque la bioéquivalence par rapport à cette spécialité de référence n'a pu être démontrée par des études de biodisponibilité, le document technique commun doit comporter les résultats des essais précliniques et cliniques appropriés, déterminés en fonction des différences précitées.[28]

Lorsque la demande porte sur un médicament biologique similaire à un médicament biologique de référence, le document technique commun doit comporter, les résultats des essais précliniques et cliniques appropriés, réalisés selon les directives de « la Conférence Internationale sur l'Harmonisation ».

La matière première et les procédés de fabrication du médicament biologique similaire doivent satisfaire aux essais de comparabilité selon les directives précitées.

Lorsque la demande porte sur un médicament de même composition qualitative et quantitative, de même forme pharmaceutique, et qui sera produit dans le même site de fabrication qu'un médicament disposant d'une autorisation de mise sur le marché, le dossier de la demande doit comporter :

- Une duplication du dossier de l'autorisation de mise sur le marché initiale ;
- Une attestation de consentement du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché initiale permettant au demandeur d'utiliser son dossier.

Le Ministère de la Santé peut dispenser ce type de médicament du contrôle analytique, après vérification des documents nécessaires au contrôle analytique dudit médicament.

Lorsque la demande porte sur un médicament homéopathique, le document technique commun doit comporter les résultats des essais précliniques et cliniques appropriés, au cas où le demandeur ne peut pas démontrer que l'usage homéopathique dudit médicament ou des souches homéopathiques le composant, est bien établi et présente toutes les garanties d'innocuité par référence à la littérature scientifique publiée et reconnue dans la tradition de la médecine homéopathique.

Les documents et données fournis dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché doivent être à jour à la date de leur dépôt. L'établissement pharmaceutique industriel demandeur demeure responsable de leur authenticité, de leur fiabilité et de leur actualisation.

A cet effet, l'établissement doit transmettre sans délai au ministère de la santé toute donnée nouvelle dont il dispose ou a eu connaissance, notamment les résultats d'études ou de recherches, qui pourrait entraîner une modification de l'évaluation du rapport entre les bénéfices et les risques liés au médicament objet de la demande.

5.2. Demande de renouvellement et de mise à jour de l'AMM :

Le premier renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché est effectué après dépôt et évaluation d'un dossier répondant aux conditions du présent décret, à l'exception des documents relatifs aux essais précliniques et cliniques.

A partir du deuxième renouvellement, le dossier doit comporter :

- Une demande écrite et signée par le pharmacien responsable de l'établissement pharmaceutique industriel demandeur.

- Une déclaration certifiant qu'aucune modification, majeure ou mineure, n'est intervenue dans les éléments du dossier de renouvellement précédent, sous réserve des modifications mineures déclarées au ministère de la santé et des modifications majeures autorisées par celui-ci.

- la quittance de paiement de la rémunération du service rendu par la direction du médicament et de la pharmacie pour le renouvellement, conformément à la réglementation en vigueur.

Tout dossier de demande de renouvellement doit être déposé par l'établissement pharmaceutique industriel concerné auprès du ministère de la santé 180 jours au moins avant l'expiration de la date de validité de l'autorisation de mise sur le marché.

Le ministère est tenu de statuer sur la demande dans un délai de 180 jours au maximum à compter de la date de réception du dossier.

Le ministère de la santé peut demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de lui communiquer, à tout moment, les données complémentaires afférentes à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité du médicament, dont il a besoin.

5.3. Instruction du dossier de la demande :

Le dossier de demande de l'autorisation de mise sur le marché doit être déposé auprès du ministère de la santé (Direction du Médicament et de la Pharmacie), contre accusé de réception.

Le Ministère de la Santé dispose d'un délai maximum de 60 jours, à compter de la date de dépôt, pour se prononcer sur la recevabilité du dossier de la demande, en prenant en considération le nombre et le contenu des documents composant le dossier.

Lorsque le dossier de demande est jugé irrecevable, l'établissement pharmaceutique industriel en est informé par lettre recommandée avec accusé de réception, exposant les motifs de l'irrecevabilité.

L'établissement peut introduire un recours motivé auprès du Ministre de la Santé contre la décision d'irrecevabilité, dans un délai n'excédant pas 60 jours à compter de la date de réception de la lettre précitée.

En cas de maintien de la décision d'irrecevabilité ou d'expiration du délai de recours, l'établissement concerné est tenu de retirer le dossier de demande sinon il est définitivement classé par le ministère.

Lorsque le dossier de demande est jugé recevable, l'établissement pharmaceutique industriel en est informé par écrit. Le Ministère de la Santé dispose d'un délai de 45 jours, à compter de la date de notification de la recevabilité, pour se prononcer sur l'intérêt thérapeutique, l'efficacité et l'innocuité du médicament concerné, après avis de la commission nationale d'autorisation de mise sur le marché.

En cas d'avis favorable de la commission, le ministère de la santé notifie par écrit à l'établissement pharmaceutique industriel concerné un accord de principe et l'invite à déposer :

- Un nombre suffisant d'échantillons du médicament objet de la demande;
- Les documents et l'ensemble des réactifs et moyens nécessaires au contrôle analytique dudit médicament.

Si le dépôt n'est pas effectué dans un délai maximum de 90 jours à compter de la date de la notification de l'accord de principe, ce dernier devient caduc.

L'avis favorable de la commission peut être assorti de réserves à satisfaire dans un délai maximum de 60 jours à compter de la date de notification desdites réserves par le ministère à l'établissement demandeur.

A compter de la date de dépôt des échantillons avec les éléments nécessaires à l'analyse, le ministère de la santé dispose d'un délai maximum de 180 jours pour se prononcer sur l'évaluation du dossier d'autorisation de mise sur le marché et sur le contrôle analytique des échantillons.

Si l'évaluation du dossier d'autorisation de mise sur le marché soulève des remarques, l'établissement pharmaceutique industriel demandeur en est informé par écrit. Il dispose d'un délai de 60 jours, à compter de la date de son information, pour apporter les compléments requis.

Lorsque la commission estime que le médicament objet de la demande d'autorisation de mise sur le marché n'a pas d'intérêt thérapeutique, ou que les bénéfices dudit médicament sont faibles par rapport aux risques encourus, elle émet un avis défavorable. Dans ce cas, la décision de refus de la demande est notifiée par le ministère de la santé, par lettre motivée et recommandée avec accusé de réception, à l'établissement pharmaceutique industriel demandeur.

L'établissement pharmaceutique industriel demandeur peut introduire un recours auprès du ministre de la santé, dans un délai n'excédant pas 60 jours à partir de la date de notification de la décision de refus.

La demande de recours, accompagnée de l'argumentaire nécessaire, est soumise pour examen à la commission lors de sa première réunion ultérieure. La réponse au recours est notifiée à l'établissement demandeur.

Si la réponse est défavorable, le refus de l'autorisation du médicament concerné devient définitif. L'établissement concerné est tenu, dans ce cas, de retirer le dossier de demande sinon il est définitivement classé par le ministère.

Si au cours de l'instruction du dossier de demande de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament ayant reçu un avis favorable de la commission nationale d'autorisation de mise sur le marché, l'établissement demandeur change, le nouvel établissement subroge au premier dans les obligations et droits afférents à l'obtention de l'autorisation, sous réserve de l'accord du ministère de la santé après examen des documents suivants :

- Une demande écrite dûment signée par le pharmacien responsable du nouvel établissement pharmaceutique industriel.

- Une lettre d'accord dûment signée par le pharmacien responsable de l'établissement pharmaceutique industriel initial.

- L'accord du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans le pays d'origine sur le changement de l'établissement, s'il s'agit d'un médicament sous licence.

- Tout autre document ou information complémentaire en rapport avec le médicament concerné.

5.4. L'octroi de l'autorisation de mise sur le marché :

En cas de conformité des résultats du contrôle analytique et de l'évaluation du dossier, l'établissement pharmaceutique industriel concerné dispose d'un délai maximum de 15 jours, à compter de la date de notification de cette conformité, pour fournir au ministère de la santé une attestation certifiant qu'aucune modification n'est

intervenue dans les éléments produits à l'appui de la demande, sous réserve des modifications portées à la connaissance du ministère entre temps.

Le ministère de la santé délivre l'autorisation de mise sur le marché à l'établissement pharmaceutique industriel concerné dans un délai maximum de 15 jours à compter de la date de réception de ladite attestation.

L'autorisation de mise sur le marché est valable pour une durée de 5 ans, renouvelable conformément aux dispositions du chapitre III du présent décret.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit informer le ministère de la santé de la date effective de commercialisation du médicament.

Les lots pilotes du médicament, fabriqués pour les besoins de l'autorisation de mise sur le marché, ne doivent en aucun cas être distribués sur le marché, à titre gratuit ou onéreux.

En cas de non-conformité des résultats du contrôle analytique ou de l'évaluation du dossier, la demande de l'autorisation de mise sur le marché est refusée.

Dans ce cas, l'établissement pharmaceutique industriel demandeur de l'autorisation est tenu de fournir au ministère de la santé, dans un délai n'excédant pas 365 jours, le procès-verbal de destruction des échantillons déclarés non conformes fabriqués pour les besoins de l'autorisation de mise sur le marché.

Lorsqu'il s'agit d'un médicament, à base de nouvelles entités chimiques, n'ayant jamais fait l'objet d'un enregistrement dans un pays dont la pharmacopée est reconnue au Maroc, le ministère de la santé se prononce sur la demande d'autorisation de mise sur le marché dudit médicament dans un délai de 4 ans à compter de la date de dépôt du dossier par l'établissement demandeur.

Dans le cas où le ministère demande à l'établissement demandeur des informations complémentaires, le délai susmentionné est suspendu jusqu'à ce que les informations complémentaires requises aient été fournies.

Lorsque le Ministère de la Santé juge qu'un médicament présente un intérêt majeur de santé publique, il peut appliquer une procédure accélérée pour l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché y afférente.

5.5. Transfert de l'autorisation de mise sur le marché :

Tout changement du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament est subordonné à une autorisation de transfert délivrée par le ministère de la santé, après examen d'un dossier comportant les documents suivants :

- Une demande écrite formulée par le futur titulaire de l'autorisation de mise sur le marché précisant les lieux de fabrication, de contrôle, de conditionnement et de libération des lots du médicament concerné.

- L'accord de l'actuel titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

- L'accord du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans le pays d'origine, s'il s'agit d'un médicament sous licence.

- Une copie certifiée conforme à l'original de l'autorisation de mise sur le marché.

- L'engagement du demandeur de se soumettre à l'ensemble des conditions auxquelles a été subordonnée l'autorisation de mise sur le marché.

- Le résumé des caractéristiques du produit.

- Le projet du nouvel étiquetage sur le conditionnement primaire et le conditionnement secondaire et de la nouvelle notice du médicament.

- L'engagement de l'actuel et du futur titulaires de l'autorisation de mise sur le marché d'assurer l'approvisionnement normal du marché dans la limite de leurs responsabilités respectives.

- Une quittance de paiement de la rémunération du service rendu par la direction du médicament et de la pharmacie pour le transfert de l'autorisation de mise sur le marché.

- Tout autre document ou information complémentaire en rapport avec le transfert.

Le dossier de demande de changement du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit être déposé auprès du ministère de la santé (direction du médicament et de la pharmacie) par l'établissement pharmaceutique futur titulaire de l'autorisation.

Le ministère de la santé délivre à l'établissement demandeur l'autorisation de transfert dans un délai maximum de 30 jours à compter de la date de dépôt du dossier.

5.6. La suspension et du retrait de l'autorisation de mise sur le marché

A la suite d'une réclamation, d'une inspection, d'une alerte ou de toute autre forme d'information parvenue au ministère de la santé, celui-ci suspend l'autorisation de sur le marché.

Une mise en demeure est adressée à l'établissement pharmaceutique industriel titulaire de ladite autorisation, en vue de remédier à l'anomalie constatée, ou en vue d'apporter les explications utiles, dans un délai fixé par le ministère en fonction de la gravité du fait relevé.

Si à l'expiration du délai précité, l'établissement concerné n'obtempère pas ou que les explications fournies ou les mesures prises ne sont pas adéquates, le ministère procède au retrait de l'autorisation de mise sur le marché.

Si la réponse de l'établissement ou que les éléments fournis sont satisfaisants, le ministère lève la suspension et modifie, le cas échéant, les termes de l'autorisation de mise sur le marché.

Tout retrait d'une autorisation de mise sur le marché à la demande de l'établissement pharmaceutique industriel qui en est titulaire, doit faire l'objet d'un dossier déposé auprès du ministère de la santé (direction du médicament et de la pharmacie) comportant les documents suivants :

- Une demande écrite, dûment signée par le pharmacien responsable de l'établissement précisant les justificatifs du retrait ;
- Une copie certifiée conforme à l'original de l'autorisation de mise sur le marché;
- Tout autre document justifiant la demande de retrait.

Le ministère de la santé peut requérir de l'établissement toute information complémentaire qu'il estime nécessaire.

La décision de retrait ne peut être prise qu'après avis de la commission nationale d'autorisation de mise sur le marché, qui apprécie les justificatifs présentés et évalue l'impact de ce retrait sur la prise en charge des patients.

En cas de refus de retrait d'autorisation de mise sur le marché, l'établissement qui en est titulaire est tenu de maintenir le médicament concerné sur le marché.

L'établissement pharmaceutique industriel demandeur peut introduire un recours auprès du ministre de la santé, dans un délai n'excédant pas 60 jours à partir de la date de notification de la décision de refus. Le recours, accompagné de l'argumentaire nécessaire, est soumis à la commission pour examen, lors de sa première réunion ultérieure.

En cas de suspension ou de retrait de l'autorisation de mise sur le marché par le ministère de la santé, d'un médicament impropre à la consommation, accompagnés d'un rappel de lots, l'établissement pharmaceutique industriel concerné est tenu de fournir au ministère, dans un délai ne dépassant pas 365 jours, le procès-verbal de destruction des lots ayant fait l'objet du rappel.

5.7. La commission nationale d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain :

Il est institué auprès du Ministre de la santé une commission nationale d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain, désignée ci-après par « la commission».

La commission est consultée par le Ministre sur l'intérêt thérapeutique, l'efficacité et l'innocuité de :

- Tout médicament à base d'une ou plusieurs substances actives nouvelles qui sera introduit sur le marché.

- Tout médicament biologique similaire.

- Toute modification ou extension des indications thérapeutiques d'un médicament, autre que les restrictions d'indications liées à un problème de sécurité et/ou d'innocuité du médicament concerné.

- Toute modification ou extension de dosage, de forme pharmaceutique ou de présentation d'un médicament.

Elle donne également son avis sur le retrait de l'autorisation de mise sur le marché de tout médicament et peut être consultée par le Ministre de la santé sur toute autre question en rapport avec la mise sur le marché des médicaments.

La commission comprend des représentants du ministère de la santé et des experts. La liste nominative des experts est fixée par arrêté du ministre de la santé.

Les experts, membres de la commission, sont tenus au secret professionnel, en ce qui concerne les informations contenues dans les dossiers soumis à l'avis de la commission.[28]

6. Conclusion :

Pour pouvoir mettre un nouveau médicament sur le marché marocain, une autorisation de mise sur le marché (AMM) attribuée par le Ministère de la Santé est requise. La demande de cette autorisation se présente sous la forme d'un document papier de quelques pages, composé généralement du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), de la notice et de l'étiquetage. En vue de l'octroi de cette autorisation, une demande par le biais du dépôt d'un dossier d'AMM doit être présentée auprès de la Direction du Médicament et de la Pharmacie.

Les données scientifiques issues des phases de Recherche et Développement sont compilées par le laboratoire pharmaceutique dans ce dossier d'AMM.

L'AMM est la garantie que le médicament possède un profil satisfaisant de qualité, de sécurité et d'efficacité et qu'il peut être mis à disposition dans des conditions d'utilisations précises.



Troisième partie :
Etude comparative des procédures
d'obtention de L'AMM avant et après
le décret n°2-14-841.

1. Introduction

En août 2015, le décret N°2-14-841 relatif à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain, a été élaboré par le gouvernement en coordination avec les institutions nationales représentant le secteur de l'industrie pharmaceutique.

Ce décret revêt une importance capitale en tant que cadre clair et simple pour la gestion de l'opération de l'octroi des autorisations et les modalités de limitation des effets négatifs des médicaments destinés à l'usage humain, fabriqués industriellement, notamment si leur fabrication et commercialisation ne respectent pas les normes et règles scientifiques et légales nécessaires.

2. Rappel des objectifs

Ce travail a pour objectif de comparer la procédure d'obtention de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain, avant et après le décret N°2-14-841.

3. Matériel et méthodes

3.1. Matériel

Pour effectuer ce travail, nous nous sommes basés sur les procédures législatives du ministère de la santé du Maroc à savoir

- Le décret du 6 Mai 1977 relatif à l'agrément ;
- La circulaire du Ministre de la Santé N°48 du 24 Aout 1999 relative à la mise en place d'un système de contrôle de la qualité des principes actifs.
- La circulaire du Ministre de la Santé N°48 du 10 Décembre 1999 relative à la procédure de demande de l'autorisation de débit d'une spécialité pharmaceutique en pharmacie d'officine ou à l'hôpital et l'actualisation de l'autorisation.

- La circulaire du Ministre de la Santé N°49 du 16 juillet 2003 modifiant et complétant la circulaire N°48.
- Le décret N°2-14-841 du 5 Aout 2015 relatif à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain.

3.2. Méthode

Vu le caractère multidimensionnel de ce travail, nos méthodes d'investigation ont été variées et ont consisté :

- En plusieurs entretiens avec les pharmaciens de la Direction du Médicament et de la Pharmacie à Rabat.
- En une analyse technique des protocoles opératoires du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments du Maroc.
- En une analyse technique des textes législatifs.

Dans une approche pratique, nous avons pris comme exemple le circuit d'enregistrement d'un nouveau médicament fabriqué sous licence au Maroc. La comparaison a porté sur les différentes étapes de ce circuit à savoir :

- La constitution des dossiers de demande.
- La procédure de dépôt.
- L'évaluation des dossiers.
- L'octroi de l'Autorisation de Mise sur le Marché
- Renouvellement de l'Autorisation de Mise sur le Marché
- Transfert de titularité
- Suspension et retrait de l'Autorisation de Mise sur le Marché

4. Résultats et discussion

Avant de commencer notre étude comparative on doit préciser que la dénomination de l'autorisation de commercialisation des médicaments a changé :

- Ancienne réglementation : Autorisation de Débit des Spécialités Pharmaceutiques.
- Nouveau décret : Autorisation de Mise sur le Marché.

4.1. Constitution et dépôt du dossier de la demande

La première étape pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament est la constitution d'un dossier de demande. Ce dossier comprend différents documents nécessaires à l'appréciation de la qualité, l'efficacité et l'innocuité du produit.

D'après la circulaire N°48 du 10 Décembre 1999 et le décret N°2-14-841 du 5 Aout 2015, relatifs à l'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments, nous constatons que la constitution des dossiers de demande avant et après le nouveau décret est différente.

Le **tableau 6** ci-dessous résume les grandes lignes de la constitution des dossiers d'enregistrement des médicaments avant et après le nouveau décret.

Eléments à comparer	Avant le nouveau décret	Après le nouveau décret
Lettre de demande	Lettre de demande en 3 exemplaires	Lettre de demande en 6 exemplaires dont un exemplaire original
AMM du pays d'origine de la spécialité proposée à l'enregistrement	La dernière version actualisée	<ul style="list-style-type: none"> - La dernière version actualisée, accompagnée du certificat de produit pharmaceutique - La décision motivée de refus d'AMM intervenue éventuellement dans un ou plusieurs pays, autre que le pays d'origine
Les échantillons modèle vente	5 pour l'étude initiale du dossier	2 pour l'étude initiale du dossier
Cadre de prix	5 cadres de prix accompagnés d'une attestation de prix dans le pays d'origine et une attestation de FOB certifiés par les autorités compétentes.	Non exigé
Dossier fabricant	exigé	Dossier format CTD, composé de : <ul style="list-style-type: none"> - <u>Module 1</u> : Dossier administratif - <u>Module 2</u> : Résumés de qualité, cliniques et non cliniques. - <u>Module 3</u> : Qualité (informations chimiques, pharmaceutiques et biologiques) - <u>Module 4</u> : Rapports non cliniques - <u>Module 5</u> : Rapports d'études cliniques
Plan de gestion de risque	Non exigé	
Dossier d'expertise	<ul style="list-style-type: none"> - Expertise analytique - Expertise toxicologique - Expertise pharmacologique - Expertise clinique 	
Fiche signalétique	En 15 exemplaires	
Note de synthèse du dossier d'expertise	En 15 exemplaires	
Projet d'étiquetage	Exigé	
Projet de notice	Exigé	
Le droit d'enregistrement	12 000 DH	12 000 DH

Tableau 6: Comparaison de la constitution du dossier de demande d'AMM avant et après le décret N°2-14-841 [30] [28]

Concernant la lettre de demande, nous remarquons que le nouveau décret exige 3 exemplaires de plus par rapport à l'ancienne réglementation.

Le deuxième document à fournir est l'AMM du pays d'origine. Le nouveau décret exige en plus de l'AMM du pays d'origine, un certificat de produit pharmaceutique, qui apporte des informations supplémentaires, ainsi que la décision motivée de refus d'AMM intervenue éventuellement dans un ou plusieurs pays, autre que le pays d'origine.

Avant le nouveau décret le dossier de demande d'AMM était composé de fiche signalétique, qui donne des renseignements d'ordre administratif, le dossier d'expertise pharmaceutique et toxico pharmacologique et clinique, le dossier fabricant, note de synthèse d'expertise ainsi que le projet d'étiquetage et notice. Le nouveau décret exige que ces documents soient assemblés dans un dossier commun sous format CTD (Document Technique Commun), en 5 modules :

- Module 1 : Dossier administratif
- Module 2 : Résumé de la qualité, résumés cliniques et non cliniques.
- Module 3 : Qualité (informations chimiques, pharmaceutiques et biologiques)
- Module 4 : Rapports non cliniques
- Module 5 : Rapports d'études cliniques

Le plan de gestion de risque est un des nouveaux aspects apportés par cette nouvelle réglementation. Ce plan est exigé pour les molécules innovantes, les médicaments bio-similaires et les médicaments dont la substance active a présenté auparavant un problème de sécurité d'emploi. Ce plan doit comporter l'ensemble des activités de pharmacovigilance et d'interventions qui permettent de mieux identifier, caractériser, prévenir et minimiser les risques d'un médicament et de surveiller le bon usage dans les conditions réelles d'utilisation.

Le nouveau décret n'exige pas les cadres de prix, lors du dépôt de la demande d'AMM, contrairement à l'ancienne réglementation.

Le nombre des échantillons a diminué (de 5 échantillons à 2 échantillons).

La quittance de paiement n'a pas changé.

4.2. Procédure de dépôt

Les dossiers de demande sont déposés à La Direction du Médicament et de la Pharmacie. L'étude de recevabilité du dossier est effectuée d'une part au niveau de la division de la pharmacie pour l'étude du dossier administratif et d'autre part, au niveau du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments pour l'évaluation du dossier technique.

Les *figures 3* et *4* décrivent respectivement la procédure de dépôt de la demande d'AMM avant et après le nouveau décret.

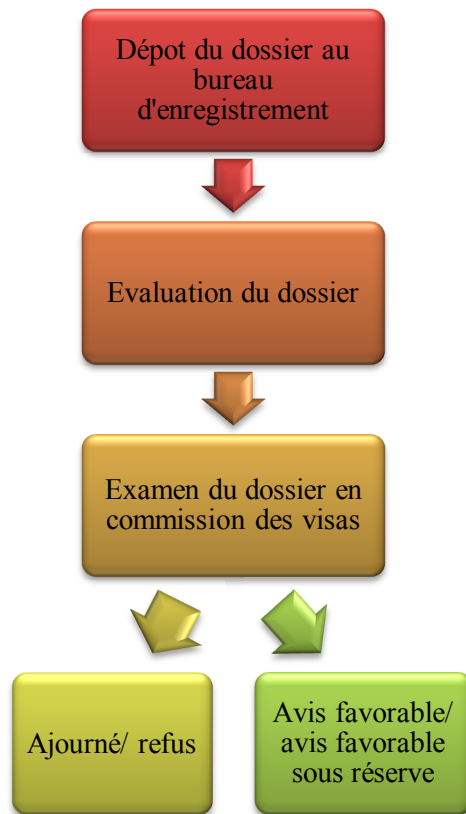


Figure 4: La procédure de dépôt du dossier d'enregistrement suivant l'ancienne réglementation.

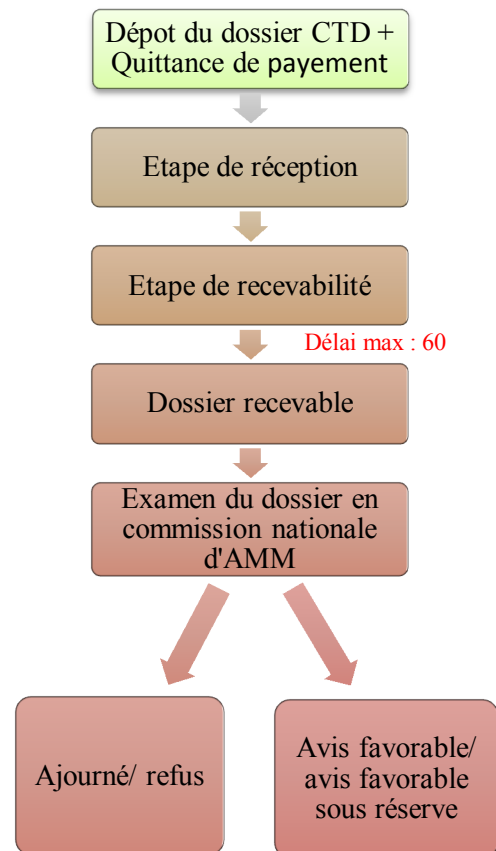
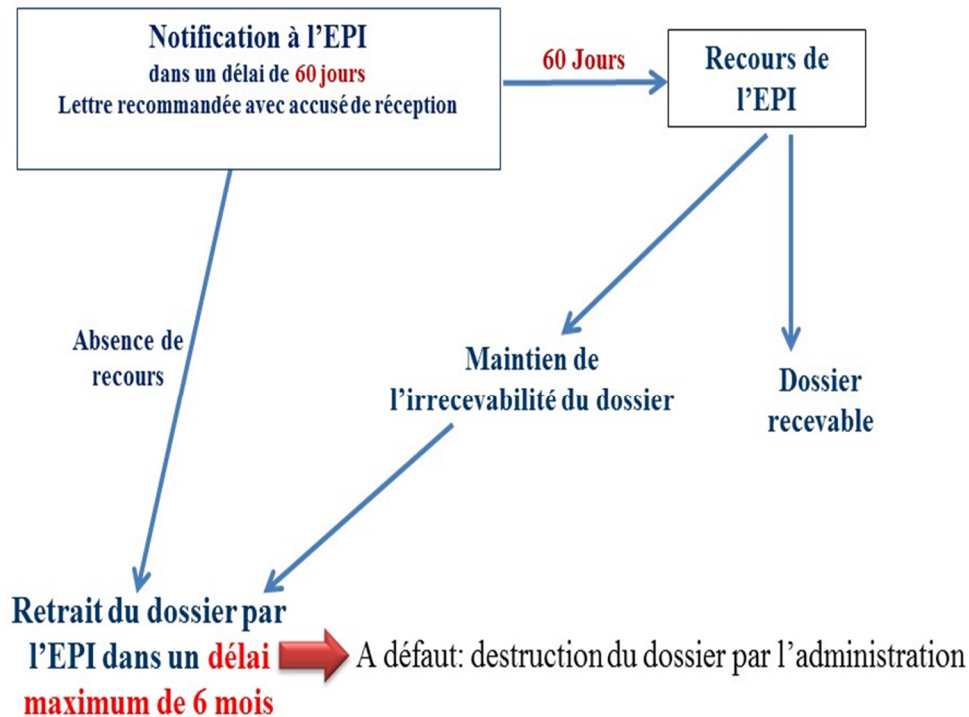


Figure 3 : La procédure de dépôt du dossier d'enregistrement suivant le nouveau décret.

Comme on peut le constater, le nouveau décret a ajouté une étape importante, celle de la recevabilité, durant laquelle le dossier est jugé recevable dans un délai maximum de 60 jours.

Lorsque le dossier de demande est jugé irrecevable, l'établissement pharmaceutique industriel en est informé par une lettre recommandée avec accusé de réception, exposant les motifs de l'irrecevabilité.

La **figure 5** décrit le cas d'irrecevabilité.



* EPI: Etablissement pharmaceutique industriel

Figure 5: Cas d'irrecevabilité d'un dossier d'AMM, suivant le décret N°2-14-841 [31]

L'établissement peut introduire un recours motivé auprès du Ministre de la Santé contre la décision d'irrecevabilité, dans un délai n'excédant pas 60 jours à compter de la date de réception de la lettre précitée.

En cas de maintien de la décision d'irrecevabilité ou d'expiration du délai de recours, l'établissement concerné est tenu de retirer le dossier de demande sinon il est définitivement classé par le ministère.

On peut remarquer aussi que le nouveau décret exige que la quittance de paiement soit donnée au dépôt du dossier, Contrairement à l'ancienne réglementation, qui exige que le paiement du droit fixe d'enregistrement soit effectué après l'accord de principe.

4.3. Evaluation du dossier

L'étape d'évaluation du dossier est pratiquement la même avant et après le décret.

Après avis de la commission, la décision concernant la demande d'agrément est prise par le ministre de la santé. La commission peut émettre différents avis.

4.3.1. Avis favorable

Lorsque l'intérêt thérapeutique, l'efficacité et l'innocuité du médicament concerné sont établis, le ministère de la santé notifie par écrit à l'établissement pharmaceutique industriel concerné un accord de principe et l'invite à déposer :

- Un nombre suffisant d'échantillons du médicament objet de la demande;
- Les documents et l'ensemble des réactifs et moyens nécessaires au contrôle analytique dudit médicament.

Avant le décret, le délai de dépôt des échantillons était de neuf (9) mois, ce délai a été raccourci à trois (3) mois. Si le dépôt n'est pas effectué dans ces délais à compter de la date de la notification de l'accord de principe, ce dernier devient caduc.[29][30]

4.3.2. Avis favorable assorti d'une réserve :

Quand l'avis favorable est assorti d'une réserve, l'objet de la réserve est communiqué au laboratoire demandeur qui devra s'employer à y répondre.

4.4. L'octroi de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Les pharmaciens responsables sont tenus de déposer à la Division du Médicament et de la Pharmacie les échantillons nécessaires à leurs demandes d'Autorisation de Mise sur le Marché.

Les tableaux 7 et 8 précisent respectivement la quantité des échantillons nécessaires au contrôle de qualité suivant l'ancienne et la nouvelle réglementation.

Forme pharmaceutique	Quantité d'échantillons
Comprimés ou gélules	Minimum 100 comprimés ou gélules
Sachets	Minimum 60 sachets
Suppositoires	Minimum 60 suppositoires
Pommades dermiques	Minimum 25 tubes
Pommades ophtalmiques	Minimum 50 tubes
Sirops ou suspensions orales	Minimum 30 flacons
Ampoules injectables	Minimum 100 ampoules
Poudre pour préparations injectables	Minimum 50 flacons
Collyres	Minimum 40 flacons
Ampoules buvables	Minimum 100 ampoules de 5 ml

Tableau 7: Quantité des échantillons nécessaires au contrôle de qualité suivant l'ancienne réglementation [30]

Forme pharmaceutique	Quantité minimale d'échantillons
Comprimés ou gélules	150 comprimés ou gélules
Sachets	100 sachets
Suppositoires	60 suppositoires
Pommades dermiques	25 tubes
Pommades ophtalmiques	50 tubes
Sirops ou suspensions orales	30 flacons
Ampoules injectables	100 ampoules
Poudre pour préparations injectables	50 flacons
Collyres	40 flacons
Ampoules buvables	100 ampoules de 5 ml

Tableau 8: Quantité des échantillons nécessaires au contrôle de qualité suivant la nouvelle réglementation [28]

La décision accordant ou refusant la demande d'AMM est prise par le Ministère de la Santé, après avis de la commission nationale d'autorisation de mise sur le marché des médicaments.

Cette commission a pour rôle d'apprécier l'efficacité, l'innocuité et l'intérêt thérapeutique du produit.

Les membres de la commission ne doivent avoir aucun intérêt financier direct ou indirect, même par personne interposée dans la fabrication ou la commercialisation des spécialités sur lesquelles ils sont appelés à donner leur avis.

Lorsque les résultats des analyses effectuées par le Laboratoire National de contrôle des médicaments sont déclarés conformes, le Ministère de la Santé élabore l'AMM et l'envoie au secrétaire général du gouvernement pour signature.

Les *figures 6* et *7* décrivent respectivement les différentes étapes de l'enregistrement d'une spécialité avant et après le nouveau décret.

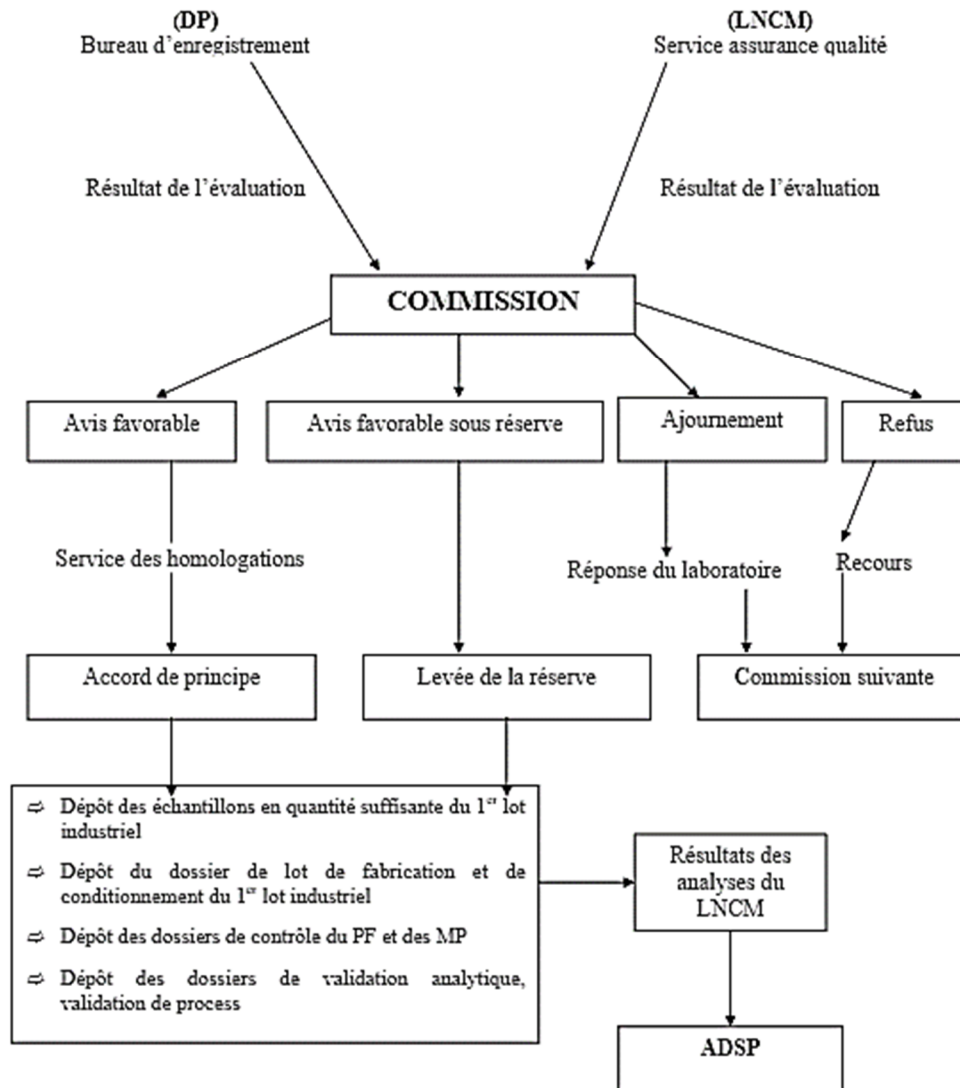


Figure 6: Circuit d'enregistrement des médicaments à usage humain avant le décret [32]

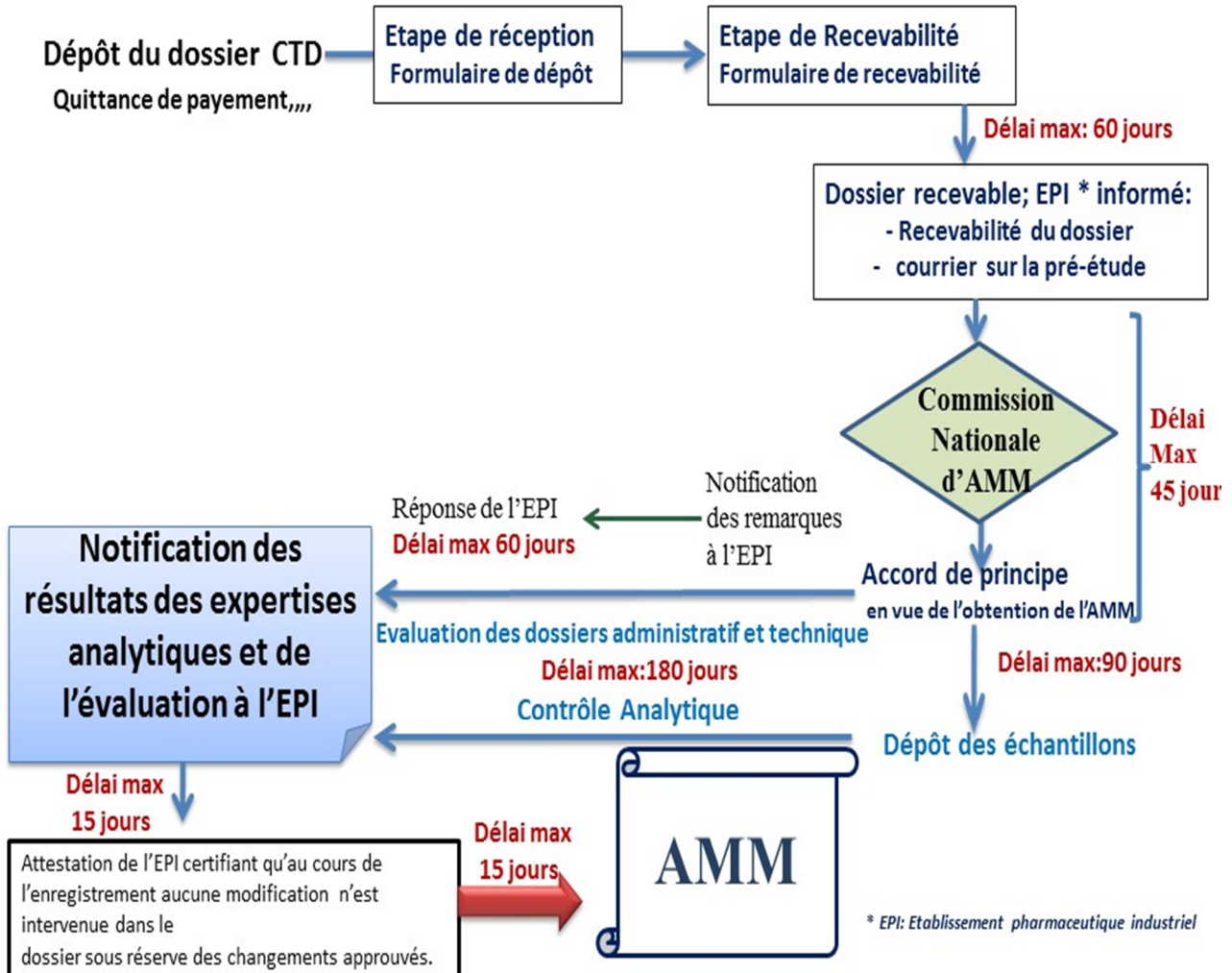


Figure 7: Circuit d'enregistrement des médicaments à usage humain après le décret [31]

Avant le décret:

Après l'accord de principe de la commission nationale, les pharmaciens responsables sont invités à déposer les échantillons en quantité précisée dans le tableau 7, qui par la suite seront analysés par le laboratoire national de contrôle des médicaments.

En cas de conformité des résultats des analyses, le Ministère délivre son accord et envoie l'ADSP au secrétaire général du gouvernement. [30]

Après le décret :

A compter de la date de dépôt des échantillons avec les éléments nécessaires à l'analyse, le ministère de la santé dispose d'un délai maximum de 180 jours pour se prononcer sur l'évaluation du dossier d'autorisation de mise sur le marché et sur le contrôle analytique des échantillons.

En cas de conformité des résultats du contrôle analytique et de l'évaluation du dossier, l'établissement pharmaceutique industriel concerné dispose d'un délai maximum de 15 jours, à compter de la date de notification de cette conformité, pour fournir au ministère de la santé une attestation certifiant qu'aucune modification n'est intervenue dans les éléments produits à l'appui de la demande, sous réserve des modifications portées à la connaissance du ministère entre temps.

Le ministère de la santé délivre l'autorisation de mise sur le marché, valable pour une durée de 5 ans, à l'établissement pharmaceutique industriel concerné dans un délai maximum de 15 jours à compter de la date de réception de ladite attestation.[28]

Si on compare les deux schémas on remarque dans l'ancienne réglementation l'absence des attestations certifiant qu'au cours de l'enregistrement, aucune modification n'est intervenue dans le dossier sous réserve des changements approuvés, aussi on remarque l'absence des délais de traitement.

4.5. Renouvellement de l'Autorisation de Mise sur le Marché

L'Autorisation de mise sur le marché est généralement accordée à un produit pharmaceutique pour une durée de cinq (5) ans. A la fin de cette période, l'AMM doit être renouvelée.

Le renouvellement quinquennal de l'agrément d'une spécialité pharmaceutique déjà agréée est accordé par le ministre de la santé sur simple demande du fabricant ou de l'importateur; accompagnée d'une demande de prix public Maroc. Cette demande doit être déposée trois mois avant l'expiration de l'agrément pour l'ancienne réglementation et six (6) mois pour la nouvelle.

Le tableau ci-dessous décrit la constitution du dossier de demande de renouvellement quinquennal :

Ancienne réglementation	Nouvelle réglementation
<ul style="list-style-type: none"> - Une lettre de demande adressée au Ministère de la Santé, Direction du Médicament et de la Pharmacie ; - Une copie de l'AMM marocaine en vigueur ; - Une copie de l'AMM dans le pays d'origine de la spécialité proposée à l'enregistrement dans le cas d'une spécialité étrangère, il doit s'agir obligatoirement de la dernière version actualisée ; - Une fiche signalétique ; - Le récépissé du droit fixe d'enregistrement. 	<p><u>1^{er} renouvellement :</u> Dossier de demande format CTD à l'exception des documents relatifs aux essais précliniques et cliniques.</p> <p><u>2^{ème} renouvellement :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Une demande écrite et signée par le pharmacien responsable. - La quittance de paiement - Une attestation certifiant qu'aucune modification n'est intervenue dans les éléments produits à l'appui de la demande, sous réserve des modifications portées à la connaissance du ministère entre temps.

Tableau 9: Constitution du dossier de demande de renouvellement [30] [28]

4.6. Transfert de titularité

Tout changement du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament est subordonné à une autorisation de transfert délivrée par le Ministère de la Santé, après examen du dossier de demande.

Le dossier de demande de changement du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit être déposé auprès du ministère de la santé (direction du médicament et de la pharmacie) par l'établissement pharmaceutique futur titulaire de l'autorisation. Le ministère de la santé délivre par la suite à l'établissement demandeur l'autorisation de transfert.

Le dossier de la demande est constitué de :

Avant le décret :[30]

Le document de transfert de titularité est constitué de :

- Une lettre de demande ;
- L'accord des différentes parties concernées (Laboratoire marocain cédant, nouveau titulaire et laboratoire commettant) ;
- Une copie de l'Autorisation de mise sur le marché marocaine en vigueur ;
- Une copie de l'autorisation de mise sur le marché dans le pays d'origine, il doit s'agir obligatoirement de la dernière version actualisée ;
- Une fiche signalétique.

Après le décret :[28]

Le dossier de demande doit comporter les documents suivants :

1. Une demande écrite formulée par le futur titulaire de l'autorisation de mise sur le marché précisant les lieux de fabrication, de contrôle, de conditionnement et de libération des lots du médicament concerné.

2. L'accord de l'actuel titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.
3. L'accord du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans le pays d'origine, s'il s'agit d'un médicament sous licence.
4. Une copie certifiée conforme à l'original de l'autorisation de mise sur le marché.
5. L'engagement du demandeur de se soumettre à l'ensemble des conditions auxquelles a été subordonnée l'autorisation de mise sur le marché.
6. Le résumé des caractéristiques du produit.
7. Le projet du nouvel étiquetage sur le conditionnement primaire et le conditionnement secondaire et de la nouvelle notice du médicament.
8. L'engagement de l'actuel et du futur titulaires de l'autorisation de mise sur le marché d'assurer l'approvisionnement normal du marché dans la limite de leurs responsabilités respectives.
9. Une quittance de paiement de la rémunération du service rendu par la direction du médicament et de la pharmacie pour le transfert de l'autorisation de mise sur le marché.
10. Tout autre document ou information complémentaire en rapport avec le transfert.

4.7. Suspension et retrait de l'Autorisation de Mise sur le Marché

A la suite d'une réclamation, d'une inspection, d'une alerte ou de toute autre forme d'information parvenue au ministère de la santé, celui-ci suspend l'autorisation de mise sur le marché.

Avant le décret :[30]

Le ministère prend la décision de suspension de l'agrément et interdit le débit de la spécialité jusqu'à décision définitive. Celle-ci doit cependant intervenir dans un délai de six mois et après que le titulaire ait été invité à fournir ses explication, faute, de quoi la suspension de l'agrément et l'interdiction du débit prennent fin de plein droit.

Lorsque l'agrément est suspendu ou retiré, le fabricant ou l'importateur doivent prendre les dispositions, notamment auprès des détenteurs de stocks, en vue de faire cesser la distribution et la délivrance au public de sa spécialité.

La spécialité pharmaceutique est retirée du marché soit de façon provisoire et temporaire (suspension), soit de façon définitive (retrait de l'autorisation).

L'une des deux mesures peut également être décidée, après avis de la commission technique, par le Ministre de la Santé lorsqu'il est établi que :

- La spécialité est nocive dans les conditions normales d'emploi ou l'effet thérapeutique fait défaut ou encore que la spécialité thérapeutique ne permette pas d'obtenir les résultats thérapeutiques escomptés ;

- La spécialité n'a pas la composition qualitative ou quantitative déclarée ;

- Les renseignements fournis à l'appui de la demande d'autorisation sont erronés, les conditions ne sont pas remplies ou les contrôles ne sont pas effectués ;

- Le titulaire de l'agrément n'assure plus l'approvisionnement du marché ou que les dispositions des arrêtés du Ministre de la Santé n°102-69 et n°465-69 du 18 septembre 1969, fixant en vue de leur homologation, le mode de calcul des prix des spécialités pharmaceutiques d'origine étrangère, admises à l'importation ou celles fabriquées et conditionnées au Maroc et destinées à l'usage de la médecine humaine et déterminant le mode de déclaration des prix, ainsi que le stock de sécurité, devant être constitué par les importateurs ou par les fabricants ne sont pas respectés ;

- Le titulaire de l'agrément a été condamné pour infractions aux dispositions du Dahir n°1-59-367 du 19 février 1960 ;

- Le titulaire de l'agrément n'a pas procédé à la commercialisation du produit dans un délai de 6 mois à partir de la date de l'obtention du visa.

Les décisions de suspension ou de retrait doivent être motivées et indiquer les voies et délais de recours qui leurs sont applicables.

Le refus, la suspension, le retrait, la suppression de l'agrément ne peuvent donner lieu à un remboursement partiel ou intégral des sommes versées.

La décision de suspension ou de retrait de l'agrément peut faire l'objet de toute mesure de diffusion jugées nécessaires par le Ministre de la Santé.

Après le nouveau le décret :[28]

Une mise en demeure est adressée à l'établissement pharmaceutique industriel titulaire de ladite autorisation, en vue de remédier à l'anomalie constatée, ou en vue d'apporter les explications utiles, dans un délai fixé par le ministère en fonction de la gravité du fait relevé.

Si à l'expiration du délai précité, l'établissement concerné n'obtempère pas ou que les explications fournies ou les mesures prises ne sont pas adéquates, le ministère procède au retrait de l'autorisation de mise sur le marché. Si la réponse de l'établissement ou que les éléments fournis sont satisfaisants, le ministère lève la suspension et modifie, le cas échéant, les termes de l'autorisation de mise sur le marché.

Tout retrait d'une autorisation de mise sur le marché à la demande de l'établissement pharmaceutique industriel qui en est titulaire, doit faire l'objet d'un dossier déposé auprès du ministère de la santé (direction du médicament et de la pharmacie) comportant les documents suivants :

- une demande écrite, dûment signée par le pharmacien responsable de l'établissement précisant les justificatifs du retrait ;
- une copie certifiée conforme à l'original de l'autorisation de mise sur le marché ;
- Tout autre document justifiant la demande de retrait.

Le ministère de la santé peut requérir de l'établissement toute information complémentaire qu'il estime nécessaire.

La décision de retrait ne peut être prise qu'après avis de la commission nationale d'autorisation de mise sur le marché, qui apprécie les justificatifs présentés et évalue l'impact de ce retrait sur la prise en charge des patients.

En cas de refus de retrait d'autorisation de mise sur le marché, l'établissement qui en est titulaire est tenu de maintenir le médicament concerné sur le marché.

L'établissement pharmaceutique industriel demandeur peut introduire un recours auprès du ministre de la santé, dans un délai n'excédant pas 60 jours à partir de la date de notification de la décision de refus. Le recours, accompagné de l'argumentaire nécessaire, est soumis à la commission pour examen, lors de sa première réunion ultérieure.

En cas de suspension ou de retrait de l'autorisation de mise sur le marché par le ministère de la santé, d'un médicament impropre à la consommation, accompagnés d'un rappel de lots, l'établissement pharmaceutique industriel concerné est tenu de fournir au ministère, dans un délai ne dépassant pas 365 jours, le procès-verbal de destruction des lots ayant fait l'objet du rappel.

5. Conclusion :

Dans cette partie il s'agit d'analyser à travers une étude descriptive et comparative le processus d'enregistrement des produits pharmaceutiques avant et après le décret N°2-14-841.

Les différences constatées à ce niveau ne sont pas déterminantes dans l'atteinte des objectifs des politiques pharmaceutiques respectives en ce qui concerne la qualité, efficacité et l'innocuité des médicaments. En revanche cette réforme a apporté transparence et fluidité dans la procédure de délivrance des AMM, en raccourcissant les délais d'obtention. En d'autres termes, l'application effective de cette nouvelle réglementation est suffisante pour garantir l'approvisionnement du marché local en produits pharmaceutiques de qualité. Par contre les dysfonctionnements éventuels des structures chargées de l'application des textes réglementaire et la non-application rigoureuse de ces textes peuvent constituer des maillons faibles de ce processus.



Conclusion générale



L'industrie pharmaceutique marocaine est un secteur stratégique pour l'économie nationale et pour l'approvisionnement régulier et sécurisé en Médicaments. L'activité de cette industrie génère au niveau national près de 13.7 Milliards de Dirhams de chiffre d'affaires. La qualité du médicament produit au Maroc est internationalement reconnue et le Maroc exporte près de 8% de sa production en médicaments dont une bonne partie vers les pays occidentaux

Pour pouvoir mettre un nouveau médicament sur le marché marocain, une autorisation de mise sur le marché (AMM) attribuée par le Ministère de la Santé est requise. La demande de cette autorisation se présente sous la forme d'un document papier de quelques pages, composé généralement du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), de la notice et de l'étiquetage. En vue de l'octroi de cette autorisation, une demande par le biais du dépôt d'un dossier d'AMM doit être présentée auprès de la Direction du Médicament et de la Pharmacie.

Il s'agissait dans ce travail d'analyser à travers une étude descriptive et comparative le processus d'enregistrement des produits pharmaceutiques avant et après le décret N°2-14-841.

Les différences constatées à ce niveau ne sont pas déterminantes dans l'atteinte des objectifs des politiques pharmaceutiques respectives en ce qui concerne la qualité, efficacité et l'innocuité des médicaments. En revanche cette réforme a apporté transparence et fluidité dans la procédure de délivrance des AMM, en raccourcissant les délais d'obtention. En d'autres termes, l'application effective de cette nouvelle réglementation est suffisante pour garantir l'approvisionnement du marché local en produits pharmaceutiques de qualité. Par contre les dysfonctionnements éventuels des structures chargées de l'application des textes règlementaire et la non-application rigoureuse de ces textes peuvent constituer des maillons faibles de ce processus.



Résumés



Résumé

Titre : Décret N° 2-14-841 : ce qui va changer

Auteur : BENDRAZ Omar

Mots clés : AMM, Procédure d'enregistrement, CTD, Décret n°2-14-841

L'industrie pharmaceutique marocaine joue un rôle socio-économique important et elle occupe une place prépondérante au niveau du continent Africain en termes de taille et de chiffre d'affaires.

Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique désire mettre en vente un médicament sur le Marché marocain, une autorisation de mise sur le marché (AMM) doit être délivrée par la direction de médicament et de la pharmacie.

En août 2015, le décret N°2-14-841 relatif à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain, a été élaboré par le gouvernement en coordination avec les institutions nationales représentant le secteur de l'industrie pharmaceutique. Ce décret revêt une importance capitale en tant que cadre clair et simple pour la gestion de l'opération de l'octroi des autorisations et les modalités de limitation des effets négatifs des médicaments destinés à l'usage humain, fabriqués industriellement.

Cette thèse a pour objectif de décrire les nouvelles dispositions réglementaires ainsi que les changements apportés par le décret N°2-14-841.

Abstract

Title: Decree N°2-14-841: What will change.

Author: BENDRAZ Omar

Keywords: Marketing authorization, Registration procedure, CTD, Decree N°2-14-841.

The Moroccan pharmaceutical industry plays an important socio-economic role and has a prominent place on the African continent in terms of size and turnover.

When a pharmaceutical company wishes to place a drug on the Moroccan market, a marketing authorization must be issued by the Ministry of Health.

In August 2015, Decree No. 2-14-841 on marketing authorization for medicinal products for human use, was drawn up by the Government in coordination with the national institutions representing the pharmaceutical industry. This decree is of paramount importance as a clear and simple framework for managing the licensing operation and modalities for limiting the negative effects of medicines for human use manufactured industrially.

The general purpose of this thesis is to describe the new regulations and the changes introduced by Decree No. 2-14-841.

ملخص

العنوان: مرسوم رقم 2-14-841: ما سيتغير

الكاتب: عمر بندراز

الكلمات الأساسية: ترخيص تسويق الأدوية، إجراءات التسجيل، الوثيقة الفنية المشتركة، مرسوم رقم 2-14-841.

صناعة الأدوية في المغرب تلعب دورا اجتماعيا واقتصاديا هاما وتحتل مكانة بارزة في القارة الأفريقية من حيث حجم وقيمة التداول.

عندما تريد شركة أدوية تسويق دواء معين في السوق المغربي، يجب عليها طلب ترخيص من إدارة الدواء والصيدلة التابعة لوزارة الصحة.

في أغسطس 2015، تم اصدار المرسوم رقم 2-14-841 الذي يأطر تسويق الأدوية ذات الاستخدام البشري، من قبل الحكومة بالتنسيق مع مؤسسات وطنية تمثل الصناعة الصيدلانية. هذا المرسوم يمثل إطار واضح وبسيط لإدارة عملية منح تراخيص التسويق وإجراءات للحد من الآثار السلبية للأدوية ذات الاستخدام البشري.

تهدف هذه الأطروحة الى وصف الأنظمة الجديدة والتغييرات التي أدخلت بموجب المرسوم رقم 2-14-841.



Références



- [1]. AMIP, «La pharmacie dans l'économie nationale» [En ligne]. Available: <http://www.amip.ma/fr/la-pharmacie-dans-leconomie-nationale/>. [Accès le septembre 2016].
- [2]. EL HOUSSINE LARAQUI, Le médicament et l'industrie pharmaceutique au Maroc, 1993, pp. 19-46.
- [3]. A. BOUDAHRAIN, Le droit de la santé au Maroc, 2000, pp. 310-311.
- [4]. JAMAL TAOUFIK ABDELAZIZ AGOUMI, «La politique pharmaceutique du Maroc,» [En ligne]. [Accès le novembre 2016].
- [5]. JEAN-JACQUES CRISTOFARI, Maghreb en mutation: de l'importation pharmaceutique à la production locale, n°59 éd., 1998.
- [6]. HOUSNI SOUMIA, l'Autorisation de Débit des Spécialités Pharmaceutiques au Maroc, Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie éd., Rabat, 1999, pp. 32-42.
- [7]. JAQUELINE SIGVARD, Historique de la réglementation pharmaceutique jusqu'en 1986 dans "La réglementation pharmaceutique" dans " Le médicament concevoir-garantir-réaliser" tom 3, volume II, Editions de santé paris,, 1996, pp. 17-33.
- [8]. LAHLOU ASMAA, Le dossier pharmaceutique, Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie éd., Rabat, 2000, pp. 23-40.
- [9]. TISSEYERE B. VIALA G., Les médicaments préparés dans l'industrie: les grandes étapes de leur régime, législation et déontologie de l'industrie pharmaceutique, Paris: Masson, 1984, pp. 34-39.
- [10]. MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE, Décret N°2-94-285, relatif aux attributions et à l'organisation du Ministère Article 10, Bulletin officiel éd., Rabat, 21 novembre 1994.
- [11]. DIRECTION DE MEDICAMENT ET DE LA PHARMACIE, Présentation du laboratoire national de contrôle des médicaments, Rabat, 2016.

- [12]. THE INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION, «Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use M4,» [En ligne]. Available: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R3_Organisation.pdf. [Accès le décembre 2016].
- [13]. COMMISSION EUROPÉENNE, «Présentation et format du dossier CTD,» [En ligne]. Available: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf. [Accès le Novembre 2016].
- [14]. THE INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION, «The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use Safety – M4S (R2),» [En ligne]. Available: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4__R2__Safety/M4S_R2_.pdf. [Accès le Novembre 2016].
- [15]. THE INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION, «The Common Technical Document For the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Efficacy – M4E (R1),» [En ligne]. Available: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4__R1__Efficacy/M4E__R1_.pdf. [Accès le Novembre 2016].
- [16]. COMMISSION EUROPEENNE, «Directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001,» [En ligne]. Available: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf. [Accès le Octobre 2016].
- [17]. DIRECTION EUROPEENNE DE LA QUALITE DU MEDICAMENT, «Substances pour usage pharmaceutique, monographie 2034 de la Pharmacopée Européenne 8ème édition Strasbourg, France : Conseil de l’Europe, 2014,» [En ligne]. Available: <http://online6.edqm.eu/ep801/>. [Accès le Octobre 2016].

- [18]. AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS, «Guideline on Active Substance Master File Procedure,» [En ligne]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129994.pdf. [Accès le Décembre 2016].
- [19]. DIRECTION DE MEICAMENT ET DE LA PHARMACIE, «Critères de recevabilité du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché,» 2016. [En ligne]. Available: <http://dmp.sante.gov.ma/dph-processus-enregistrement>. [Accès le Septembre 2016].
- [20]. DIRECTION EUROPEENNE DE LA QUALITE DU MEICAMENT, «Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique, monographie 5.10 de la Pharmacopée Européenne 8ème édition Strasbourg, France : Conseil de l'Europe, 2014,» [En ligne]. Available: <http://online6.edqm.eu/ep801/>. [Accès le Novembre 2016].
- [21]. AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS, «Note for guidance on impurities testing: impurities in new drug substances,» [En ligne]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002675.pdf. [Accès le Novembre 2016].
- [22]. AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS, «Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents,» [En ligne]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003586.pdf. [Accès le Décembre 2016].
- [23]. AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS, «Guideline Q3C (R5) on impurities: guideline for residual solvents,» [En ligne]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/03/WC500104258.pdf. [Accès le Décembre 2016].

- [24]. AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS, «Guideline on stability testing: stability testing of new drug substances and drug products,» [En ligne]. Available:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002651.pdf. [Accès le Décembre 2016].
- [25]. AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS, «Note for guidance on pharmaceutical development,» [En ligne]. Available:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002872.pdf. [Accès le Novembre 2016].
- [26]. AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS, «Note for guidance on process validation,» [En ligne]. Available:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002913.pdf. [Accès le Novembre 2016].
- [27]. AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS, «Annex II To note for guidance on process validation CHMP/QWP/848/99 and EMEA/CVMP/598/99 non standard processes,» [En ligne]. Available:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002914.pdf. [Accès le Novembre 2016].
- [28]. MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE, Décret n° 2-14-841 relatif à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain, du 19 chaoual 1436 (5 août 2015) .
- [29]. DIRECTION DE MEDICAMENT ET DE LA PHARMACIE, Modalités de dépôt du Dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché, Rabat, 2016.
- [30]. MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE, Circulaire N°49 DMP (00) du 16 Juillet 2003 modifiant et complétant la circulaire N°48DMP/00 du 10 Décembre 1998 relative à la procédure de demande d'obtention de l'Autorisation de Débit d'une Spécialité Pharmaceutique, Rabat, 2003.

- [31]. DIRECTION DE MEDICAMENT ET DE LA PHARMACIE, «ENREGISTREMENT DE PRODUITS,» [En ligne]. Available: <http://dmp.sante.gov.ma/>. [Accès le Novembre 2016].
- [32]. DIRECTION DE MEDICAMENT ET DE LA PHARMACIE, Rabat, 2016.
- [33]. DIRECTION DE MEDICAMENT ET DE LA PHARMACIE, «Organigramme officiel,» [En ligne]. Available: <http://dmp.sante.gov.ma/organigramme?rlc=7190be>. [Accès le Septembre 2016].
- [34]. MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE, Décret N°2-76-266 relatif aux attributions et à l'organisation du Ministère Article 10, Bulletin officiel éd., Rabat, 6 mai 1977.
- [35]. MONOGRAPHIE 5.10 DE LA PHARMACOPEE EUROPEENNE Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique, 8ème édition Strasbourg, France : Conseil de l'Europe, 2014.] [En ligne]. Available: <http://online6.edqm.eu/ep801/>. [Accès le Novembre 2016].
- [36]. Notice To Applicants, Volume 2B incorporating the Common Technical Document (CTD), Presentation and Content of the Dossier USA (May 2008)
- [37]. L'EMA : [En ligne]. Available: <http://www.ema.europa.eu/home.htm>. [Accès le Novembre 2016].
- [38]. BERTRAND HAGUET, L'autorisation de mise sur le marché des médicaments dans l'Union européenne , Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie 2004 [En ligne]. Available: <http://www.ema.europa.eu/home.htm>. [Accès le Novembre 2016].
- [39]. AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DE PRODUITS DE SANTE, L'autorisation de mise sur le marché des médicaments, [En ligne]. Available: [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/0). [Accès le Novembre 2016].

- [40]. MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE, La santé au Maroc, stratégie de développement,Rabat,1993
- [41]. THOMAS DEVRED, L'autorisation de mise sur le marché des médicaments, Décembre 2011.
- [42]. OMS, Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine multisource, [En ligne]. Available: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16166f/s16166f.pdf>. [Accès le Novembre 2016].
- [43]. MATHIEU GUERRIAUD, Droit pharmaceutique, Juillet 2016
- [44]. MINISTERE DE LA COOPERATION, ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. Le secteur pharmaceutique privé commercial en Afrique, Collection Rapports d'Etude. Ministère de la Coopération, Paris, 1996
- [45]. MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE, La santé en chiffres,Rabat, 1993
- [46]. SCHOCKMEL L., Les éléments clés du marché pharmaceutique mondial et marocain, 4ème Journée de l'Industrie Pharmaceutique, Casablanca, décembre 1992
- [47]. TAZI A, LARAKI CH, HAROURATE KH, Le médicament et l'industrie pharmaceutique au Maroc, 1993
- [48]. WAJIH MAAZOUZI, Les éléments d'une nouvelle Politique de Santé au Maroc, Edition OKAD, 1989
- [49]. MINISTERE DU COMMERCE, de l'Industrie et de la Privatisation, Situation des industries de transformation, octobre 1993
- [50]. MINISTERE DU COMMERCE, de l'Industrie et de la Privatisation, Situation des industries de transformation, octobre 1993
- [51]. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE, Le secteur pharmaceutique privé commercial au Maroc, 1997
- [52]. CLUB DE BRUXELLES, COMMISSION EUROPEENNE, Santé publique et industrie pharmaceutique en Europe,1994

- [53]. FERNAND SAUER, Les grandes étapes de l'Europe du médicament,
- [54]. NATIONAL HEALTH LABORATORY LUXEMBOURG (EU), Quality overall summary, [En ligne]. Available: <http://www.nihs.go.jp/drug/PhForum/Yokohama060609-03.pdf>, [Accès le Novembre 2016].
- [55]. PHARMACEUTICALS AND MEDICAL DEVICES AGENCY, Nonclinical overview, [En ligne]. Available: http://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400046/340278000_22600AMX00561_F100_1.pdf, [Accès le Decembre 2016].
- [56]. PHARMACEUTICALS AND MEDICAL DEVICES AGENCY, Clinical Overview, [En ligne]. Available: http://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400046/340278000_22600AMX00561_G100_1.pdf, [Accès le Decembre 2016].
- [57]. ICH, Guidance for Industry M4Q:, [En ligne]. Available: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073280.pdf>, [Accès le Octobre 2016].
- [58]. EUROPEAN MEDICINES AGENCY, Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use:, [En ligne]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002725.pdf, [Accès le Decembre 2016].
- [59]. SANTE-ALGERIE: Études de stabilité des médicaments, [En ligne]. Available: <http://www.sante.dz/lncpp/lncpp-formation/stabilite.pdf>, [Accès le Octobre 2016].
- [60]. INNATE PHARMA: Developpement d'un produit pharmaceutique, [En ligne]. Available: http://innate-pharma.com/sites/default/files/ddr_annexe_8_vf.pdf, [Accès le Octobre 2016].

- [61]. LA COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES, Directive 2003/63/ce de la commission:, [En ligne].
Available:http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2003_63/dir_2003_63_fr.pdf, [Accès le Decembre 2016].
- [62]. AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE: Les bonnes pratiques de fabrication, [En ligne].
Available:
[http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/(offset)/2) , [Accès le Octobre 2016].
- [63]. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION, Common Technical Document Specification, [En ligne].
Available:http://estri.ich.org/eCTD/eCTD_Specification_v3_2_2.pdf, [Accès le Decembre 2016].
- [64]. DIRECTION DE LA PHARMACIE ET DU MEDICAMENT DU CONGO, Lignes directrices relatives au dépôt des demandes d'enregistrement au format CTD, [En ligne]. Available:
<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23050fr/s23050fr.pdf>, [Accès le Octobre 2016].
- [65]. FERoyARD AURELIE, Constitution d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain, Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie éd.,Rouen, 16 juin 2014, pp. 36-38.
- [66]. SYNDICAT NATIONAL DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE, Le repérage des métiers du développement pharmaceutique et du développement industriel, [En ligne]. Available:
<http://www.leem.org/sites/default/files/Pu2.pdf>, [Accès le Decembre 2016].

- [67]. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION, Garantir de meilleures études de stabilité, [En ligne]. Available: <http://www.vaisala.com/Vaisala%20Documents/Application%20notes/CEN-LSC-EMEA-Better-Stability-Studies-Application-note-B211261FR-A-LOW.pdf>, [Accès le Decembre 2016].
- [68]. PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL, Directive 2001/83/CE, [En ligne]. Available: http://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_fr.pdf, [Accès le Octobre 2016].
- [69]. MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE, La santé au Maroc, stratégie de développement, Rabat, 1993
- [70]. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, Guidances (Drugs), [En ligne]. Available: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>, [Accès le Decembre 2016].
- [71]. GERALDINE PORTIER, Impact des modifications de l'environnement réglementaire pharmaceutique sur les procédures européennes d'enregistrement, Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie éd., Université Paris 11, 2004-2005.
- [72]. EUROPEAN MEDICINES AGENCY: Validation of new applications for marketing authorisation, [En ligne]. Available: <http://www.fernandotazon.com.es/wp-content/uploads/2007/07/sop2019.pdf>, [Accès le Septembre 2016].



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- 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 ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir 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 méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -



قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

مرسوم رقم 2-14-841 : ما سيختير

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد: عمر بندراز

المولد في : 02 فبراير 1991 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: ترخيص تسويق الأدوية - إجراءات التسجيل - مرسوم رقم 2-14-841 -
الوثيقة الفنية المشتركة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عز الدين الإبراهيمي

أستاذ في التكنولوجيا الحيوية

مشرف

السيد: يونس الرحالي

أستاذ في الصيدلة الغالينية

أعضاء

السيد: جواد الحارثي

أستاذ في الكيمياء العلاجية

السيد: رشيد الجاودي

أستاذ في علم السموم