



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1**  
**2011**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**LA REGLEMENTATION PHARMACEUTIQUE ET LES  
DOSSIERS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE  
DANS LES PAYS DE LA ZONE ASEAN**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 25/03/2011

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par **Lucile SCHVARTZ**  
née le 29 décembre 1985 à Nancy (54)

**Membres du Jury**

**Président :** M. Philippe MAINCENT, Professeur, Faculté de Pharmacie de Nancy  
**Directeur :** Mme. Delphine DECONCHAT, Docteur en Pharmacie, Laboratoire  
Aguettant  
**Juges :** Mme Agnès VIRZI, Responsable Affaires Réglementaire, Laboratoire  
Aguettant  
Mlle Sophie AUCOUTURIER, Docteur en Pharmacie, Laboratoire Boiron

**UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2010-2011**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Francine KEDZIEREWICZ

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Bertrand RIHN

**Président de la Commission de la Recherche**

Christophe GANTZER

**Président de la Commission Prospective Facultaire**

Jean-Yves JOUZEAU

**Référent de la Cellule de Formations Continue et Individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable ERASMUS :**

Francine KEDZIEREWICZ

**Responsable de la filière Officine :**

Francine PAULUS

**Responsables de la filière Industrie :**

Isabelle LARTAUD,  
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement**

**Pharmaceutique Hospitalier :**

Jean-Michel SIMON

**Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :**

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :**

Bertrand RIHN

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Marie-Madeleine GALTEAU

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

**ASSISTANT HONORAIRE**

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

**ENSEIGNANTS**Section  
CNU\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

|                   |    |                                                  |
|-------------------|----|--------------------------------------------------|
| Chantal FINANCE   | 82 | Virologie, Immunologie                           |
| Jean-Yves JOUZEAU | 80 | Bioanalyse du médicament                         |
| Jean-Michel SIMON | 81 | Economie de la santé, Législation pharmaceutique |

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

|                               |    |                                              |
|-------------------------------|----|----------------------------------------------|
| Gilles AULAGNER               | 86 | Pharmacie clinique                           |
| Jean-Claude BLOCK             | 87 | Santé publique                               |
| Christine CAPDEVILLE-ATKINSON | 86 | Pharmacologie                                |
| Pascale FRIANT-MICHEL         | 85 | Mathématiques, Physique                      |
| Christophe GANTZER            | 87 | Microbiologie                                |
| Max HENRY                     | 87 | Botanique, Mycologie                         |
| Pierre LABRUDE                | 86 | Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile |
| Isabelle LARTAUD              | 86 | Pharmacologie                                |
| Dominique LAURAIN-MATTAR      | 86 | Pharmacognosie                               |
| Brigitte LEININGER-MULLER     | 87 | Biochimie                                    |
| Pierre LEROY                  | 85 | Chimie physique                              |
| Philippe MAINCENT             | 85 | Pharmacie galénique                          |
| Alain MARSURA                 | 32 | Chimie organique                             |
| Patrick MENU                  | 86 | Physiologie                                  |
| Jean-Louis MERLIN             | 87 | Biologie cellulaire                          |
| Jean-Bernard REGNOUF de VAINS | 86 | Chimie thérapeutique                         |
| Bertrand RIHN                 | 87 | Biochimie, Biologie moléculaire              |

**MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

|                 |    |                    |
|-----------------|----|--------------------|
| Béatrice DEMORE | 81 | Pharmacie clinique |
| Nathalie THILLY | 81 | Santé publique     |

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

|                   |    |                         |
|-------------------|----|-------------------------|
| Sandrine BANAS    | 87 | Parasitologie           |
| Mariette BEAUD    | 87 | Biologie cellulaire     |
| Emmanuelle BENOIT | 86 | Communication et santé  |
| Isabelle BERTRAND | 87 | Microbiologie           |
| Michel BOISBRUN   | 86 | Chimie thérapeutique    |
| François BONNEAUX | 86 | Chimie thérapeutique    |
| Ariane BOUDIER    | 85 | Chimie Physique         |
| Cédric BOURA      | 86 | Physiologie             |
| Igor CLAROT       | 85 | Chimie analytique       |
| Joël COULON       | 87 | Biochimie               |
| Sébastien DADE    | 85 | Bio-informatique        |
| Dominique DECOLIN | 85 | Chimie analytique       |
| Roudayna DIAB     | 85 | Pharmacie clinique      |
| Joël DUCOURNEAU   | 85 | Biophysique, Acoustique |
| Florence DUMARCAY | 86 | Chimie thérapeutique    |
| François DUPUIS   | 86 | Pharmacologie           |

| <b>ENSEIGNANTS (suite)</b> | <i>Section<br/>CNU*</i> | <i>Discipline d'enseignement</i>  |
|----------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| Raphaël DUVAL              | 87                      | Microbiologie                     |
| Béatrice FAIVRE            | 87                      | Hématologie                       |
| Adil FAIZ                  | 85                      | Biophysique, Acoustique           |
| Luc FERRARI                | 86                      | Toxicologie                       |
| Caroline GAUCHER-DI STASIO | 85/86                   | Chimie physique, Pharmacologie    |
| Stéphane GIBAUD            | 86                      | Pharmacie clinique                |
| Thierry HUMBERT            | 86                      | Chimie organique                  |
| Frédéric JORAND            | 87                      | Santé publique                    |
| Olivier JOUBERT            | 86                      | Toxicologie                       |
| Francine KEDZIEREWICZ      | 85                      | Pharmacie galénique               |
| Alexandrine LAMBERT        | 85                      | Informatique, Biostatistiques     |
| Faten MERHI-SOUSSI         | 87                      | Hématologie                       |
| Christophe MERLIN          | 87                      | Microbiologie                     |
| Blandine MOREAU            | 86                      | Pharmacognosie                    |
| Maxime MOURER              | 86                      | Chimie organique                  |
| Francine PAULUS            | 85                      | Informatique                      |
| Christine PERDICAKIS       | 86                      | Chimie organique                  |
| Caroline PERRIN-SARRADO    | 86                      | Pharmacologie                     |
| Virginie PICHON            | 85                      | Biophysique                       |
| Anne SAPIN-MINET           | 85                      | Pharmacie galénique               |
| Marie-Paule SAUDER         | 87                      | Mycologie, Botanique              |
| Gabriel TROCKLE            | 86                      | Pharmacologie                     |
| Marie-Noëlle VAULTIER      | 87                      | Mycologie, Botanique              |
| Mohamed ZAILOU             | 87                      | Biochimie et Biologie moléculaire |
| Colette ZINUTTI            | 85                      | Pharmacie galénique               |
| <b>PROFESSEUR ASSOCIE</b>  |                         |                                   |
| Anne MAHEUT-BOSSER         | 86                      | Sémiologie                        |
| <b>PROFESSEUR AGREGÉ</b>   |                         |                                   |
| Christophe COCHAUD         | 11                      | Anglais                           |

*\*Discipline du Conseil National des Universités :*

80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé

82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

## SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je** jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

**D'** honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'** exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES  
DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE  
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

## **Remerciements**

**Aux membres du Jury,**

**Monsieur Philippe Maincent,**

*Professeur de Pharmacie Galénique – Faculté de Pharmacie de Nancy*

Pour m’avoir fait l’honneur d’accepter de présider cette thèse, malgré l’éloignement et toutes les occupations qui sont les vôtres.

Que vous trouviez dans ce travail l’expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**Madame Delphine Deconchat**

*Docteur en Pharmacie, Responsable Equipe Enregistrement Export – Laboratoire AGUETTANT*

Pour m’avoir fait confiance, m’avoir appris les bases de ce métier, m’avoir fait partager tes connaissances et bien plus encore durant mes 9 mois passés chez AGUETTANT.

Pour avoir accepté encore un peu plus de travail en dirigeant cette thèse, je te remercie sincèrement.

**Madame Agnès Virzi**

*Responsable Affaires Réglementaires – Laboratoire AGUETTANT*

Pour m’avoir accueillie dans ton service pendant ces 9 mois d’apprentissage et avoir spontanément accepté de juger mon travail. Encore merci pour tout.

**Mademoiselle Sophie Aucouturier**

*Docteur en Pharmacie, Chargée d’enregistrement – Laboratoire BOIRON*

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury dès que je te l’ai demandé sans hésitation malgré la distance à parcourir et la pression que cela représente pour toi.

Pour m’avoir précieusement conseillée et soutenue durant la rédaction de cette thèse et pour ce parcours commun qui continue aujourd’hui, merci !

**A ma famille,**

**Papa, Maman,**

Pour votre soutien durant toutes ces années, pour avoir accepté mes choix et pour votre présence quotidienne malgré la distance qui nous sépare désormais, je ne vous remercierai jamais assez !!



**Fredo et Cathy,**

Pour être là à chaque fois que je reviens dans la région et pour notre complicité.

Fredo, ce n'était pourtant pas gagné quand on était tous les deux à la maison mais on s'est bien rattrapé depuis.

Cathy, je suis heureuse de t'avoir comme belle-sœur !!

Plein de bonheur à vous deux dans votre nouvelle maison.

**Mes deux Papis et Mamies,**

Pour être toujours là pour moi et pour tous vos précieux conseils.

Pour m'avoir accueillie chez vous durant ces mois d'été et m'avoir toujours encouragée dans mes choix.

**Mes oncles et tantes, cousins et cousines,**

**Véronique, Bernard, Thierry, Yolande, Valérie, Jean – Marie, Clément, Mathilde, Alice, les deux Marie, Victor, Joséphine, Anatole, Théophile et Pierre-Luc,**

Merci à vous tous pour la bonne humeur et les instants passés à chaque réunion de cette famille nombreuse.

**Martine, Joël, Odile, Séverine, Nico, Anthonin et Aymeric,**

Pour m'avoir accueillie dans votre famille et pour votre gentillesse, un grand merci !

**Alex,**

Pour ton amour, ces deux ans de bonheur et pour m'avoir suivie sans aucune hésitation malgré tout ce que tu as dû laisser derrière toi.

Pour notre future installation et notre vie lyonnaise qui ne fait que commencer...

**A mes amis,**

**Aude et Cleme,**

Pour avoir toujours été là et l'être encore malgré nos vies respectives et l'éloignement. Pour tous nos moments partagés depuis nos plus jeunes années.

**Lisa, Aline,**

A toutes ces années de fac passées ensemble, à nos coloc' respectives et à toutes ces étapes de nos vies que l'on aura franchies ensemble, sans oublier toutes nos folles péripéties. Merci, sans vous tout aurait été moins facile !!

**Arnaud et Ben,**

Pour ces parties de tarot, ces soirées à l'Envers, ces moments magiques à M'Bagam et tout ce que l'on a partagé et que l'on partagera encore j'espère !!!

**Alex,**

Mon binôme de choc, mon parrain de faluche, merci pour tous ces moments inoubliables passés ensemble !!

**Mathieu,**

Heureusement que tu as fait une 1<sup>ère</sup> année de pharma, tu nous aurais manqué !! Merci pour me prêter ton canapé à chacun de mes retours à Nancy et pour tout le reste aussi.

**Coco, Ilou, les Marie (Boulette, la Grecque, Rouleau), Clémence (ma Johnny), Charlotte, Zabouche, Fnox, Guillaume, Peter, Steven, Riton et Gendrax,**

Merci pour tous ces moments mémorables que se soit en vacances, à la fac, dans les Vosges, ou chez Mémé !!!

**Kévin, Nico, Tom Tom, Fabien (Panini), Nono et Sam,**

Pour ces moments passés ensemble depuis mon arrivée à Lyon, que ça continue !!

**A Irène et à tous les membres de l'AHNEP,**

Merci pour m'avoir fait partager ce projet et cette aventure, je n'oublierai jamais !!! Et longue vie à l'AHNEP pour vos futures missions.

**A toute l'équipe chez Aguetant,**

**Sophie, Bernadette, Audrey, Stéphanie, Bénédicte, Frédérique, Anne-Valérie, Colette et Aurélie,**

Merci pour ces 9 mois passés avec vous et pour votre bonne humeur !!

**A toute la DAR chez BOIRON,**

**Pauline, Guillaume, Audrey, Hugues, Fabien, Denise, Sandrine, Nadiège, les deux Séverine, Yasmine, Buoy-Kea, Marie, Paty, Daphné, Isabelle, Jean-Michel, Céline, Stéphanie, Hamadoun, Somboun, Anne, Laurence, Khalil et Irène,**

Merci pour m'avoir accueillie depuis ces quelques mois, c'est un plaisir d'être parmi vous, j'espère que cela durera encore longtemps !!

Et à tous ceux que j'ai oublié, si vous lisez ces remerciements, sachez que vous avez compté pour moi...

# **Table des matières**

|                                                                                   |               |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>INTRODUCTION.....</b>                                                          | <b>18</b>     |
| <br><b>PARTIE I : HISTORIQUE ET CONTEXTE INSTITUTIONNEL DE L'ASEAN.....</b>       | <br><b>20</b> |
| I. FORMATION DE L'ASEAN ET LES PREMIERES ANNEES .....                             | 21            |
| A. <i>Fondation de l'ASEAN à 5</i> .....                                          | 21            |
| B. <i>La première décennie</i> .....                                              | 22            |
| C. <i>Le renforcement international</i> .....                                     | 23            |
| II. EVOLUTION VERS L'ASEAN 10.....                                                | 23            |
| A. <i>L'ASEAN 6</i> .....                                                         | 23            |
| B. <i>Le sommet de Singapour en 1992 et l'intégration des nouveaux pays</i> ..... | 23            |
| C. <i>La crise économique</i> .....                                               | 25            |
| III. LA COMMUNAUTE DE L'ASEAN.....                                                | 25            |
| A. <i>Etablissement de la Communauté</i> .....                                    | 25            |
| 1. La communauté politique et sécuritaire .....                                   | 26            |
| 2. La communauté économique .....                                                 | 26            |
| 3. La communauté socio – culturelle .....                                         | 27            |
| B. <i>Les valeurs de la Communauté</i> .....                                      | 27            |
| 1. La signature.....                                                              | 27            |
| 2. Le drapeau et l'emblème .....                                                  | 27            |
| 3. L'hymne et le jour .....                                                       | 28            |
| C. <i>Contexte institutionnel</i> .....                                           | 28            |
| 1. Le processus de décision.....                                                  | 28            |
| 2. Les sommets .....                                                              | 29            |
| 3. Le Secrétariat .....                                                           | 30            |
| 4. Les Ministres .....                                                            | 31            |
| 5. La Charte.....                                                                 | 31            |
| IV. L'INTEGRATION DE LA SANTE ET DE L'INDUSTRIE DANS L'ECONOMIE .....             | 31            |
| A. <i>La zone de libre échange (AFTA)</i> .....                                   | 31            |
| B. <i>L'élimination des barrières techniques</i> .....                            | 32            |
| <br><b>PARTIE II : L'HARMONISATION DE LA REGLEMENTATION PHARMACEUTIQUE.....</b>   | <br><b>34</b> |
| I. LA MISE EN PLACE.....                                                          | 35            |
| A. <i>Objectifs et impacts</i> .....                                              | 35            |
| B. <i>La coopération entre les Etats Membres</i> .....                            | 36            |
| II. LES MEETINGS DU PPWG ET LA PROCEDURE DE CONSULTATION .....                    | 36            |
| A. <i>L'organisation et le déroulement</i> .....                                  | 36            |
| B. <i>La procédure opérationnelle et les différentes étapes</i> .....             | 37            |
| III. LES TEXTES DE LA REGLEMENTATION ASEAN .....                                  | 39            |
| A. <i>L'ASEAN Common Technical Document (ACTD)</i> .....                          | 39            |
| B. <i>Les ASEAN Common Technical Requirements (ACTR) et les guidelines</i> .....  | 41            |
| 1. ACTR Qualité et les guidelines ASEAN.....                                      | 42            |
| 1.1. Validation des procédures analytiques.....                                   | 42            |
| 1.2. Validation du procédé de fabrication .....                                   | 43            |
| 1.3. Etudes de biodisponibilité et bioéquivalence:.....                           | 43            |
| 1.4. Etudes de stabilité: .....                                                   | 43            |
| 2. ACTR Sécurité et Efficacité .....                                              | 44            |
| 2.1. ACTR Sécurité .....                                                          | 44            |
| 2.2. ACTR Efficacité .....                                                        | 45            |
| C. <i>Les Check-list</i> .....                                                    | 46            |
| D. <i>Les documents Questions-Réponses</i> .....                                  | 46            |
| E. <i>Le Glossaire</i> .....                                                      | 46            |

|                                                                                 |            |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------|
| IV. LES ACCORDS DE RECONNAISSANCE MUTUELLE .....                                | 47         |
| A. <i>Le système de surveillance post-AMM (PMA)</i> .....                       | 47         |
| B. <i>Les Bonnes Pratiques de Fabrication</i> .....                             | 47         |
| C. <i>La Bio - équivalence et la Bio – disponibilité</i> .....                  | 48         |
| <b>PARTIE III : LES DIFFERENTS PAYS ET LEURS NIVEAUX D'EXIGENCES.....</b>       | <b>50</b>  |
| I. IMPLEMENTATION DE LA REGLEMENTATION DANS LES DIFFERENTS PAYS .....           | 51         |
| A. <i>Implémentation de la structure ACTD</i> .....                             | 51         |
| B. <i>Implémentation des stabilités ASEAN</i> .....                             | 52         |
| II. COÛTS ET DELAIS D'OBTENTION D'UNE AMM.....                                  | 54         |
| III. PROCEDURES DE DEPOTS .....                                                 | 55         |
| A. <i>Les pré-soumissions</i> .....                                             | 55         |
| B. <i>La soumission et la recevabilité</i> .....                                | 56         |
| 1. Singapour.....                                                               | 56         |
| 1.1. Les procédures de demande d'AMM .....                                      | 56         |
| 1.2. Les dossiers de demande d'AMM.....                                         | 57         |
| 1.3. La soumission des dossiers.....                                            | 58         |
| 2. Vietnam .....                                                                | 58         |
| 3. Cambodge.....                                                                | 59         |
| 4. Malaisie.....                                                                | 59         |
| C. <i>La procédure d'évaluation</i> .....                                       | 61         |
| IV. ANALYSE DES NIVEAUX D'EXIGENCES SELON LES PAYS ET RETOUR D'EXPERIENCE ..... | 62         |
| A. <i>Singapour</i> .....                                                       | 62         |
| B. <i>Malaisie</i> .....                                                        | 64         |
| C. <i>Vietnam</i> .....                                                         | 65         |
| D. <i>Cambodge</i> .....                                                        | 65         |
| <b>PARTIE IV : LES DIFFERENCES AVEC LA REGLEMENTATION EUROPEENNE.....</b>       | <b>66</b>  |
| I. LA STRUCTURE DU DOSSIER.....                                                 | 67         |
| II. LE CONTENU DU DOSSIER .....                                                 | 68         |
| A. <i>Validation du procédé de fabrication</i> .....                            | 68         |
| B. <i>Stabilités</i> .....                                                      | 68         |
| III. LES VARIATIONS .....                                                       | 69         |
| IV. LES PROCEDURES .....                                                        | 72         |
| A. <i>En Europe</i> .....                                                       | 72         |
| 1. La procédure nationale .....                                                 | 72         |
| 2. La procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) .....                          | 73         |
| 3. La procédure décentralisée (DCP).....                                        | 74         |
| 4. La procédure centralisée (CP) .....                                          | 75         |
| B. <i>Dans la zone ASEAN</i> .....                                              | 76         |
| V. LES RENOUVELLEMENTS D'AMM .....                                              | 77         |
| <b>CONCLUSION.....</b>                                                          | <b>81</b>  |
| <b>ANNEXES.....</b>                                                             | <b>84</b>  |
| <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>                                                      | <b>123</b> |

## **Tables des Annexes**

Annexe 1 : Modèle de Certificat de Médicament (Certificate of Pharmaceutical Product)

Annexe 2 : Check-list ASEAN

Annexe 3 : Schéma de la procédure d'enregistrement à Singapour

Annexe 4 : Exemple de questions posées par l'HSA lors d'une demande d'AMM à Singapour

Annexe 5 : Exemple de questions posées par la DCA lors d'une demande d'AMM en Malaisie

Annexe 6 : Projet de guideline ASEAN sur les variations

Annexe 7 : Guideline sur les variations mineures à Singapour – Changement de site de fabrication

Annexe 8 : Guideline sur les variations en Malaisie – Changement de site de Fabrication

Annexe 9 : Guideline sur les variations européennes – Variation type IIB.1.a.1

Annexe 10 : Déroulement Procédure de Reconnaissance Mutuelle

Annexe 11 : Déroulement Procédure Décentralisée

## **Tables des abréviations**

ACCSCQ : Asean Consultative Committee for Standards Conformance and Quality / Comité Consultatif de l'ASEAN pour les Normes et la Qualité

ACTD : ASEAN Common Technical Document

ACTR : ASEAN Common Technical Requirements

AEC : Asean Economic Community / Communauté Economique de l'ASEAN

AEM : Asean Economic Minister / Ministre de l'Economie de l'ASEAN

AFTA : Asean Free Trade Area / Zone de Libre Echange

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

APC : ASEAN Pharmaceutical Club

APRIA : ASEAN Pharmaceutical Research Industry Associations

ASEAN : Association des Nations de l'Asie du Sud-Est

BP : British Pharmacopoeia / Pharmacopée Anglaise

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use

CLHP : Chromatographie Liquide Haute Performance

CMS : Concerned Member State / Etat Membre Concerné

CPMP : Committee for Proprietary Medicinal Products

CPP : Certificate of Pharmaceutical Product

DCA : Drug Control Agency

DCP : Procédure Décentralisée

DMF : Drug Master File

EMA : European Medicines Agency / Agence Européenne du Médicament

ESTRI : Electronic Standards for Transfer of Regulatory Information / Normes  
Electroniques pour le Transfert des Informations Réglementaires

FDA : Food and Drug Administration

GCP : Good Clinical Practices / Bonnes Pratiques Cliniques

GDA : Generic Drug Application / Demande d'autorisation de mise sur le marché pour un  
médicament générique

GLP : Good Laboratory Practices / Bonnes Pratiques de Laboratoires

GMP / BPF : Good Manufacturing Practices / Bonnes Pratiques de Fabrication

GSP : Good Storage Practices / Bonne Pratique de Conservation

HC : Health Canada

HSA : Health Sciences Authority

ICH : International Conference on Harmonisation / Conférence Internationale pour  
l'Harmonisation

IWG : Implementation Working Group / Groupe de travail pour l'Implémentation

MAH : Marketing Authorisation Holder / Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

MDPWG : Medical Devices Products Working Group / Groupe de Travail sur les Dispositifs Médicaux

MEDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities / Dictionnaire Médical pour les Activités Réglementaires

MHRA : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

MIV : Minor Variation / Variation mineure

MRA : Mutual Recognition Arrangements / Accords de Reconnaissance Mutuelle

MRP : Procédure de Reconnaissance Mutuelle

NDA : New Drug Application / Demande d'autorisation de mise sur le marché pour un nouveau médicament

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OTC : Over the Counter

PE : Pharmacopée Européenne

PIC/S : Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme

PPWG : Pharmaceutical Product Working Group / Groupe de Travail sur les Produits Pharmaceutiques



PRISM : Pharmaceutical Regulatory and Information System

Q&A : Questions and Answers / Questions – Réponses

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RMS : Reference Member State / Etat Membre de Référence

SIDA : Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise

SQOS : Singapore Quality Overall Summary

TAC : Treaty of Amity and Cooperation

TGA : Therapeutic Goods Administration

TSE/BSE : Encéphalopathie Spongiforme Transmissible / Encéphalopathie Spongiforme Bovine

USP : United States Pharmacopoeia / Pharmacopée Américaine

## **Tables des figures et tableaux**

### **Table des figures :**

|                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Les différents pays membres de l'ASEAN .....                          | 24 |
| Figure 2 : La mise en place et les différentes étapes de l'harmonisation .....   | 35 |
| Figure 3 : Les étapes de la procédure d'harmonisation.....                       | 38 |
| Figure 4 : Les différents types d'application à Singapour .....                  | 56 |
| Figure 5 : Les différents types de dossiers d'AMM pour un produit innovant ..... | 57 |
| Figure 6 : Comparaison des structures ACTD et ICH-CTD .....                      | 67 |
| Figure 7 : La procédure de reconnaissance mutuelle .....                         | 74 |

### **Table des tableaux :**

|                                                                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1 : Les Sommets formels de l'ASEAN .....                                                                                                                       | 30 |
| Tableau 2 : Textes réglementaires et pays "chef de projet" .....                                                                                                       | 36 |
| Tableau 3 : Organisation de l'ASEAN Common Technical Document .....                                                                                                    | 41 |
| Tableau 4 : Conditions de stabilité ASEAN.....                                                                                                                         | 44 |
| Tableau 5 : Date d'implémentation de la structure ACTD .....                                                                                                           | 51 |
| Tableau 6 : Données de stabilité nécessaires au moment de la soumission.....                                                                                           | 52 |
| Tableau 7 : Données de stabilité nécessaires avant l'obtention de l'approbation.....                                                                                   | 53 |
| Tableau 8 : Comparaison des délais et des coûts d'obtention d'une AMM pour un médicament générique .....                                                               | 54 |
| Tableau 9 : Conditions de stabilité en Europe et dans la zone ASEAN .....                                                                                              | 69 |
| Tableau 10 : Documents requis pour la variation « Changement de site de fabrication pour tout le procédé de fabrication » n'impliquant aucune autre modification ..... | 71 |
| Tableau 11 : Contenu d'un dossier de renouvellement en MRP .....                                                                                                       | 78 |

## **Introduction**

L'Association des Nations de l'Asie du Sud-Est (ASEAN) comprenant comme pays membres

l'Indonésie, la Malaisie, les Philippines, Singapour, la Thaïlande, le Brunei Darussalam, le Vietnam, le Laos, Myanmar et le Cambodge a été créée en 1967 afin de promouvoir la paix et la stabilité régionale.

La charte de l'ASEAN vise à établir une plus grande intégration économique en vue de l'édification d'une véritable communauté ASEAN d'ici à 2015.

Le Groupe de Travail sur les Produits Pharmaceutiques (PPWG) de l'ASEAN contribue à cette vision en établissant un programme d'harmonisation de la réglementation pharmaceutique. L'objectif est de créer une réglementation commune pour tous les produits pharmaceutiques dans la région, de réduire les obstacles au commerce et de s'assurer que les produits pharmaceutiques mis sur les marchés des pays membres de l'ASEAN montrent une qualité, une sécurité et une efficacité suffisantes.

Le marché pharmaceutique dans cette partie du monde est en pleine expansion ces dernières années avec de plus en plus de laboratoires pharmaceutiques qui décident de se tourner vers ces pays émergents.

Pour cette thèse, nous avons ainsi pris comme exemple un laboratoire pharmaceutique français fabricant essentiellement des produits génériques, qui a lui aussi décidé de s'internationaliser en enregistrant et en commercialisant ces produits sur les marchés des pays de la zone ASEAN comme le Vietnam, Singapour, le Cambodge, la Thaïlande ou encore la Malaisie.

Dans ce contexte, il nous est apparu indispensable afin de répondre au mieux aux exigences réglementaires de cette zone, d'analyser tout d'abord l'historique et la création de cette dernière. La réglementation harmonisée étant sensée être implémentée dans tous les pays membres, nous étudierons plus en détails, dans une deuxième partie, les textes de cette réglementation et la manière dont ils ont été conçus.

Nous ferons ensuite un état des lieux de l'implémentation de cette réglementation et de son application dans les différents états membres avec une analyse de la réglementation nationale de quatre pays ayant un état d'avancement très différent dans lesquels le laboratoire pharmaceutique pris comme exemple a déjà obtenu des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) ou est en train d'enregistrer ces médicaments.

Nous comparerons enfin sur des points bien précis, comme les variations ou les renouvellements, la réglementation pharmaceutique ASEAN et la réglementation pharmaceutique Européenne, en abordant quelques perspectives d'avenir pour l'harmonisation de la réglementation comme la reconnaissance mutuelle des autorisations de mise sur le marché entre les pays membres de l'ASEAN.

## Partie I

---

### Historique et contexte institutionnel de l'ASEAN

## **I. Formation de l'ASEAN et les premières années**

### **A. Fondation de l'ASEAN à 5**

L'Association des Nations de l'Asie du Sud-Est (ASEAN) est fondée le 8 août 1967 à Bangkok en Thaïlande lorsque les ministres des Affaires Etrangères de cinq pays – l'Indonésie, la Malaisie, les Philippines, Singapour et la Thaïlande – se rencontrent et signent la Déclaration ASEAN, encore appelée la Déclaration de Bangkok<sup>1</sup>.

Les cinq ministres des Affaires étrangères: Adam Malik pour l'Indonésie, Tun Abdul Razak pour la Malaisie, Narciso R. Ramos pour les Philippines, S. Rajaratnam pour Singapour et Thanat Khoman pour la Thaïlande, sont considérés comme les pères fondateurs de cette organisation.

Comme écrit dans la déclaration ASEAN, les buts et les objectifs de l'Association sont:

- Accélérer la croissance économique, le progrès social et le développement culturel dans la région à travers des efforts conjoints dans un esprit d'égalité et de partenariat afin de renforcer les bases d'une communauté prospère et pacifique des nations de l'Asie du Sud.
- Promouvoir la paix et la stabilité régionale par le biais d'un respect pour la justice et la primauté du droit dans les relations entre les pays de la région et l'adhésion aux principes de la Charte des Nations Unies.
- Promouvoir une collaboration active et une assistance mutuelle sur des questions d'intérêt commun dans les domaines économique, social, culturel, technique, scientifique et administratif.
- Fournir une assistance aux autres pays sous forme de formation et de recherche dans les domaines éducatif, professionnel, technique et administratif.
- Collaborer plus efficacement pour une plus grande utilisation de l'agriculture et des industries, pour l'expansion du commerce, pour l'amélioration des transports et des communications et pour l'élévation du niveau de vie des populations.
- Promouvoir les études du Sud-est asiatique.
- Maintenir une collaboration étroite et bénéfique avec les organisations régionales et internationales existantes ayant des objectifs et des buts similaires, et explorer toutes les possibilités de coopération encore plus étroite.

Cette nouvelle dynamique s'explique par deux facteurs. Premièrement la volonté de lutte contre la subversion communiste par le développement économique et social. Deuxièmement la volonté que la région ne soit pas utilisée comme un terrain de bataille de la guerre froide.

### **B. La première décennie**

Durant la première décennie suivant sa création, les activités de l'ASEAN restent minimales et s'articulent principalement autour de la rencontre annuelle des ministres des affaires étrangères. Durant ces rencontres, l'organisation remplit néanmoins des fonctions importantes:

- Elle offre un cadre pour la négociation sur les conflits régionaux, notamment à propos des frontières.
- Elle permet de coordonner les positions des pays membres pour la négociation économique dans les forums internationaux.

La première rencontre des chefs de gouvernement a lieu avec le Sommet de Bali en 1976 qui aboutit à la création et à la signature du *Treaty of Amity and Cooperation* (TAC), ou Traité de Bali<sup>2</sup>, qui affirme les principes fondamentaux des relations entre les différents pays membres:

- Le respect mutuel de l'indépendance, de la souveraineté, de l'égalité, de l'intégrité territoriale et de l'identité de toutes les nations.
- Le droit de chaque état membre de mener son existence nationale libre de toute ingérence extérieure, de subversion ou coercition.
- La non-ingérence dans les affaires intérieures d'un autre pays membre.
- Le règlement des conflits ou des litiges par des moyens pacifiques.
- La renonciation à la menace ou à l'emploi de la force.
- Une coopération efficace entre les différents pays.

Cette déclaration traduit le souhait des états membres de coexister pacifiquement avec leurs voisins communistes (Cambodge, Laos et Vietnam) qui acceptent de signer le Traité de Bali.

### **C. Le renforcement international**

Avec l'envahissement du Cambodge par le Vietnam fin 1978, les pays membres de l'ASEAN sont divisés sur la réponse à donner à cette occupation, car elle va à l'encontre du Traité de Bali. Les pays membres cherchent donc à résoudre cette crise en passant par le biais de l'ASEAN. Ils trouvent alors un accord qui consiste en l'isolement du Vietnam tout en lui offrant la possibilité de négocier le retrait de ses troupes du Cambodge. Avec cet accord, l'ASEAN réussit à convaincre les institutions internationales et les pays occidentaux de mettre une pression diplomatique et financière sur le Vietnam, ce qui permettra de résoudre la crise cambodgienne.

Cette opposition commune permet aux pays membres de l'ASEAN de consolider leurs liens politiques et d'acquérir une stature et une crédibilité dans la communauté internationale.

A côté de ce renforcement politique, les pays membres connaissent une grande croissance économique grâce à des investissements provenant tout d'abord du Japon puis d'autres pays qui cherchent à rester concurrentiels.

Les grandes puissances commencent ainsi à considérer les pays de l'ASEAN comme des partenaires commerciaux.

## **II. Evolution vers l'ASEAN 10**

### **A. L'ASEAN 6**

En 1984, le 8 janvier plus précisément, l'ASEAN s'agrandit avec l'entrée du Brunei, une semaine seulement après son indépendance.

L'Indonésie, la Malaisie, les Philippines, Singapour, la Thaïlande et le Brunei, sont ainsi souvent appelés l'ASEAN – 6.

### **B. Le sommet de Singapour en 1992 et l'intégration des nouveaux pays**

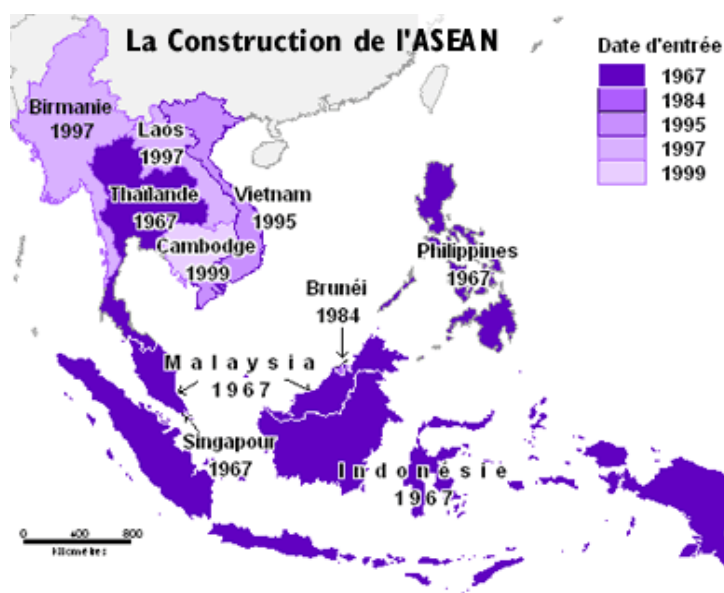
Avec le sommet de Singapour en 1992<sup>3</sup>, commencent les négociations pour intégrer les nouveaux pays.



Il va alors y avoir l'entrée du Vietnam le 28 juillet 1995, puis le Laos et la Birmanie le 23 juillet 1997 et le Cambodge le 30 avril 1999 pour aboutir au dix pays membres de l'ASEAN d'aujourd'hui.

Afin d'accéder à l'ASEAN, tous ces pays doivent accepter tous les accords des différents Traités tout en ayant un délai pour atteindre certains des objectifs.

**Figure 1 : Les différents pays membres de l'ASEAN**



A côté des pays membres, il y a également des pays observateurs comme la Papouasie - Nouvelle - Guinée depuis 1985 ou le Timor Oriental qui a demandé son accession à l'ASEAN le 28 juillet 2006.

Mais avec l'arrivée de ces nouveaux pays, les pays fondateurs de l'ASEAN doivent faire face à des problèmes caractéristiques des pays post-coloniaux devenus récemment indépendants, comme des insurrections communistes et des régimes autoritaires qui menacent l'intégrité territoriale<sup>4</sup>.

En effet, la fin de la guerre froide a introduit de nouveaux niveaux de complexité dans l'environnement politique et stratégique du Sud-est asiatique.

Pour trouver une réponse à ces problèmes, l'ASEAN doit établir une nouvelle orientation et décide de développer et favoriser les initiatives en matière de coopération économique que se soit dans la région ou avec des intervenants externes.

Dans les années qui ont suivi, les états membres de l'ASEAN se sont réformés politiquement, libéralisés et développés économiquement et l'ASEAN a ainsi été citée comme un exemple de coopération régionale.

### **C. La crise économique**

La crise économique de 1997 – 1998 (qui a débuté en Thaïlande puis en Indonésie et en Malaisie) est alors un nouveau défi pour les pays membres de l'ASEAN qui doivent lutter contre le déclin financier ainsi qu'avec l'instabilité politique et sociale associée.

L'ASEAN se montre incapable de régler cette crise mais réussit à convaincre les pays membres d'améliorer la coopération financière et monétaire pour éviter une nouvelle crise.

L'ASEAN décide alors de nouvelles actions afin de stimuler l'économie et le commerce, c'est-à-dire augmenter la compétitivité des pays membres dans la mondialisation.

## **III. La communauté de l'ASEAN**

### **A. Etablissement de la Communauté**

En 1997, l'année du 30ème anniversaire de l'association, "la vision 2020 de l'ASEAN"<sup>5</sup> est née visant à créer la communauté de l'ASEAN avec un marché commun d'ici à 2020.

Mais c'est en 2003, avec la signature de la Déclaration de Bali Concorde II<sup>6</sup>, qu'a officiellement été décidé qu'une Communauté devait être établie.

En 2007, il a été décidé d'accélérer l'établissement de la Communauté et d'avancer la date à 2015<sup>7</sup>.

La communauté ASEAN est composée de trois piliers principaux :

- la communauté politique et sécuritaire, sous la responsabilité des Ministres des Affaires Etrangères
- la communauté économique, sous la responsabilité des Ministres de l'Economie

- la communauté socio culturelle, sous la responsabilité des Ministres des Affaires Etrangères.

A côté de ces trois piliers, avec la Déclaration de Bali Concorde II, les pays membres de l'ASEAN ont également adopté la notion de "paix démocratique", c'est-à-dire que tous les pays croient en la démocratie pour promouvoir la paix et la stabilité régionale. Pour les pays non démocratiques, ils acceptent le fait que la démocratie est une chose à laquelle il faut parvenir et aspirer.

### 1. La communauté politique et sécuritaire

Afin de continuer ce qui a été entrepris durant les années précédentes dans le domaine de la coopération politique et de la sécurité, les membres de l'ASEAN ont convenu d'établir la Communauté Politique et Sécuritaire de l'ASEAN. Cette communauté doit veiller à ce que les pays de la région vivent en paix entre eux et avec le monde dans une société juste, démocratique et un environnement harmonieux.

Cette Communauté comporte les éléments suivants: le développement politique, l'élaboration et le partage des normes, la prévention des conflits, la résolution des conflits, le renforcement de la paix post-conflit et les mécanismes d'exécution.

Le plan d'action<sup>8</sup> prévoit que l'ASEAN soit:

- fondée sur des valeurs et des normes communes,
- une région cohésive, pacifique, stable et résistante avec une responsabilité partagée en matière de sécurité globale,
- ainsi qu'une région dynamique et tournée vers l'extérieur dans un monde plus intégré et interdépendant.

### 2. La communauté économique

La communauté économique de l'ASEAN est le but principal de l'intégration économique régionale pour 2015<sup>9</sup>. La communauté envisage les caractéristiques essentielles suivantes:

- un marché unique,
- une région économique hautement compétitive,

- une région de développement économique équitable,
- une région pleinement intégrée dans l'économie mondiale.

Cette communauté va transformer l'ASEAN en une région avec une libre circulation des biens, des services, de la main-d'œuvre qualifiée, et la libéralisation des flux de capitaux.

### 3. La communauté socio – culturelle

Cette communauté socio-culturelle vise à contribuer à la réalisation d'une communauté de l'ASEAN orientée vers les personnes et socialement responsable en vue de l'instauration d'une solidarité durable et d'une unité entre les peuples et les États membres. Elle cherche à forger une identité commune et à construire une société solidaire et de partage où le bien-être, les moyens de subsistance et l'aide sociale des peuples sont améliorés. La communauté est axée sur l'enrichissement des ressources humaines, culturelles et naturelles pour un développement durable dans un cadre harmonieux et axé sur les peuples.

Le plan d'action<sup>10</sup> représente la dimension humaine de la coopération et confirme l'engagement de l'ASEAN à élever la qualité de vie de ses habitants.

## **B. Les valeurs de la Communauté**

### 1. La signature

*"One vision, One identity, One Community"*<sup>11</sup>

### 2. Le drapeau et l'emblème

Ils représentent une région ASEAN stable, pacifique, unie et dynamique.



Les couleurs représentent les couleurs principales des drapeaux des pays membres avec chacune une signification<sup>12</sup>:

- Le bleu représente la paix et la stabilité
- Le jaune, la prospérité
- Le rouge, le dynamisme et le courage
- Le blanc, la pureté

Les dix tiges représentent l'amitié et la solidarité, deux valeurs qu'ont voulues dès le début les Pères Fondateurs pour la Communauté.

Le cercle représente l'unité entre les pays membres.

### 3. L'hymne et le jour

Le jour de l'ASEAN est le 8 août, qui correspond au jour où a été signée la Déclaration de Bangkok par les cinq pays fondateurs.

L'hymne de l'ASEAN s'appelle "*The ASEAN way*"<sup>13</sup>.

## C. Contexte institutionnel

### 1. Le processus de décision

L'ASEAN ne possède pas d'institutions supranationales permettant d'établir une politique, des lois ou des règlements communs à toute la Communauté. Chaque pays conserve son propre système de lois et de politiques sauf en ce qui concerne des accords mutuels passés lors des programmes de coopération.

L'organe de décision le plus élevé de l'ASEAN est le Sommet, où se rencontre une fois par an les Chefs d'Etats et des gouvernements.

En dessous des Sommets, pour prendre des décisions, il y a également des rencontres ministérielles formelles ou informelles par secteur d'activités<sup>14</sup>. Il y a en tout dix-sept Ministères comme celui des Affaires Etrangères; de l'Economie; de la Santé, des Sciences et des Technologies.

A un niveau inférieur, on retrouve vingt-neuf comités et cent vingt-deux groupes de travail, qui se réunissent plusieurs fois par an pour travailler sur différents thèmes qui vont servir de supports aux Ministres et au Chefs de gouvernement qui prendront les décisions.

Lors des principales rencontres (sommet, rencontres ministérielles), pour déterminer le pays qui préside, il y a une rotation alphabétique tous les ans en fonction du nom anglais du pays<sup>15</sup>.

La prise de décision est basée sur la consultation (*musjawarah*) et le consensus (*mufakat*) entre tous les pays membres, c'est "l'ASEAN way". Cela signifie que tous les problèmes sont débattus et discutés jusqu'à ce que tous les membres trouvent un accord. Il n'y a donc pas de système de vote mais seulement un dialogue.

Pour l'implémentation des décisions, le principe de "l'ASEAN-X" s'applique, c'est-à-dire que les pays membres qui sont capables de mettre en œuvre les nouvelles règles peuvent le faire sans avoir à attendre que les pays plus lents ou absents soient prêts<sup>16</sup>.

## 2. Les sommets

Le premier Sommet qui a eu lieu fût celui de 1976 avec la signature du Traité de Bali puis les suivants ont eu lieu à des fréquences non définies. Mais depuis 2001, les Sommets ont lieu une fois par an<sup>17</sup>.

Le déroulement d'un Sommet est généralement le suivant:

- Avant le sommet, il y a différentes réunions au niveau des hauts fonctionnaires et des directeurs généraux de l'ASEAN qui sont suivies par des réunions ministérielles conjointes entre les ministres des Affaires Etrangères et de l'Economie.
- Pendant le Sommet, les dirigeants de l'ASEAN se réunissent pour prendre les décisions pour la région. Ces réunions sont suivies par des réunions avec les pays partenaires (l'Australie, le Canada, la Chine, l'Union Européenne, l'Inde, le Japon, la Nouvelle-Zélande, la République de Corée, la Fédération de Russie, les États-Unis et l'Organisation des Nations Unies) puis avec l'ASEAN +3 (réunion de l'ASEAN avec la Chine, le Japon et la Corée du Sud). Des accords intra-et inter-ASEAN sont signés et des mises à jour des plans d'action et des programmes sont présentées.
- Après le Sommet, tout au long de l'année, les différents organes de l'ASEAN, les comités et groupes de travail œuvrent à la poursuite des objectifs fixés dans ces accords.

**Tableau 1 : Les Sommets formels de l'ASEAN**

|                 | Date                                              | Pays        | Lieu                |
|-----------------|---------------------------------------------------|-------------|---------------------|
| 1 <sup>er</sup> | 23-24 février 1976                                | Indonésie   | Bali                |
| 2 <sup>e</sup>  | 4-5 août 1977                                     | Malaisie    | Kuala Lumpur        |
| 3 <sup>e</sup>  | 14-15 décembre 1987                               | Philippines | Manille             |
| 4 <sup>e</sup>  | 27-29 janvier 1992                                | Singapour   | Singapore           |
| 5 <sup>e</sup>  | 14-15 décembre 1995                               | Thaïlande   | Bangkok             |
| 6 <sup>e</sup>  | 15-16 décembre 1998                               | Viêt Nam    | Hanoi               |
| 7 <sup>e</sup>  | 5-6 novembre 2001                                 | Brunei      | Bandar Seri Begawan |
| 8 <sup>e</sup>  | 4-5 novembre 2002                                 | Cambodge    | Phnom Penh          |
| 9 <sup>e</sup>  | 7-8 octobre 2003                                  | Indonésie   | Bali                |
| 10 <sup>e</sup> | 29-30 novembre 2004                               | Laos        | Vientiane           |
| 11 <sup>e</sup> | 12-14 décembre 2005                               | Malaisie    | Kuala Lumpur        |
| 12 <sup>e</sup> | 11-14 janvier 2007 <sup>1</sup>                   | Philippines | Cebu                |
| 13 <sup>e</sup> | 18-22 novembre 2007                               | Singapour   | Singapore           |
| 14 <sup>e</sup> | 28 février-1 <sup>er</sup> mars 2009 <sup>2</sup> | Thaïlande   | Cha Am              |
| 15 <sup>e</sup> | 23-25 octobre 2009                                | Thaïlande   | Cha Am Hua Hin      |
| 16 <sup>e</sup> | 8-9 avril 2010                                    | Viêt Nam    | Hanoi               |
| 17 <sup>e</sup> | 28-30 octobre 2010                                | Viêt Nam    | Hanoi               |

1. À l'origine prévu du 10 au 14 décembre 2006, mais déplacé à cause du typhon Seniang.

2. À l'origine prévu du 12 au 17 décembre 2008, déplacé pour cause de crise politique interne.

### 3. Le Secrétariat

Le Secrétariat de l'ASEAN a été créé le 24 février 1976 par les ministres des Affaires Etrangères de l'ASEAN.

Il est basé au ministère des Affaires Etrangères de l'Indonésie à Jakarta et est dirigé par le Secrétaire Général de l'ASEAN qui a un mandat de cinq ans. Chaque pays de l'ASEAN a un secrétariat national (dirigé par un directeur général) au sein du ministère des Affaires Etrangères qui organise et met en œuvre les activités liées à l'ASEAN au niveau de son pays.

La fonction de base du Secrétariat est de permettre une plus grande efficacité dans la coordination des organes décisionnels de l'ASEAN et la mise en œuvre plus efficace des projets et des activités.

Ses missions sont d'initier, de faciliter et de coordonner la collaboration des différents intervenants dans la réalisation des buts et principes de l'ASEAN<sup>18</sup>.

#### 4. Les Ministres

Il y a 17 secteurs ministériels différents qui sont appuyés par des comités de hauts fonctionnaires et des groupes de travail.

Les 17 secteurs ministériels se réunissent de façon formelle ou informelle à des réunions ministérielles parmi lesquelles on trouve la Conférence des Ministres de l'ASEAN (ASEAN Ministerial Meeting) et la Conférence des Ministres de l'Economie de l'ASEAN (ASEAN Economic Ministerial Meetings).

#### 5. La Charte

Le document fondateur de l'ASEAN est une déclaration de deux pages, et non pas un traité enregistré à l'Organisation des Nations Unies, qui adhère uniquement à certains principes généraux. Ce contexte a conduit les gouvernements de l'ASEAN à préférer des processus informels, des institutions régionales faibles et une prise de décisions par consensus.

La mondialisation et l'évolution de l'environnement politique ont amené les gouvernements de l'ASEAN à créer la Charte de l'ASEAN qui est entrée en vigueur le 15 Décembre 2008<sup>19</sup>.

Avec cette charte, l'ASEAN opère désormais sous un nouveau cadre juridique et a établi un certain nombre de nouveaux organes pour renforcer son processus de construction communautaire.

### **IV. L'intégration de la santé et de l'industrie dans l'économie**

Sous la responsabilité des ministres de l'économie de l'ASEAN (AEM) se trouve l'établissement de la Communauté Economique de l'ASEAN<sup>20</sup> (AEC) qui a comme but ultime la création d'un marché commun avec libre circulation des biens, des services et main-d'œuvre qualifiée et la libéralisation des flux de capitaux.

#### **A. La zone de libre échange (AFTA)**

En 1992, sur une initiative thaïlandaise, les dirigeants de l'ASEAN décident de créer l'AFTA<sup>21</sup> dans un délai de 15 ans (1993-2008). En 1994, les Ministres de l'Economie



statuent sur le fait de raccourcir le calendrier de l'AFTA de 15 à 10 ans. Mais avec la crise économique et financière, les dirigeants de l'ASEAN ont avancé la mise en place de cette zone à l'année 2002 (au lieu de 2003).

Les buts de cette zone de libre échange sont les suivants :

- Augmenter les investissements dans la région
- Libéraliser les économies des pays membres

Pour cela, en novembre 2004, l'ASEAN signe un accord-cadre pour l'intégration des secteurs prioritaires et de ses protocoles. En vertu de cet accord-cadre ont été défini onze secteurs prioritaires, à savoir :

- les produits à base de bois,
- l'automobile,
- les produits à base de caoutchouc,
- les textiles et l'habillement,
- les produits agro-alimentaires,
- la pêche,
- l'électronique,
- l'e-ASEAN (information et technologies de communication),
- la santé (dont les produits pharmaceutiques),
- les voyages aériens,
- le tourisme.

Les mesures visant à faciliter cette intégration comprennent la réduction tarifaire de 85% des produits dans ces secteurs, la simplification des procédures douanières et l'élimination des barrières non tarifaires<sup>22</sup>.

## **B. L'élimination des barrières techniques**

Ayant reconnu le rôle important de normes et de la conformité pour faciliter l'intégration économique régionale, les ministres de l'économie de l'ASEAN, lors de leur 24ème réunion à Manille, les 22 et 23 Octobre 1992<sup>23</sup>, ont décidé de mettre en place le Comité Consultatif de l'ASEAN sur les Normes et Qualité (ACCSQ) pour prendre toutes les mesures nécessaires pour éliminer les obstacles techniques au commerce.

Un plan d'action régional sur les normes et la conformité est alors développé sous la direction des organismes de normalisation et avec la participation des Autorités Compétentes et des industries de l'ASEAN.

Ce plan d'action met l'accent sur les domaines suivants:

- Harmoniser les normes et les règlements techniques grâce à un alignement avec les pratiques internationales.
- Développer et mettre en œuvre des Accords de Reconnaissance Mutuelle (MRA) pour l'évaluation de la conformité;
- Renforcer les infrastructures techniques et les compétences dans le test de laboratoires, les étalonnages, la certification et l'accréditation;
- Renforcer les réseaux d'informations sur les normes et les règlements techniques dans le but de répondre aux exigences de l'Organisation Mondiale du Commerce.

Afin de permettre à l'ACCSQ de terminer ses tâches et d'accélérer l'intégration économique des secteurs prioritaires, il a été formé des groupes de travail (Working Group - WG) et des groupes de travail produit (Product Working Group - PWG) pour effectuer des missions spécifiques, comme le Pharmaceutical Product Working Group (PPWG) ou le Medical Devices Product Working group (MDPWG)<sup>24</sup>.

## Partie II

---

# L'harmonisation de la réglementation pharmaceutique

## **I. La mise en place**

L'harmonisation de la réglementation débute en Mars 1997, lors de la 13ème réunion de l'ACCSQ, la Malaisie évoque la nécessité de mettre en place un groupe de travail sur les produits pharmaceutiques (PPWG).

Cette proposition est acceptée par les organismes décisionnels de l'ASEAN et le PPWG tient sa première réunion en septembre 1999.

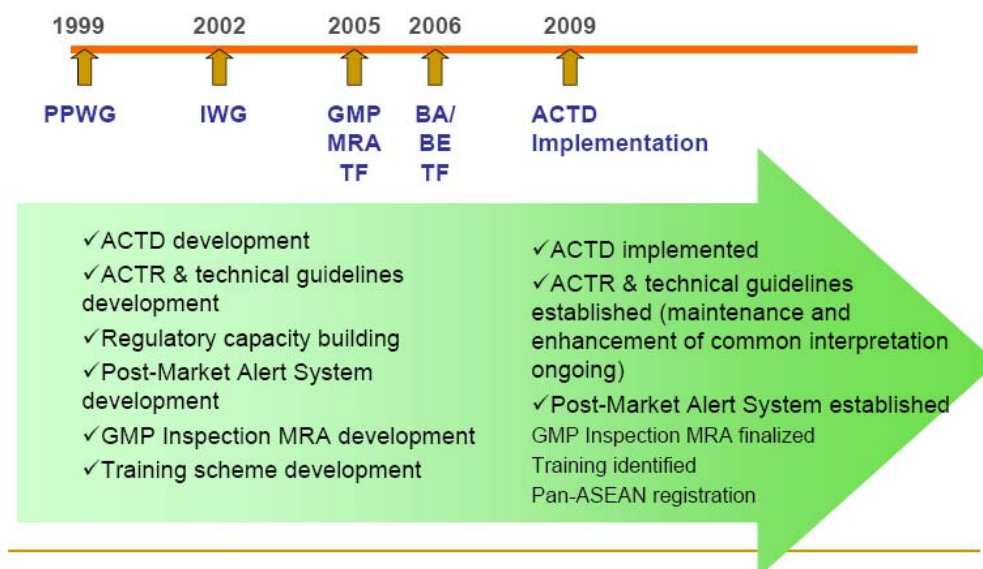
### **A. Objectifs et impacts**

L'objectif principal de ce groupe de travail est de développer un système d'harmonisation de la réglementation pharmaceutique. Le but ultime étant d'éliminer les obstacles techniques au commerce, tout en s'assurant que les produits pharmaceutiques pénétrants sur le marché de l'ASEAN sont sûrs, efficaces et de qualité.

Cette harmonisation de la réglementation pharmaceutique a des impacts à différents niveaux:

- Santé publique : améliorer la Qualité, la Sécurité et l'Efficacité des produits
- Patients et utilisateurs : améliorer l'accès aux médicaments et leur disponibilité
- Industries pharmaceutiques : augmenter le respect des GMP (Good Manufacturing Practice), GSP (Good Storage Practice), GCP (Good Clinical Practice) et GLP (Good Laboratory Practice).
- Réglementaires: renforcement de la confiance et de la compréhension mutuelle

**Figure 2 : La mise en place et les différentes étapes de l'harmonisation**



## **B. La coopération entre les Etats Membres**

Afin de mettre en place cette harmonisation et les différents textes de la réglementation pharmaceutique, certains Etats Membres de l'ASEAN ont été choisis pour être les pays "chef de projet" pour la rédaction des pré-requis et des guidelines.

**Tableau 2 : Textes réglementaires et pays "chef de projet"**

| <b>Texte harmonisé à créer</b>                                   | <b>Pays "leader"</b> |
|------------------------------------------------------------------|----------------------|
| <b>ACTD (ASEAN Common Technical Document)</b>                    |                      |
| <b>Qualité</b>                                                   | <b>Indonésie</b>     |
| <b>Sécurité</b>                                                  | <b>Philippines</b>   |
| <b>Efficacité</b>                                                | <b>Thaïlande</b>     |
| <b>Données administratives, Information produit et Glossaire</b> | <b>Malaisie</b>      |
| <b>Guidelines</b>                                                |                      |
| <b>Validation des procédures analytiques</b>                     | <b>Thaïlande</b>     |
| <b>Validation du procédé de fabrication</b>                      | <b>Singapour</b>     |
| <b>Etudes de stabilité</b>                                       | <b>Indonésie</b>     |
| <b>Etudes de Bioéquivalence et Biodisponibilité</b>              | <b>Malaisie</b>      |

## **II. Les meetings du PPWG et la procédure de consultation**

### **A. L'organisation et le déroulement**

A partir de 1999, les réunions ont lieu une à deux fois par an et le pays organisateur change à chaque réunion

Les participants sont : un représentant du Secrétariat de l'ASEAN, les représentants des autorités sanitaires nationales et tout membre de l'ACCSQ souhaitant participer.

Au départ les premières réunions ne sont pas ouvertes aux pays étrangers ni aux industriels. Mais à partir de 2001, sont également invités des membres des organisations internationales<sup>25</sup> (comme l'OMS, ICH).

Aujourd'hui, la plupart des sessions plénières du PPWG sont également ouvertes à des industriels qui sont représentés à travers des associations professionnelles locales comme l'ASEAN Pharmaceutical Club (APC) et l'ASEAN Pharmaceutical Research Industry Associations (APRIA).

## **B. La procédure opérationnelle et les différentes étapes**

Cette procédure a été établie afin d'aboutir à un programme de travail efficace et d'identifier les différents sujets à harmoniser<sup>26</sup>.

Pour cela, les différents sujets ont été classés en fonction des trois critères d'évaluation d'un produit pharmaceutique, la Qualité, l'Efficacité et la Sécurité.

Afin de définir les sujets à harmoniser, il y a 3 étapes:

- La première consiste en l'échange et la revue d'information sur les réglementations et les requis existants dans les différents pays membres de l'ASEAN.
- Puis des études comparatives sont menées avec les réglementations internationales (ICH, OMS,...)
- A l'aide de ces études, les sujets clés à harmoniser peuvent être identifiés.

Pour chaque sujet, la procédure est alors la suivante:

1. Désignation d'un pays responsable du projet ainsi que de groupes de travail *ad hoc* et permanent chargés de discuter des aspects scientifiques et techniques.

Un draft présentant comment harmoniser la réglementation est alors préparé.

2. Le pays responsable présente le draft à la réunion du PPWG afin qu'il y ait discussion entre les pays pour trouver un accord.

S'il y a des objections, le draft ainsi que les versions corrigées circulent entre les différentes autorités de santé des pays membres qui les envoient aux associations nationales industrielles pour avoir leurs commentaires.

Une fois un accord trouvé, le draft final est approuvé par consensus lors de la réunion suivante du PPWG.

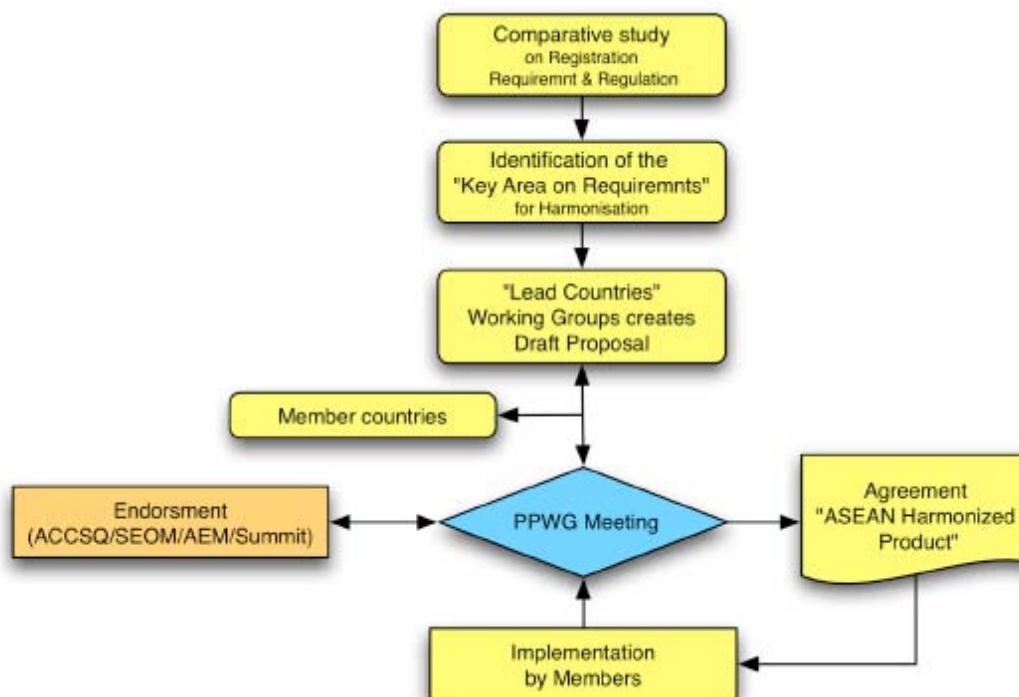
3. Ratification : une fois approuvé, le draft est envoyé aux autorités supérieures de l'ASEAN (ACCSQ, Secrétariat puis Sommet) pour ratification.
4. Implémentation du texte dans les différents pays membres selon des délais précis et les procédures de chaque pays.

Tout nouveau texte est publié sur la page d'accueil du Secrétariat de l'ASEAN ainsi que sur celle des Autorités de Santé de chaque pays membre.

Cette implémentation est suivie par le pays responsable du projet et le PPWG qui fait un rapport à l'ACCSQ.

5. Formation, support et évaluation: le PPWG organise des formations pour les évaluateurs et les industriels des différents pays. De même, les pays se forment entre eux.

**Figure 3 : Les étapes de la procédure d'harmonisation**



En conclusion, on peut dire que cette procédure de consultation est comparable avec la procédure ICH<sup>27</sup> sur plusieurs points comme la définition des sujets à traiter, la formation de groupes d'experts conduits par un rapporteur (ICH) ou un pays responsable (ASEAN), la préparation d'un draft, la consultation des autres pays et l'adoption du texte final.

Mais il y a tout de même des différences qui sont surtout dues aux structures des institutions. En effet, dans l'organisation ICH, il y a la présence d'un Comité "Steering" qui gouverne ICH, choisit les sujets et adopte les textes. Dans l'organisation ASEAN, il n'y a pas de structure équivalente puisque l'adoption des textes se fait par consensus lors des réunions du PPWG mais ce groupe de travail n'a pas de pouvoir de décision.

Le processus de décision est donc plus long pour l'ASEAN que pour l'ICH.

### **III. Les textes de la réglementation ASEAN**

L'item le plus important pour le PPWG est le développement d'un produit pharmaceutique ASEAN, ce qui sous-entend avoir les mêmes requis réglementaires dans tous les pays membres de l'ASEAN pour l'enregistrement d'une même spécialité.

Pour cela, le PPWG a développé plusieurs textes:

- L'ASEAN Common Technical Document,
- L'ASEAN Common Technical Requirement et les guidelines associées<sup>28</sup>,
- Un glossaire des termes de références utilisés,
- Des documents Questions-Réponses.

#### **A. L'ASEAN Common Technical Document (ACTD)**

Adopté au 7<sup>ème</sup> meeting du PPWG en 2003, après une période d'essai, il a été décidé que son implémentation devait être faite dans tous les pays membres au 31 décembre 2008 au plus tard.

L'ACTD donne des informations sur le format et la structure du dossier qui doit être utilisé pour soumettre toute demande d'enregistrement dans les pays membres de l'ASEAN. Mais il ne donne aucune recommandation sur le contenu du dossier d'AMM. Il s'agit de l'équivalent du volume 2B de la "Notice to Applicant" publié par l'EMA<sup>29</sup>.

La création ainsi que l'adoption de l'ACTD a pour buts:

- de diminuer le temps et les ressources pour compiler un dossier d'AMM
- de faciliter l'évaluation du dossier et la communication avec les demandeurs.

Le dossier se présente en 4 parties (**Tableau 3**):

- Partie I<sup>30</sup> : partie administrative qui contient la table des matières globale du dossier d'AMM, le formulaire de demande (commun à tous les pays ASEAN), des documents montrant que le produit pharmaceutique a déjà été approuvé dans un pays de référence pour les médicaments importés (*Certificate of Pharmaceutical Product*<sup>31</sup> (**Annexe 1**), certificat BPF, Site Master File du site de production...) ainsi que l'étiquetage et les articles de conditionnements avec des requis spécifiques selon les pays<sup>32</sup>,



- Partie II<sup>33</sup> : partie qualité avec le résumé qualité, l'expertise et toutes les données qualité du produit,
- Partie III<sup>34</sup> : partie non clinique qui contient l'expertise, les résumés (tableaux et textes) ainsi que les rapports d'études,
- Partie IV<sup>35</sup> : partie clinique contenant, comme pour la partie non clinique, l'expertise, les résumés (tableaux et textes) ainsi que les rapports d'études, et pour compléter la liste des références bibliographiques.

Pour les demandes d'AMM génériques, les variations mineures et quelques variations majeures, les parties III et IV ne sont pas requises. Dans tous les autres cas, les données concernant la toxicité et la clinique sont demandées.

**Tableau 3 : Organisation de l'ASEAN Common Technical Document**

| <b>Part I : Table of Content Administrative Information and Prescribing Information</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Section A                                                                               | Introduction                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Section B                                                                               | Overall ASEAN Common Technical Dossier Table of Contents                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Section C                                                                               | Documents required for registration (for example, application forms, labelling, Product Data Sheet, prescribing information)                                                                                                                                                                                        |
| <b>Part II : Quality Document</b>                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Section A                                                                               | Table of Contents                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Section B                                                                               | Quality Overall Summary                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Section C                                                                               | Body of Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Part III : Nonclinical Document</b>                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Section A                                                                               | Table of Contents                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Section B                                                                               | Nonclinical Overview                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Section C                                                                               | Nonclinical Written and Tabulated Summaries <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Table of Contents</li> <li>2. Pharmacology</li> <li>3. Pharmacokinetics</li> <li>4. Toxicology</li> </ol>                                                                                                                     |
| Section D                                                                               | Nonclinical Study Reports <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Table of Contents</li> <li>2. Pharmacology</li> <li>3. Pharmacokinetics</li> <li>4. Toxicology</li> </ol>                                                                                                                                       |
| <b>Part IV : Clinical Document</b>                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Section A                                                                               | Table of Contents                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Section B                                                                               | Clinical Overview                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Section C                                                                               | Clinical Summary <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Summary of Biopharmaceutics and Associated Analytical Methods</li> <li>2. Summary of Clinical Pharmacology Studies</li> <li>3. Summary of Clinical Efficacy</li> <li>4. Summary of Clinical Safety</li> <li>5. Synopses of Individual Studies</li> </ol> |
| Section D                                                                               | Tabular Listing of All Clinical Studies                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Section E                                                                               | Clinical Study Reports                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Section F                                                                               | List of Key Literature References                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

## B. Les ASEAN Common Technical Requirements (ACTR) et les guidelines

Il s'agit d'un ensemble de textes destiné à aider les demandeurs à préparer un dossier d'AMM qui soit en adéquation avec les attentes des Autorités des pays ASEAN. Il s'agit de l'équivalent du volume 2C de la "Notice to Applicant" publié par l'EMA<sup>36</sup>.

Afin de bien correspondre avec la structure du dossier, l'ACTR est divisé en 3 parties, Qualité, Sécurité et Efficacité, avec des informations sur le contenu de chacune de ses parties ainsi que les références aux guidelines ICH ou ASEAN qui doivent être suivies.

### 1. ACTR Qualité et les guidelines ASEAN

Etant donné que la plupart des produits pharmaceutiques enregistrés dans les pays ASEAN sont des génériques, les parties cliniques et non cliniques du dossier de demande d'AMM ne sont pas nécessaires, le PPWG a donc décidé de revoir uniquement les guidelines qualité publiées par l'ICH afin de déterminer lesquelles sont applicables à la zone ASEAN.

Ainsi,

- Quatre guidelines ASEAN ont été développées, portant sur :
  - Validation des procédures analytiques,
  - Validation du procédé de fabrication,
  - Etudes de bioéquivalence et de biodisponibilité,
  - Etudes de stabilité
- Onze guidelines ICH ont été adoptées directement: ICH 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3C, 5B, 5C, 5D, 6A et 6B<sup>37</sup>, ainsi que les Pharmacopées américaine (USP) et anglaise (BP), la Pharmacopée Européenne (PE) n'étant pas officiellement reconnue.

Il est tout de même à noter que pour les produits génériques et les variations les guidelines ASEAN s'appliquent. Pour les produits pharmaceutiques innovants et de biotechnologies, les guidelines ICH sont à suivre.

La guideline ASEAN sur la stabilité, quand à elle, est à suivre pour tous les types de demandes.

#### 1.1. Validation des procédures analytiques

"The ASEAN Guideline for Validation of Analytical Procedures", a été développée avec la Thaïlande comme pays leader et a été adoptée en 2003<sup>38</sup>. Cette guideline est une adaptation de la guideline ICH Q2 (R1) sur la validation analytique<sup>39</sup>. Cette guideline donne aux industriels les paramètres à étudier afin démontrer que la procédure analytique mise en œuvre est adaptée au produit.

### 1.2. Validation du procédé de fabrication

"The ASEAN Guideline on Submission of Manufacturing Process Validation Data for Drug Registration", a été développée par Singapour et adoptée en 2003<sup>40</sup>. A ce moment là, aucune guideline ICH n'avait été publiée sur ce sujet, la guideline ICH Q8 sur le développement pharmaceutique ayant été adoptée en 2005<sup>41</sup>.

Les pays membres de l'ASEAN ont donc développé une guideline s'appliquant principalement aux génériqueurs. Conformément à cette guideline, le procédé de fabrication doit être validé sur 3 lots industriels consécutifs. Si les données ne sont pas disponibles lors de la soumission, le demandeur peut soumettre le schéma du procédé de fabrication avec un engagement à soumettre les données avant de mettre le produit sur le marché.

### 1.3. Etudes de biodisponibilité et bioéquivalence:

"The ASEAN Guideline for the conduct of Bioavailability and Bioequivalence studies", a été développée par la Malaisie et adoptée en 2004<sup>42</sup>. Cette guideline est adaptée de la "Note for Guidance on the investigation of BA and BE" de 2001<sup>43</sup> avec l'ajout de références aux autres guideline qualités ASEAN.

On trouve dans cette guideline la définition d'un médicament similaire qui se trouve dans le volume 2B de la *Notice to Applicant*<sup>29</sup>. On retrouve également la notion de produit de référence pour les études de bioéquivalence, qui doit être un produit innovant.

### 1.4. Etudes de stabilité:

"The ASEAN Guideline on stability" a été développée par l'Indonésie, adoptée en 2004<sup>44</sup> puis modifiée en 2005<sup>45</sup>. Cette guideline décrit des conditions d'études plus stressantes que les conditions ICH afin de s'adapter aux conditions climatiques de la région, la teneur en humidité étant supérieure par rapport à certaines régions définies comme "zone IV".

Cette guideline donne les spécifications à remplir pour les études de stabilité afin de prouver la stabilité du produit pharmaceutique durant toute sa durée de conservation. Elle donne également des exemples de protocoles, le format à suivre pour les rapports d'études et comment extrapoler les données obtenues dans les études.

**Tableau 4 : Conditions de stabilité ASEAN**

| Type d'études | Condition de conservation  | Fréquence des tests                                                          |
|---------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Long terme    | 30°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH* | 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 mois puis tous les ans jusqu'à la péremption proposée |
| Accéléré      | 40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH  | 0, 3, 6 mois                                                                 |

\*Pour les produits imperméables comme les ampoules bouteilles, le suivi de l'humidité n'est pas requis

## 2. ACTR Sécurité et Efficacité

Dans les pays de l'ASEAN, les parties du dossier d'AMM concernant la sécurité et l'efficacité ne sont pas requises dans le cadre d'une demande d'enregistrement de médicament générique, ainsi que pour les variations mineures et quelques variations majeures.

De même pour les demandes d'enregistrement concernant des nouvelles molécules, des produits biotechnologiques et des variations importantes, seuls les overviews non-cliniques et cliniques ainsi que les résumés doivent être soumis, si les produits princeps ont déjà une AMM dans un pays de référence.

Dans le cas d'une demande d'AMM pour un produit de référence, l'intégralité des rapports d'étude non-clinique et clinique peut être requis mais uniquement sur demande spéciale des agences.

Le demandeur doit se référer à l'ACTD partie III et IV concernant les rapports non-cliniques et cliniques.

### 2.1. ACTR Sécurité

Plusieurs guidelines ICH ont été adoptées par le PPWG, et de ce fait ont été définies comme applicable pour la région.

Ces 15 guidelines ICH sont les suivantes:

S1A, S1B; S1C et S1C (R), S2A, S2B, S3A, S3B, S4, S4A, S5A, S5B (M), S6, S7A, M3<sup>46</sup>.

## 2.2. ACTR Efficacité

Après de longs débats, le PPWG a pris la décision concernant les Guidelines « Efficacité », certaines guidelines ICH ont été « adoptées », d'autres ont été déclarées comme une « référence » et deux n'ont pas été adoptées<sup>47</sup>.

Les guidelines « adoptées » sont les suivantes: E1, E2A, E2C, E3, E4, E6, E7, E8, E9, E10, E11<sup>48</sup>.

Les guidelines « référence » sont E2C (R1), E2D, E2E, E12A<sup>49</sup>. Cela signifie que chaque pays membre de l'ASEAN peut se référer à ces lignes directrices comme référence, mais il n'y a pas d'obligation de les mettre en œuvre dans les lignes directrices nationales.

Les guidelines ICH E5 (R1) et E2B (R3) ne sont pas adoptées. Cela signifie qu'il n'y a aucune obligation de mettre en œuvre ces lignes directrices au niveau national.

La guideline ICH-E5 (R1)<sup>50</sup> « *Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data* » décrit le concept de « bridging study » que de nouvelles régions peuvent demander pour déterminer si les données d'une autre région sont applicables à sa population. En effet, on sait que certains produits pharmaceutiques sont métabolisés différemment par les Asiatiques par rapport aux Caucasiens. C'est pourquoi de nombreux pays asiatiques comme la Chine, la Corée et Taiwan demandent des études locales ou des « bridging study » afin de prouver qu'il n'y a pas de sensibilité ethnique. Le PPWG est arrivé à la décision de ne pas adopter l'E5 (R1), en raison du manque d'expérience et des ressources de l'ASEAN pour mettre en œuvre ces « bridging study ».

L'ICH-E2B (R3)<sup>51</sup> « *Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports* » ne pouvait pas être adopté par le PPWG étant donné que les états membres de l'ASEAN n'ont ni la capacité ni le budget pour maintenir à jour le dictionnaire MeDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) et avoir recours à la technologie ESTRi (Normes électroniques pour le transfert de l'information réglementaire) qui est un système standardisé pour la transmission électronique des dossiers.

### **C. Les Check-list**

Les check-lists (**Annexe 2**) sont des tableaux qui donnent des recommandations quand à la documentation à fournir en fonction du type de demande. Les différentes demandes sont classées en quatre catégories:

- nouvelle entité chimique,
- produit biotechnologique,
- variations mineures ou majeures,
- produits génériques.

Jusqu'à présent, ces classifications ne sont pas clairement définies. Le demandeur doit donc appliquer les réglementations nationales en consultant les autorités de chaque pays membre de l'ASEAN pour valider avant la soumission le positionnement réglementaire du dossier.

### **D. Les documents Questions-Réponses**

A ce jour trois documents ont été publiés, l'un concernant la guideline stabilité<sup>52</sup>, le deuxième se rapportant à la guideline pour la validation du procédé de fabrication<sup>53</sup> et le dernier concernant la guideline sur la biodisponibilité et la bioéquivalence<sup>54</sup>.

D'autres documents Q&A sont prévus concernant les autres parties du dossier.

### **E. Le Glossaire**

Le glossaire des termes ACTD<sup>55</sup> est valable pour l'ACTD et les ACTR. Il permet d'avoir une compréhension commune entre les différents groupes d'experts.

Ce glossaire est basé sur des définitions régionales mais également sur des définitions des guidelines internationales. En effet, les pays membres de l'ASEAN se sont rendu compte que plusieurs termes étaient utilisés par des organisations comme l'OMS ou ICH. Le PPWG a donc créé le glossaire de l'ASEAN, qui a été adopté en 2002.

#### **IV. Les Accords de Reconnaissance Mutuelle**

Les Accords de Reconnaissance Mutuelle sont des instruments permettant l'élimination des barrières techniques au commerce dans des domaines réglementés.

Le PPWG a bien identifié que les accords de reconnaissance mutuelle ne pouvaient être mis en place uniquement lorsque l'ACTD et l'ACTR ont été entièrement mis en œuvre dans tous les états membres à la fin de l'année 2008.

Les pays membres sont encouragés à utiliser le principe de l'ASEAN-X ce qui signifie la mise en œuvre de ces procédures lorsque 2 ou plusieurs pays sont prêts.

##### **A. Le système de surveillance post-AMM (PMA)**

L'objectif de cet accord est d'établir un système efficient et efficace d'alerte concernant des problèmes de sécurité et de qualité des produits pharmaceutiques. En outre, il permet d'améliorer la pharmacovigilance entre les pays membres par le biais d'échanges mutuels de données d'innocuité des médicaments.

Un formulaire de déclaration commun avec des parties spécifiques à chaque pays a été mis en place afin que chaque Agence puisse prévenir les autres de tout problème de sécurité relatif à un produit.

Après une phase d'essai entre Singapour et la Malaisie depuis décembre 2005, ce système a été accepté comme un système formel ce qui le rend obligatoire pour tous les pays membres de l'ASEAN<sup>56</sup>.

##### **B. Les Bonnes Pratiques de Fabrication**

Un groupe de travail a été créé avec les co-présidents de Singapour et de la Malaisie. Un formulaire commun pour les rapports d'inspection BPF a été mis en place et un code des pratiques BPF a été établi.

Les pays membres de l'ASEAN doivent ainsi accepter les rapports d'inspection BPF établis par les autres pays. De plus, les pays, qui ne sont pas encore prêts à mettre en place leurs propres inspections BPF, sont encouragés à accepter les rapports d'inspections des pays qui l'ont déjà fait.



Le premier critère pour cet accord de reconnaissance mutuelle est de devenir membre du PIC/S ou de démontrer l'existence d'un système d'inspection équivalent<sup>57</sup> (Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme). Les pays qui sont actuellement membres sont Singapour, la Malaisie et la Thaïlande, qui a demandé l'adhésion. Les pays membres ont jusqu'en 2011 pour implémenter tous les termes de cet Accord de Reconnaissance Mutuelle sur les inspections des BPF<sup>58</sup>.

### **C. La Bio - équivalence et la Bio – disponibilité**

L'Indonésie et la Malaisie sont co-présidents de ce groupe de travail qui a été établi suite à l'implémentation de la guideline sur la bioéquivalence et la biodisponibilité.

Dans la plupart des pays de l'ASEAN le produit utilisé comme comparateur est le princeps. Toutefois, en fonction des pays le médicament princeps n'est pas toujours le même, le groupe de travail a donc vu la nécessité d'établir une liste commune des comparateurs valable pour tous les pays membres.

En outre, les pays membres sont encouragés à accepter les études de bioéquivalence menées par des centres de bioéquivalence reconnus dans la région afin d'éviter des études inutiles et de réduire les coûts pour les industries.

Le PPWG appuie également l'accréditation des centres de Bioéquivalence par les autorités nationales ou d'autres organismes d'accréditation<sup>59</sup>. Afin de faciliter la procédure, le groupe de travail a créé un modèle commun de rapport d'étude.

Lors de la 13<sup>ème</sup> réunion du PPWG, les pays membres de l'ASEAN ont adopté les principes suivants<sup>60</sup> :

- Utiliser la définition de l'OMS concernant le produit de référence, soit « un produit pharmaceutique dont le produit multi-source est destinée à être interchangeable dans la pratique clinique. »
- Le produit comparateur est choisi selon les principes suivants:
  - produit innovateur enregistré dans le pays,
  - si le produit innovateur utilisé comme comparateur n'est pas enregistré dans le pays, une justification du fabricant est exigée afin de prouver son interchangeabilité avec l'innovateur enregistré dans le pays (*in vitro* ou *in vivo*),

- s'il n'y a aucun produit innovateur identifié, le choix du comparateur doit être complètement justifié par le demandeur. Dans ce cas, les critères à prendre en compte sont :
  - produit approuvé par les pays membres de l'ICH et les pays associés,
  - produit pré-qualifiés par l'OMS.

Dans cette perspective, la liste des comparateurs pour l'ASEAN n'est plus nécessaire puisque le principe de la sélection des comparateurs a été accepté par tous les pays membres.

### Partie III

---

## Les différents pays et leurs niveaux d'exigences

## **I. Implémentation de la réglementation dans les différents pays**

### **A. Implémentation de la structure ACTD**

Comme nous l'avons vu dans la deuxième partie, lors du 7<sup>ème</sup> meeting du PPWG en 2003, la structure ACTD a été adoptée par les pays membres de l'ASEAN<sup>61</sup>.

A l'origine, tous les pays devaient avoir transposé cette structure dans leur réglementation nationale à la fin de l'année 2006 mais ce délai ayant été trop court pour certains pays, la date limite pour l'implémentation de la structure ACTD a été repoussée à la fin 2008<sup>62</sup>.

Durant la période de transition de 2003 à 2008, les demandeurs pouvaient utiliser soit la structure ICH-CTD soit ACTD.

**Tableau 5 : Date d'implémentation de la structure ACTD**

| Pays        | Date d'implémentation |
|-------------|-----------------------|
| Singapour   | Décembre 2005*        |
| Malaisie    | Décembre 2005         |
| Thaïlande   | Décembre 2006         |
| Vietnam     | Décembre 2007         |
| Indonésie   | Décembre 2007         |
| Cambodge    | Décembre 2008         |
| Laos        | Décembre 2008         |
| Myanmar     | Décembre 2008         |
| Philippines | Décembre 2008         |
| Brunei      | Décembre 2008         |

\*ICH-CTD toujours accepté pour tous les types de dépôt

Comme indiqué dans le tableau ci-dessus, tous les pays membres de l'ASEAN ont implémenté la structure ACTD du dossier d'AMM, du moins pour les nouvelles demandes d'AMM.

Malgré tout, dans certains pays, il existe encore une période de transition, la structure ICH-CTD étant encore acceptée pour les nouvelles demandes d'AMM, tandis que pour les renouvellements et les variations la structure ACTD est la seule acceptée.<sup>63</sup>

## **B. Implémentation des stabilités ASEAN**

De même que pour la structure ACTD, les requis en matière de stabilités sont spécifiques à la zone ASEAN et n'ont pas été transposés directement par tous les pays dès 2004 lors de la publication de la guideline ASEAN concernant les études de stabilités.<sup>45</sup>

En effet, l'implémentation des stabilités ASEAN a été revue lors du 14<sup>ème</sup> meeting du PPWG en février 2008. Lors de cette réunion, les pays membres ont décidé que l'implémentation devrait être faite pour tous les pays membres dès janvier 2009 sans période de transition.<sup>64</sup>

Malgré tout, pour certains pays cette implémentation totale n'a pu être applicable au 1<sup>er</sup> janvier 2009 et une période de transition a été décidée.

A Singapour, au 1<sup>er</sup> janvier 2009, les stabilités ASEAN étaient requises mais les industriels avaient également la possibilité de soumettre uniquement le protocole de stabilité ASEAN avec un engagement à soumettre les données dans les 6 mois.

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2010 pour tout nouveau dépôt (demande d'AMM, variation,...) les stabilités ASEAN sont obligatoires<sup>65</sup>. Mais au vue des retours des industriels l'Agence a décidé de mettre en place une seconde phase de transition avant l'implémentation totale des stabilités ASEAN. Ainsi les données à soumettre ne sont pas telles que décrites dans la guideline, comme indiqué dans les tableaux ci-dessous<sup>66</sup> :

**Tableau 6 : Données de stabilité nécessaires au moment de la soumission**

| Type de dossier        | Données requise                                |
|------------------------|------------------------------------------------|
| Nouvelle demande d'AMM | 6 mois minimum de stabilité en condition ASEAN |
| Variation mineure      | 3 mois minimum de stabilité en condition ASEAN |

Si ces données ne sont pas disponibles, le dossier ne sera pas accepté et ne passera pas la phase de recevabilité auprès de l'HSA.

**Tableau 7 : Données de stabilité nécessaires avant l'obtention de l'approbation**

| Type de dossier        | Données requise                                 |
|------------------------|-------------------------------------------------|
| Nouvelle demande d'AMM | 12 mois minimum de stabilité en condition ASEAN |
| Variation mineure      | 6 mois minimum de stabilité en condition ASEAN  |

Les demandes qui ne satisfont pas a ces requis ne seront pas approuvées tant que les données ne seront pas disponibles.

Contrairement à Singapour, au Vietnam, les stabilités ASEAN viennent tout juste d'être obligatoires pour toute nouvelle demande d'AMM depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2011. Pour les variations et les renouvellements une période de transition est applicable jusqu'au 1<sup>er</sup> janvier 2012, ce qui signifie que jusqu'à cette date, les industriels ne sont pas obligés de soumettre des données de stabilité selon les conditions ASEAN.<sup>67</sup>

Avec ces trois exemples, on peut voir la problématique d'un laboratoire européen et les choix stratégiques qui s'imposent à lui lors de sa volonté de s'implanter sur le marché asiatique.

En effet, lorsque le laboratoire ne dispose pas de données de stabilité selon les conditions ASEAN, il a le choix entre deux possibilités :

- S'il existe une période de transition, le laboratoire peut déposer un dossier sans stabilités ASEAN, avec le risque de recevoir des questions de la part de l'Agence et la nécessité de s'engager à réaliser les stabilités ASEAN, ce qui peut retarder l'obtention de l'AMM. Il faut donc, pour éviter ce retard, anticiper le lancement des stabilités.
- Déposer avec des données de stabilités ASEAN, ce qui implique de retarder le dépôt du dossier, afin de réaliser les études nécessaires, et donc la commercialisation du produit, ce qui peut, dans certains cas remettre en cause tout le projet, surtout pour un laboratoire fabricant de génériques, qui peut voir arriver un concurrent sur le marché alors même qu'il est en train de réaliser les stabilités.

De même, pour un produit enregistré avant l'implémentation des stabilités ASEAN, lors du dépôt d'une variation ou d'un renouvellement d'AMM, les Agences requièrent souvent le dépôt simultané de nouvelles données de stabilité selon les conditions ASEAN afin de mettre en conformité tous les produits sur le marché. L'industriel peut alors décider de l'arrêt du projet étant donné le coût des études de stabilités complémentaires à mettre en œuvre qui peuvent remettre en cause la rentabilité du produit dans le pays concerné.

## **II. Coûts et délais d'obtention d'une AMM**

En fonction des pays les coûts pour le dépôt d'une demande d'AMM sont plus ou moins élevés et dépendent également du statut du produit dans le pays (générique ou non) et du type de dossier déposé.

Pour l'évaluation des dossiers et l'obtention de l'AMM, en fonction du niveau d'exigences du pays en matière de réglementation pharmaceutique, les délais sont plus ou moins longs.

Des pays comme Singapour et la Malaisie auront des délais plus longs car le dossier sera évalué de manière approfondie et l'Agence posera de nombreuses questions. En effet, dans ces deux pays, l'étape de recevabilité consiste en une recevabilité administrative et une pré-évaluation des données pharmaceutiques. Par contre, une demande d'AMM au Cambodge sera évaluée en moyenne en 6 mois, ce pays un niveau d'exigences inférieur.

**Tableau 8 : Comparaison des délais et des coûts d'obtention d'une AMM pour un médicament générique**

|                                                | Singapour                | Vietnam                   | Cambodge             | Malaisie             | Thaïlande            |
|------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| <b>Redevances</b><br>(monnaie locale et euros) | 4 000 S\$<br>1930 euros* | 1 500 000 VND<br>62 euros | 355 USD<br>242 euros | 2200 RM<br>445 euros | 2000 THB<br>44 euros |
| <b>Délai d'obtention</b>                       | 12 mois                  | 12 mois                   | 6 mois               | 12 mois              | 12 mois              |

\* dont 250 euros au moment de la recevabilité et 1750 euros pour l'évaluation

Les délais présentés dans le tableau ci-dessus sont les délais moyens donnés par les agences mais en réalité en fonction du dossier présenté et du nombre de questions posées, les délais peuvent être beaucoup plus longs avec par exemple un délai de 2 ans entre le dépôt du dossier et l'obtention de l'AMM en Thaïlande ou encore un dossier déposé il y a 1 an et demi à Singapour pour lequel l'évaluation est toujours en cours.

De manière générale, les pays d'Asie demandent de fournir plus de documents que pour un dossier d'AMM en Europe.

Par exemple, les Agences demanderont une description détaillée du stérilisateur avec le positionnement des sondes, ou les numéros des lots de matières premières ayant servis à fabriquer les lots de produits finis.

### **III. Procédures de dépôts**

Dans cette partie comme dans la partie suivante, nous allons étudier plus en détails quatre pays, Singapour, le Vietnam, la Malaisie et le Cambodge qui se situent à des stades très différents dans l'implémentation de la réglementation ASEAN.

#### **A. Les pré-soumissions**

A Singapour, un laboratoire pharmaceutique peut prendre conseil auprès des autorités avant la soumission du dossier :

- soit par mail,
- soit lors de réunion si les questions sont plus complexes en suivant des délais précis.

Un évaluateur va alors pouvoir aider le demandeur à se positionner sur l'une ou l'autre des procédures selon le type de dossier (*voir paragraphe B.1.1.1 Les procédures de demande d'AMM*).

Au Cambodge, au Vietnam et en Malaisie, ce type de procédure de pré-soumissions n'existe pas officiellement. Aucun texte ne décrit cette étape même si le demandeur peut tout de même, s'il le désire, contacter l'Agence pour poser des questions. Ce contact se fera alors de manière informelle.



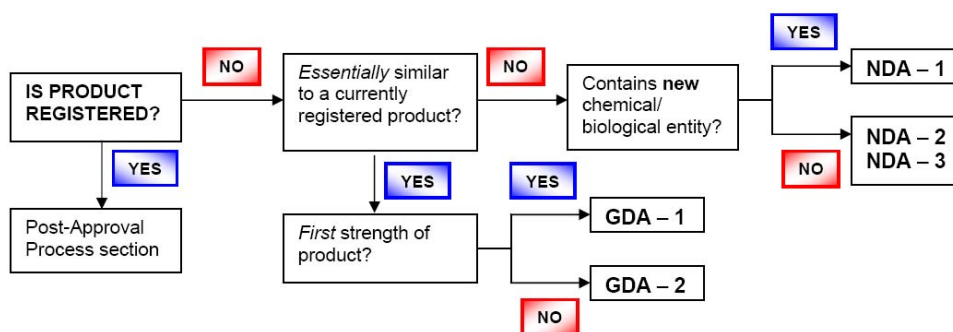
## B. La soumission et la recevabilité

### 1. Singapour

#### 1.1. Les procédures de demande d'AMM

A Singapour, pour une nouvelle demande d'AMM, il existe 2 types de procédures : une demande pour un produit innovant (NDA, New Drug Application) et une demande pour un médicament générique (GDA, Generic Drug Application).

**Figure 4 : Les différents types d'application à Singapour**



Pour une demande d'enregistrement d'un produit innovant, en fonction du statut du produit, il existe trois applications différentes :

- NDA-1 : pour toute demande d'AMM avec une substance active d'origine chimique ou biologique qui n'a jamais été enregistrée à Singapour
- NDA-2 : pour l'enregistrement d'un produit :
  - contenant une nouvelle combinaison de substances actives déjà enregistrées,
  - contenant une substance active déjà enregistrée mais se présentant sous une autre forme pharmaceutique,
  - contenant une substance active déjà enregistrée mais étant destinée à une autre voie d'administration et étant commercialisée sous un autre nom,
  - contenant une substance active déjà enregistrée pour laquelle une nouvelle indication est demandée et étant commercialisée sous un autre nom.
- NDA-3 : pour l'enregistrement de dosages supplémentaires pour un médicament ayant déjà une AMM.

Pour un médicament générique, on distingue deux applications :

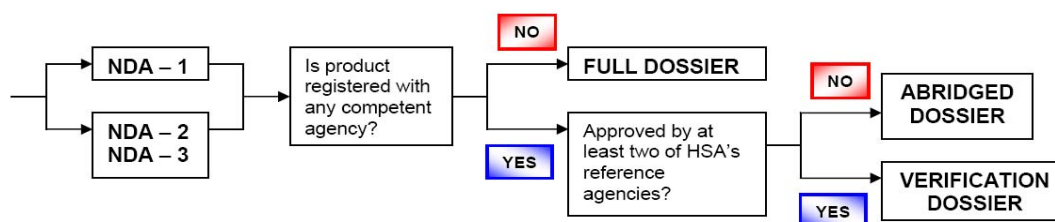
- GDA-1 : pour toute demande d'AMM pour un produit générique, c'est-à-dire essentiellement similaire à un produit de référence enregistré à Singapour,
- GDA-2 : pour l'enregistrement de dosages supplémentaires pour un médicament ayant déjà une AMM.

### 1.2. Les dossiers de demande d'AMM

Pour un produit innovant, en fonction du type d'application, on distingue trois types de dossier d'AMM :

- le dossier complet, si le médicament n'a été approuvé par aucune autre agence au moment de la soumission, qui comporte une documentation complète au niveau pharmaceutique, toxicologique et clinique (incluant tous les rapports d'études de phase I à III).
- le dossier abrégé, si le médicament a été approuvé par au moins une autre agence, qui comporte une documentation complète au niveau pharmaceutique, l'expertise toxicologique ainsi que le résumé clinique avec les résultats des études de phase III.
- le dossier de vérification, si le médicament a été approuvé par au moins deux agences, dans les trois dernières années, parmi les agences de référence du HSA, qui sont : l'agence australienne (TGA), l'agence européenne (EMA), l'agence anglaise (MHRA), l'agence canadienne (HC), l'agence américaine (FDA). Le dossier comporte alors les mêmes documents que pour le dossier abrégé, mais le demandeur fournit également les rapports d'évaluation émis par les agences de références.

**Figure 5 : Les différents types de dossiers d'AMM pour un produit innovant**



Pour un générique, comme en Europe, les parties non-cliniques et cliniques ne sont, généralement, pas à soumettre.

Mais il arrive parfois que ces parties soient demandées dans le cas du dépôt d'un dossier d'AMM pour un médicament générique lorsque le produit de référence du pays asiatique est différent de celui du pays d'origine.

Le Résumé des Caractéristiques du Produits (RCP) de ces deux produits étant différents, une documentation toxicologique et clinique est alors soumise afin de documenter les sections correspondantes.

### *1.3. La soumission des dossiers*

La soumission des dossiers se fait en deux parties, la soumission du formulaire de demande via le portail PRISM<sup>68</sup> puis la soumission du dossier d'AMM complet dans les deux jours qui suivent en version électronique sur CD (en format CTD ou ACTD) avec une copie papier du module 1.

Une fois la soumission effectuée, il y a une phase de recevabilité durant laquelle l'Agence va pouvoir demander des documents complémentaires au demandeur qui a 30 jours pour répondre.

Cette phase peut se répéter plusieurs fois, avant que le dossier passe la recevabilité et obtienne un numéro provisoire.

Si le demandeur ne peut fournir tous les documents, sa demande sera rejetée. Il pourra s'il le souhaite effectuer un nouveau dépôt une fois son dossier modifié pour satisfaire aux exigences du HSA.

## **2. Vietnam**

Au Vietnam, lors d'une nouvelle demande d'AMM, il existe deux possibilités :

- soit le médicament est innovant,
- soit c'est un médicament générique.

Dans le premier cas, le dossier à soumettre est un dossier complet selon le format ACTD avec les parties non-cliniques et cliniques, dans le deuxième, le dossier est uniquement constitué des parties I et II du dossier ACTD.

Pour la préparation du dossier, le Ministère de la Santé a édité des règles bien précises dans sa circulaire N° 22/2009/TT-BYT<sup>69</sup> concernant :

- la langue utilisée pour la rédaction du dossier et certains documents comme le RCP, la notice et l'étiquetage. En effet si le dossier est soumis en anglais, les documents concernant l'information du produit doivent obligatoirement être en Vietnamien.
- le papier à utiliser, la couleur du tampon et des stylos utilisés pour signer les différents documents du dossier, les documents devant être tamponnés et signés en bleu, le tampon devant se trouver à 2 cm du bord de la feuille A4.
- le nombre de copies ou d'originaux des différents documents administratifs à soumettre et s'ils doivent être légalisés ou non.

La soumission se fait en version papier directement auprès du Ministère ou par la poste.

### 3. Cambodge

Au Cambodge, le Ministère a édité une liste des documents à soumettre pour toute nouvelle demande d'AMM pour un médicament générique.<sup>70</sup>

Cette liste reprend intégralement la structure ACTD et fait référence aux différentes guidelines ASEAN citées précédemment. Il n'y a donc pas de documents ou de procédures spécifiques supplémentaires pour déposer un dossier d'AMM de produit générique.

La seule spécificité réside dans le fait que le Ministère de la Santé ne demande pas systématiquement la présence d'une étude de bioéquivalence lors du dépôt du dossier. Une liste regroupant les molécules pour lesquelles une telle étude est requise est ainsi annexée à ce document.

La soumission se fait en version papier auprès du Ministère qui évalue le dossier dans les 6 mois.

### 4. Malaisie

La Malaisie comme Singapour a édité un guide pour l'enregistrement de nouveaux médicaments<sup>71</sup> dans lequel les demandeurs peuvent trouver toutes les informations

concernant les procédures appliquées, les documents nécessaires ainsi que des modèles pour des documents spécifiques.

On peut ainsi distinguer 3 types de soumissions en fonction du type de médicament:

- une demande pour un produit innovant contenant soit
  - une nouvelle entité chimique,
  - une nouvelle combinaison de substances actives déjà enregistrées,
  - une substance active déjà enregistrée mais se présentant sous une autre forme pharmaceutique,
  - une substance active déjà enregistrée mais étant destiné à une autre voie d'administration,
- une demande pour un médicament générique essentiellement similaire à un produit déjà enregistré en Malaisie,
- une demande selon la procédure abrégée pour certains médicaments OTC (comme les antiseptiques, les émoullients, les kératolytiques,...) et les médicaments utilisés dans la médecine traditionnelle.

Les données requises sont alors légèrement différentes en fonction du type de dossier soumis.

- pour un produit innovant, le dossier sera complet au format ACTD sauf dans le cas d'un dossier pour une nouvelle forme pharmaceutique pour lequel le demandeur n'aura à soumettre que la partie I (administrative) et la partie II (qualité) accompagnées des données de pharmacocinétique.
- pour un générique, le dossier sera constitué des parties I et II.
- pour la procédure abrégée, la partie I est la seule requise.

Pour la soumission, le dossier doit être préalablement enregistré par Internet. En effet, l'agence (DCA) n'accepte que les soumissions basées sur une première soumission électronique via un portail spécifique.

Une fois soumises, les demandes sont classées par catégories afin d'être évaluées. La priorité sera donnée aux médicaments destinés à traiter des pathologies graves.

### **C. La procédure d'évaluation**

Comme dans tous les pays, l'Agence qui évalue le dossier a la possibilité de poser des questions avec un délai de réponse pour le demandeur.

Comme expliqué précédemment, en fonction du pays et du niveau d'exigence des autorités de santé, les phases de questions peuvent durer plus ou moins longtemps avec parfois plus de 5 échanges de questions/réponses avec l'Agence.

A Singapour, l'évaluateur en charge du dossier envoie à l'industriel une demande de complément d'information pour laquelle il a 30 jours pour répondre avec la possibilité de demander un délai supplémentaire de 30 jours. Après plusieurs demandes de compléments, une fois que toutes les réponses ont été jugées satisfaisantes par l'évaluateur, l'AMM est octroyée. **(Annexe 3)**

Si l'industriel ne réussit pas à répondre de manière satisfaisante aux diverses questions, le dossier peut être rejeté par l'Agence. Le demandeur, pourra, s'il le souhaite redéposer son dossier une fois mis à jour et la procédure d'évaluation recommencera alors comme si le dossier n'avait jamais été soumis auparavant.

Au Vietnam, dans les 6 mois suivant la soumission d'un dossier complet, le Ministère envoie le numéro d'autorisation de mise sur le marché ou le cas échéant une lettre demandant des compléments de dossiers ou expliquant les raisons du rejet du dossier d'AMM.<sup>72</sup>

En Malaisie, il n'y a pas de délai précis durant lequel l'Agence évalue les dossiers de demande d'AMM, mais comme pour les autres pays, elle a la possibilité de poser des questions durant l'évaluation. Si le demandeur ne répond pas dans les 6 mois, la demande d'AMM est rejetée.

Contrairement à Singapour, un dossier n'est évalué qu'une seule fois en Malaisie, donc une fois rejeté, le dossier ne pourra plus être redéposé ultérieurement.

Au Cambodge, la procédure d'enregistrement est limitée. Les laboratoires de contrôle ayant de faibles capacités, l'enregistrement est uniquement basé sur la documentation soumise et les AMM obtenues dans d'autres pays.

L'évaluation se fait généralement sans questions de la part du Ministère et l'AMM est obtenue en 6 mois.

#### **IV. Analyse des niveaux d'exigences selon les pays et retour d'expérience**

Dans cette partie, nous allons étudier et analyser les types de questions posées par les Agences de Singapour, du Vietnam, de la Malaisie et du Cambodge lors de l'évaluation d'un dossier de demande d'AMM pour un même produit générique stérile et injectable.

##### **A. Singapour**

A Singapour, l'HSA étudie le dossier de demande d'AMM en détail, selon les guidelines ASEAN et sa propre réglementation.

Les questions posées (**Annexe 4**) sont de différentes natures et tant que la réponse n'apparaît pas satisfaisante à l'évaluateur, la même question sera reposée lors de série de questions suivantes. Ainsi, il se peut que pour un dossier il y ait jusqu'à sept séries de questions.

Les questions portent en général sur :

- la soumission électronique via PRISM qui laisse apparaître des incohérences.
- le RCP, la notice et l'étiquetage qui doivent être modifiés afin de correspondre à l'information produit du médicament de référence ainsi qu'aux règles d'étiquetage spécifique à Singapour. Ces modifications doivent également être mises à jour au niveau du portail PRISM.
- la description du système de numérotation des lots. L'Agence veut ainsi connaître la méthode selon laquelle les industriels peuvent être sûrs de différencier chaque boîte produite et mise sur le marché.

- les AMMs obtenues dans les autres pays, qui doivent obligatoirement être soumises certifiées et en langue anglaise.
- la validation du procédé de fabrication, qui selon la guideline ASEAN, doit être faite sur 3 lots industriels consécutifs.

Dans le cas de médicaments injectables, donc stériles, les questions posées sur la validation du procédé de fabrication sont généralement ciblées sur la validation du procédé de stérilisation. Ainsi, l'Agence veut connaître des détails sur les lots utilisés pour cette validation ainsi que sur le stérilisateur utilisé.

Concernant la validation, l'Agence demande en plus des résultats, la soumission du protocole de validation qui a été utilisé. De plus, si la validation n'a pas été faite sur 3 lots consécutifs, le demandeur a la possibilité de soumettre un engagement à condition qu'il soumette le protocole de validation.

- la validation des procédés analytiques utilisés en routine pour vérifier le produit fini,
- la justification des spécifications proposées lors du contrôle du produit fini même si celles-ci sont en conformité avec la Pharmacopée Européenne,
- les stabilités qui doivent être conforme à la guideline ASEAN. De plus, les études doivent être faites sur 3 lots de chaque volume demandé à l'enregistrement et si plusieurs sources de matières premières et plusieurs tailles de lots sont présentées dans le dossier, le demandeur d'AMM doit avoir des données de stabilités sur 3 lots de chaque combinaison matière première/volume/taille de lot sauf s'il soumet justification adéquate.

Le demandeur a également la possibilité de soumettre un engagement à continuer ces études de stabilités si elles ne sont pas terminées, à condition qu'il soumette le protocole des études. De plus, l'Agence étant consciente des contraintes de ces stabilités pour des industriels européens, elle accepte également des engagements à mettre 1 lot par an en stabilité lorsque la production du médicament n'est pas assez importante, ce qui permet d'éviter un trop grand retard dans l'obtention de l'AMM.

La validation sur 3 lots industriels consécutifs n'étant pas obligatoire en Europe, ce point pose souvent problème pour un dossier assez ancien car la validation n'est pas conforme. Il est donc nécessaire de mettre le dossier à jour et en conformité avec ce requis avant le dépôt afin d'éviter de perdre du temps lors des échanges de questions/réponses avec l'Agence



avec des engagements à refaire cette validation et donc avoir une accession au marché retardée, voire un rejet du dossier si l'Agence n'est pas satisfaite des réponses données. Il en est de même avec les conditions de stabilité ASEAN.

## **B. Malaisie**

En Malaisie, lors de l'évaluation du dossier, la première phase porte sur la recevabilité lors de laquelle l'Agence pose surtout des questions sur des documents ou des informations administratives manquantes, telle que la liste des pays dans lesquels le produit est déjà enregistré, une déclaration sur le risque TSE/BSE ou un tableau récapitulatif des contrôles en cours de fabrication. **(Annexe 5)**

Une fois la phase de recevabilité passée, l'évaluation porte en premier lieu sur le contrôle du produit fini qui doit être soumis d'une façon particulière en Malaisie comme indiqué dans le document « Drug Registration Guidance ».

Ainsi, l'Agence demande des détails sur les procédures analytiques même si elles sont conformes à la Pharmacopée Européenne.

Elle demande également la soumission de toutes les données brutes de la validation des procédures analytiques. En effet, pour la validation d'une méthode CLHP selon les critères de spécificité, linéarité, exactitude et reproductibilité, la soumission de tableaux résumant les résultats n'est pas suffisante en Malaisie, le demandeur doit ainsi soumettre tous les chromatogrammes obtenus lors de chaque injection de la validation ainsi que tous les détails des formules utilisées pour les calculs.

Il en est de même pour chaque validation, comme par exemple l'essai de stérilité, pour lequel il faut soumettre toutes les données sur les milieux et les protocoles de validation des appareils utilisés.

Ce type de question et cette manière de soumettre la partie du dossier concernant le contrôle du produit pose le problème de la confidentialité des données pour les industriels. En effet, le fait de donner autant de détails sur la façon de contrôler le produit ainsi que le protocole de fabrication avec les contrôles en cours peut faire craindre une contrefaçon de produit.

Un problème se pose également lors de la soumission des réponses à l'Agence puisque, comme nous l'avons vu précédemment, cette soumission se fait tout d'abord électroniquement via un portail. Donc s'il manque une seule réponse ou un seul document, la soumission ne peut pas être finalisée et donc pas acceptée. Le demandeur est alors obligé de demander un délai de réponse afin de pouvoir soumettre une réponse complète.

### **C. Vietnam**

Au Vietnam les questions portent moins souvent sur la partie qualité du dossier et lorsque c'est le cas, elles sont en général moins approfondies qu'à Singapour ou qu'en Malaisie.

Ainsi, l'Agence peut demander des copies des monographies de la Pharmacopée Européenne qui sont citées dans le dossier ou demander des explications sur des formules de calculs.

Mais les questions portent surtout sur le RCP avec des demandes de l'Agence pour rajouter des mentions spécifiques par rapport à des données et des recommandations spécifiques de la pratique médicale vietnamienne ou pour modifier des paragraphes afin de respecter le RCP du médicament de référence.

Avec ce type de questions on peut ainsi supposer que pour le Ministère de la Santé vietnamien, si le produit a une AMM en France, c'est que le produit est sûr d'un point de vue qualité et les évaluateurs vont surtout s'intéresser aux informations données aux patients et aux professionnels de santé pour un bon usage du médicament.

### **D. Cambodge**

Au Cambodge, l'évaluation des dossiers n'étant pas aussi approfondie que dans les autres pays, et comme nous l'avons vu précédemment, les laboratoires de contrôles ayant de faibles capacités, les autorités n'ont à notre connaissance, à ce jour, posé aucune question lors du dépôt d'une demande d'AMM, que ce soit pour ce produit ou pour un autre.

En effet, l'Agence vérifie essentiellement que toutes les pièces constitutives du dossier sont conformes et se base sur l'AMM du pays de référence.

Les AMMs sont ainsi obtenues rapidement, en 6 mois maximum et sans aucun échange avec l'Agence.

## Partie IV

---

### Les différences avec la réglementation Européenne

La réglementation ASEAN, même si elle est basée sur la réglementation Européenne, comme nous l'avons vu dans la partie II, est tout de même différente tant au niveau de la structure que du contenu du dossier d'AMM ou des procédures post-AMM (variation, renouvellement,...).

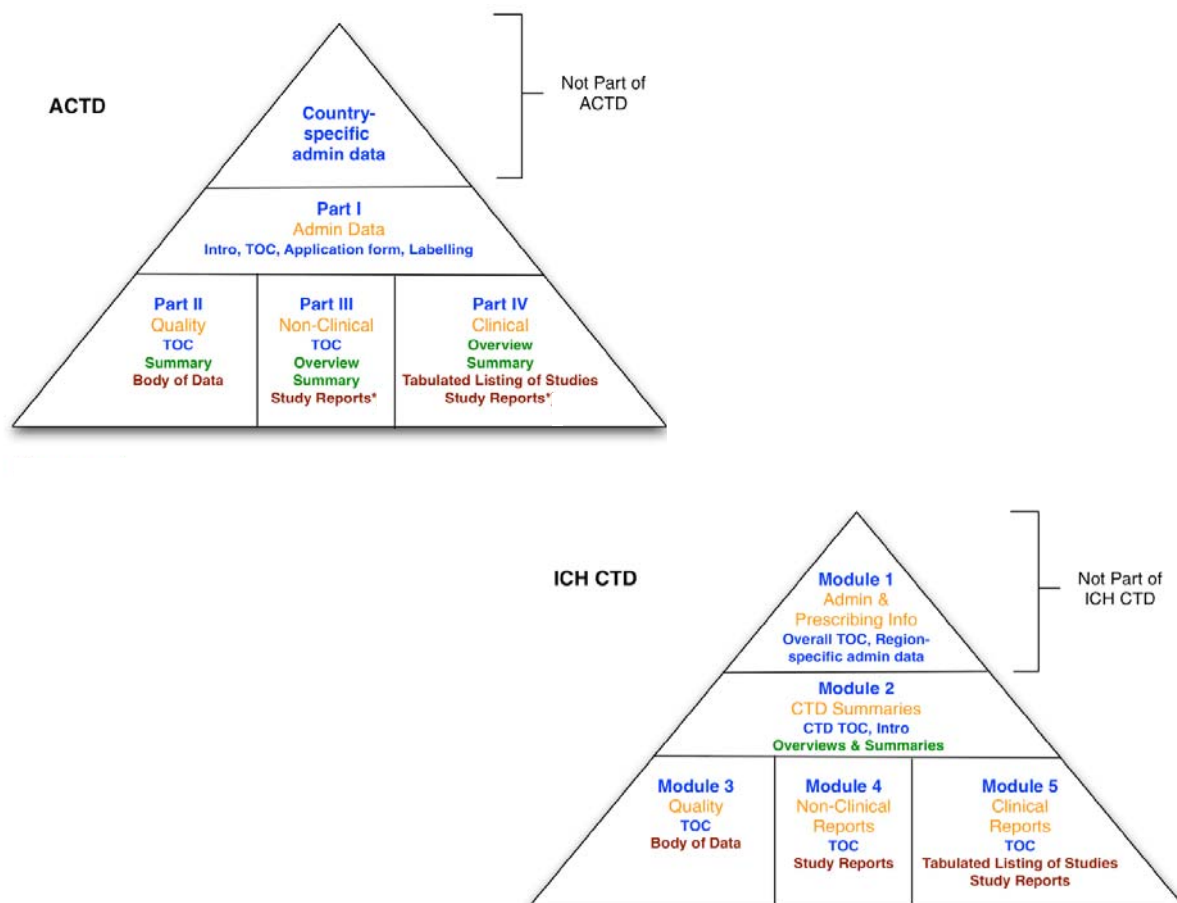
### **I. La structure du dossier**

Comme nous l'avons vu, le dossier ACTD est composé de 4 parties communes plus une partie spécifique au pays dans lequel le dossier est déposé.

Le dossier ICH-CTD, quand à lui est composé de 5 parties que l'on nomme des Modules<sup>73</sup>.

La comparaison de ces deux structures présentée ci-dessous, nous montre que le Module 2 du dossier européen, qui contient les résumés des modules 3, 4 et 5 ainsi que les rapports d'experts, n'existe pas dans le dossier ASEAN. En effet, ces éléments sont directement inclus dans les parties II, III et IV correspondantes.

**Figure 6 : Comparaison des structures ACTD et ICH-CTD**



Les plus grandes différences entre l'ICH-CTD et l'ACTD résident donc dans l'organisation des données et la numérotation des sections.

## **II. Le contenu du dossier**

Le contenu du dossier est quasiment identique en Europe et pour la zone ASEAN, la réglementation ASEAN étant basée sur la réglementation européenne, sauf sur deux points particuliers.

### **A. Validation du procédé de fabrication**

Lors de la création de la guideline « *The ASEAN Guideline on Submission of Manufacturing Process Validation Data for Drug Registration* »<sup>40</sup>, en 2003, Singapour et les pays membres n'avaient pas de guideline ICH sur laquelle se baser, la guideline ICH Q8 « *Note for guidance on Pharmaceutical Development* »<sup>41</sup> ayant été adoptée en 2005.

Ils ont alors établis une guideline qui s'adresse plus particulièrement à la validation de procédé pour des médicaments génériques en se basant sur la « *Note for guidance on process validation* »<sup>74</sup> publiée par le CPMP en 2001.

La différence la plus importante porte sur le nombre et le types de lots à utiliser pour démontrer cette validation.

En effet, selon la guideline ASEAN, l'industriel doit valider son procédé de fabrication sur 3 lots consécutifs de taille industrielle, alors que selon la guideline européenne, l'industriel peut valider son procédé sur 3 lots pilotes s'il s'engage à refaire sa validation sur les 3 premiers lots industriels et à les soumettre en cas de non-conformité ou sur demande de l'agence évaluatrice du dossier d'AMM.

### **B. Stabilités**

Pour les stabilités, la différence entre la réglementation européenne et ASEAN se rencontre tout d'abord au niveau des conditions d'études pour les stabilités long terme, comme le montre le tableau ci-dessous.

**Tableau 9 : Conditions de stabilité en Europe et dans la zone ASEAN**

| Types d'études       | Conditions ICH       | Conditions ASEAN*     |
|----------------------|----------------------|-----------------------|
| <b>Long terme</b>    | 25°C±2°C/65%RH ±5%RH | 30°C ±2°C /75%RH±5%RH |
| <b>Intermédiaire</b> | 30°C±2°C /70%RH±5%RH | -                     |
| <b>Accélérée</b>     | 40°C±2°C /75%RH±5%RH | 40°C ±2°C /75%RH±5%RH |

\*En condition ASEAN, l'humidité résiduelle n'est mesurée que pour les contenants semi-perméables. Pour les contenants imperméables, on mesure uniquement la température.

De plus, dans certains pays comme le Vietnam, le demandeur doit déposer les résultats des études de stabilités « long terme » jusqu'à péremption, contrairement à l'Europe où une extrapolation est possible afin d'obtenir la durée de péremption souhaitée.

Autrement dit, si un industriel demande une péremption de 24 mois au Vietnam, il doit déposer les résultats des études de stabilités « long terme » à T24 mois. Alors qu'en Europe, il pourra déposer les résultats à T12 mois.

### **III. Les variations**

En Europe, l'EMA a développé depuis 2003 un règlement<sup>75</sup> ainsi qu'une guideline sur les variations<sup>76</sup>, qui a été mise à jour en 2008 avec le nouveau règlement N° 1234/2008 du 24 novembre 2008<sup>77</sup> et la guideline correspondante « *Guideline on the details of the various categories of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products* »<sup>78</sup>.

Cette réglementation s'applique pour les dépôts européens, et en théorie depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2011 à tous les dépôts de variation par voie nationale.

Dans la zone ASEAN, il n'existe aucune réglementation commune pour les variations, chaque pays membre gère sa propre réglementation à un niveau national.

En effet, à ce jour, la réglementation commune est en train d'être développée, avec comme pays « leader » la Malaisie, et un projet a récemment été discuté<sup>79</sup> (**Annexe 6**).

Cette nouvelle réglementation pourrait être basée sur la réglementation nationale de la Malaisie ou de Singapour qui sont les deux pays dans lesquels la réglementation est la plus évoluée.

De ce fait, un même changement peut être une variation majeure dans un pays, voire un nouvel enregistrement et une simple notification dans un autre.

Par exemple, un changement de site de fabrication impliquant que le nouveau site participe à toutes les étapes de la fabrication jusqu'à la libération des lots, et soit situé dans un pays différent du site d'origine entraîne une nouvelle demande d'AMM au Vietnam.

Cette même modification à Singapour correspond à une variation mineure nécessitant un accord de l'agence (MIV-1), selon la « *Guideline on minor variation application for chemical products* »<sup>80</sup> (**Annexe 7**) et les documents demandés sont différents si le changement implique également une modification du procédé de fabrication ou des méthodes analytiques.

En Malaisie, selon l'annexe 5 du « *Drug registration guidance document* »<sup>81</sup> (**Annexe 8**), le changement de site de fabrication correspond à une variation particulière où plusieurs cas sont distingués en fonction du type de produit et les documents nécessaires au dépôt sont également différents.

Ce qui implique que le titulaire de l'AMM, s'il commercialise le même produit dans ces deux pays, aura à préparer deux dossiers différents, ce qui nécessitera plus de temps de préparation et parfois aboutira même à un arrêt du projet dans l'un des pays si les coûts engagés sont trop importants par rapport à la rentabilité du produit.

Cet exemple nous montre bien les différents niveaux d'évaluation et d'interprétation en fonction des Agences, on voit également que la Malaisie et Singapour ont des réglementations sur les variations assez proches, les documents et les données demandés étant similaires comme le montre le tableau ci-dessous :

**Tableau 10 : Documents requis pour la variation « Changement de site de fabrication pour tout le procédé de fabrication » n’impliquant aucune autre modification**

| Vietnam                                         | Singapour                                                                                                                              | Malaisie                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nouvelle demande d’AMM – dossier complet</b> | Certificat BPF                                                                                                                         | Certificat BPF                                                                                                                                    |
|                                                 | -                                                                                                                                      | Lettre expliquant les raisons du changement de site                                                                                               |
|                                                 | Formule du produit                                                                                                                     | -                                                                                                                                                 |
|                                                 | Spécifications de la matière première                                                                                                  | -                                                                                                                                                 |
|                                                 | Spécifications du produit fini à libération et à péremption                                                                            | Spécifications du produit fini à libération et à péremption                                                                                       |
|                                                 | Système de numérotation des lots                                                                                                       | -                                                                                                                                                 |
|                                                 | Au minimum 6 mois de stabilité « long terme » et « accélérées » sur deux lots avec un engagement à les continuer jusqu’à péremption.   | Au minimum 3 mois de stabilité « accélérées » sur un lot avec un engagement à effectuer des stabilités « long terme »                             |
|                                                 | Si nécessaire, nouveau projet de RCP, notice et étiquetage                                                                             | Nouveau projet de RCP, notice et étiquetage                                                                                                       |
|                                                 | Certificats d’analyses d’un lot industriel et de deux lots pilotes                                                                     | Certificat d’analyse d’un lot industriel                                                                                                          |
|                                                 | Validation du procédé de fabrication et de stérilisation du nouveau site pour les produits injectables                                 | Validation du procédé de fabrication sur trois lots ou validation sur un lot pilote avec engagement à valider les trois premiers lots industriels |
|                                                 | Lettre confirmant qu’il n’y aucune autre modification concernant la formule, les fabricants de matière première et les spécifications. | Lettre confirmant qu’il n’y aucune autre modification concernant la formule, les fabricants de matière première et les spécifications.            |
|                                                 | -                                                                                                                                      | Etude de biodisponibilité et bioéquivalence pour les produits génériques                                                                          |



De même, un changement étant présenté comme une variation de type II en Europe, peut être une simple notification dans un pays de l'ASEAN.

Par exemple, selon le nouveau règlement européen, l'ajout d'un fabricant de matière première possédant un DMF est une variation de type II n° B.I.a.1.b, qui nécessite de déposer les parties modifiées du dossier, le DMF, des données comparatives sur les spécifications de la matière première ainsi que des engagements du fabricant à informer le titulaire de l'AMM de toute modification. **(Annexe 9)**

Au Vietnam, cette modification nécessite uniquement une notification à l'Agence prouvant que les spécifications de la matière première et du produit fini ne sont pas modifiées.

De plus, si la variation implique de fournir des données de stabilité, le titulaire devra alors fournir des stabilités en conditions ASEAN afin de justifier la durée de péremption de son produit.

#### **IV. Les procédures**

##### **A. En Europe**

En Europe, il existe 4 types de procédures d'AMM comme indiqué dans le Chapitre 1 de la Notice to Applicant vol 2A.<sup>82</sup>

##### **1. La procédure nationale**

Les autorités compétentes des États membres sont responsables de la délivrance des AMM pour les médicaments qui sont mis sur leur marché.

Afin d'obtenir une AMM nationale, une demande doit être soumise à l'autorité compétente de l'état membre.

Cette demande d'AMM doit contenir le RCP, la notice et l'étiquetage conformément aux articles de la directive 2001/83/CE<sup>83</sup>.

Les règles concernant les documents ainsi que les procédures pour l'octroi des AMM sont établies par chaque autorité compétente au niveau national.

## 2. La procédure de reconnaissance mutuelle (MRP)

La procédure de reconnaissance mutuelle est utilisée afin d'obtenir une AMM dans plusieurs états membres pour un médicament qui est déjà enregistré dans un autre état membre au moment de la demande <sup>84</sup>.

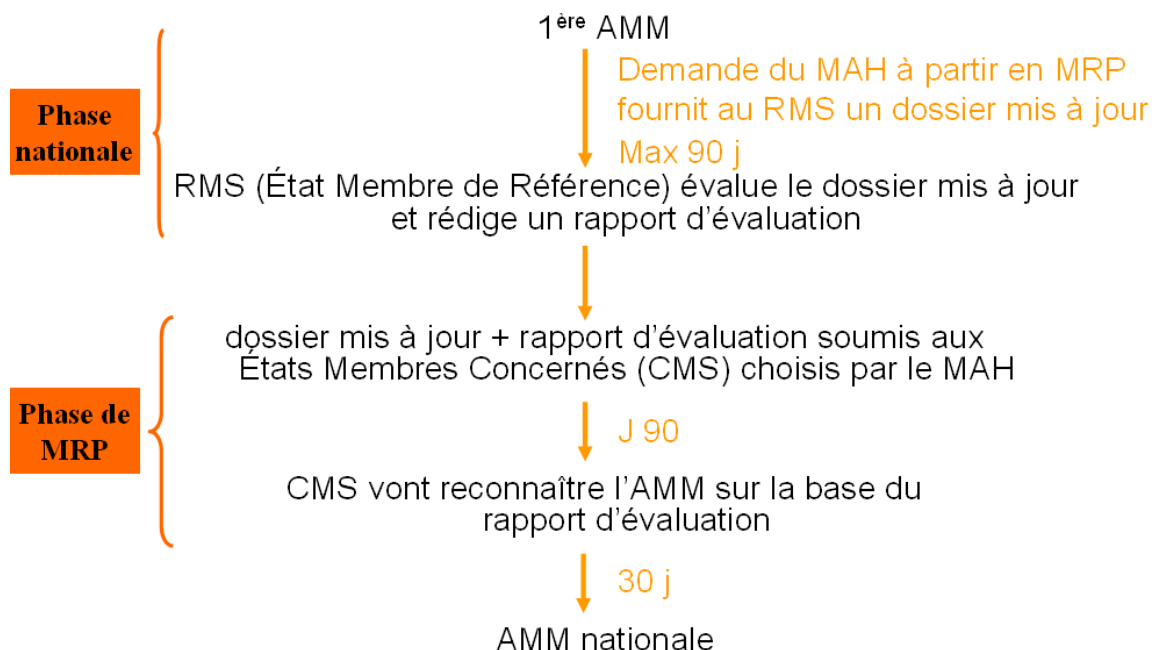
Comme indiqué dans la directive 2001/83/CE, les États membres doivent approuver au cours de la procédure le rapport d'évaluation, le RCP, la notice et l'étiquetage.

Les exigences nationales spécifiques, comme des informations sur le remboursement, doivent être présentées au niveau de la « blue box » <sup>85</sup>.

La procédure de reconnaissance mutuelle est divisée en six étapes <sup>84</sup> (**Annexe 10**):

- la procédure nationale de validation durant laquelle le demandeur soumet un dossier mis à jour à l'état membre de référence dans lequel le produit est déjà enregistré (RMS) afin qu'il soit validé avant de le soumettre aux autres états impliqués dans la procédure de reconnaissance mutuelle.
- la préparation ou mise à jour du rapport d'évaluation par le RMS (90 jours).
- la validation du rapport d'évaluation par les états membres concernés (CMS), avec des possibilités de demandes de compléments.
- l'approbation par les CMS (90 jours).
- la discussion au niveau du groupe de coordination, si nécessaire, si les Etats membres ne trouvent pas un consensus.
- l'étape nationale durant laquelle les AMM nationales sont, en théorie, délivrées par chaque autorité compétente, dans les 30 jours qui suivent l'approbation par les Etats membres.

**Figure 7 : La procédure de reconnaissance mutuelle**



### 3. La procédure décentralisée (DCP)

La procédure décentralisée est utilisée afin d'obtenir une AMM dans plusieurs états membres pour un médicament qui n'est pas encore enregistré dans un autre état membre au moment de la demande.

Comme indiqué dans la directive 2001/83/CE, et comme pour la procédure de reconnaissance mutuelle, les états membres doivent approuver le rapport d'évaluation, le RCP, la notice et l'étiquetage.

Des exigences nationales spécifiques, par exemple des informations sur le remboursement ou, doivent être présentés dans la « blue box ».

La procédure décentralisée est divisé en cinq étapes <sup>84</sup> (**Annexe 11**) :

- l'étape de validation durant laquelle le demandeur soumet son dossier au RMS et aux CMS qui valide la demande d'AMM,
- l'étape d'évaluation I, durant laquelle le CMS établit un rapport d'évaluation préliminaire avec le RCP, la notice et l'étiquetage qu'il soumet aux CMS (J 90). Si le RMS et les CMS sont d'accord la procédure se termine à J120.

- l'étape d'évaluation II, si un consensus n'a pas été trouvé lors de la première évaluation, le RMS va établir un nouveau rapport d'évaluation après avoir reçu les compléments du demandeur, qu'il soumet aux CMS pour avis. S'ils sont d'accord la procédure se termine à J150.
- la discussion au niveau du groupe de coordination, si les différents Etats membres n'arrivent pas à trouver un consensus.
- l'étape nationale durant laquelle les AMM nationales sont, en théorie, délivrées par chaque autorité compétente, dans les 30 jours qui suivent l'approbation par les Etats membres.

Conformément à l'article 28(5) de la directive 2001/83/CE, pour les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée, les autorités compétentes des états membres concernés et l'état membre de référence adoptent une décision dans les 30 jours après la validation du le rapport d'évaluation, du RCP, de la notice et de l'étiquetage.

Le demandeur doit donc fournir la documentation requise, c'est-à-dire les traductions adéquates du RCP, de la notice et de l'étiquetage, au plus tard dans les 5 jours calendaires après la fin de la procédure.

#### 4. La procédure centralisée (CP)

La procédure centralisée permet l'accès direct à l'ensemble du marché communautaire avec un dossier unique de demande d'AMM déposé à l'EMA (Agence Européenne du Médicament).

Une seule évaluation scientifique est réalisée par le comité scientifique (CHMP) et une AMM unique, immédiatement valable dans les 27 États Membres, plus la Norvège et l'Islande, est délivrée.

Cette procédure se déroule dans un temps limite maximum de 210 jours de l'évaluation à l'opinion scientifique.

Avec cette procédure, il y a ainsi, un seul titulaire d'AMM, un seul nom commercial, un RCP, une notice et un étiquetage communs dans les 27 États membres.

Les exigences nationales spécifiques, par exemple des informations sur le remboursement ou, étant présentés dans la « blue box ».

Cette procédure est obligatoire pour <sup>86</sup>:

- les produits issus des biotechnologies et les biosimilaires,
- les médicaments orphelins,
- les nouvelles entités chimiques indiquées dans les traitements suivants:
  - syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA),
  - cancer,
  - maladies neurodégénératives,
  - diabète,
  - maladies auto-immunes et maladies virales.

Elle est optionnelle selon la volonté du demandeur pour :

- un médicament présentant une innovation thérapeutique, scientifique ou technique significative (nouveaux systèmes d'administration, nouvelles formes galéniques, avancées technologiques, nouvelles indications ...),
- des nouvelles substances actives (nouvelles entités chimiques),
- un médicament générique dont le princeps a été autorisé par la procédure centralisée.

## **B. Dans la zone ASEAN**

Dans la zone ASEAN, les dépôts se font uniquement par procédure nationale, les exigences de chaque pays étant très spécifiques malgré l'harmonisation de la réglementation et les guidelines communes.

Cependant, une procédure commune, appelée *Pan ASEAN registration*, est en réflexion et a été prévue à long terme lors de la mise en place de l'harmonisation de la réglementation. <sup>87</sup>

Avec la mise en place de ce système, les demandeurs d'AMM n'auraient plus qu'un seul dossier à déposer à une Agence de l'un des pays membres afin de pouvoir obtenir une AMM valable dans tous les pays membres de la zone ASEAN.

Cette procédure se rapprocherait donc de la procédure de reconnaissance mutuelle en Europe, où un pays évalue le dossier et les autres reconnaissent l'AMM ainsi obtenue.

Pour cela, malgré l'harmonisation du dossier avec la structure ACTD et les guidelines, il faudra également harmoniser d'autres points spécifiques à chaque pays comme l'étiquetage ou encore la méthode d'évaluation des dossiers.

En effet, comme nous l'avons vu dans la troisième partie, les agences n'évaluent pas un dossier de la même façon et se focalisent plus particulièrement sur certains aspects, comme le RCP et l'information du patient pour le Vietnam, ou le procédé de fabrication et le système de numérotation des lots pour Singapour.

Nous avons également mis en avant que chaque agence demande encore des documents bien spécifiques que l'on ne retrouve pas lors du dépôt d'un dossier dans les autres pays, comme le SQOS à Singapour qui consiste en un résumé qualité du dossier selon un modèle bien particulier et qui doit être soumis en plus du module 2 du dossier d'AMM.<sup>88</sup>

Un autre aspect de l'AMM serait également à harmoniser avant de pouvoir mettre en place une procédure de soumission commune, les règles d'étiquetage des médicaments, comme cela a été fait en Europe avec la « Blue Box »<sup>85</sup>

Mais il existe un grand nombre de spécificités, comme le montre la guideline ASEAN sur l'étiquetage et les spécificités applicable à chaque pays<sup>32</sup>. Il est donc difficile de créer un modèle ASEAN qui pourrait être utilisé dans tous les pays membres, en laissant un espace libre pour inclure les exigences spécifiques des pays.

Un exemple en matière d'exigences spécifique d'étiquetage est qu'aux Philippines la dénomination générique doit apparaître au-dessus du nom de marque, tandis qu'en Indonésie il devrait apparaître sous le nom de marque.

En Indonésie la dénomination générique doit être inscrite avec une taille de police correspondant à 80% de la taille du nom de marque, Un autre défi est la langue locale et les différents scripts utilisés dans chaque pays de l'ASEAN.

## **V. Les renouvellements d'AMM**

En Europe, conformément à l'article 24 de la directive amendée 2001/83/CE<sup>89</sup>, une AMM peut être renouvelée au bout de 5 ans sur la base d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque par l'autorité compétente de l'État membre qui a autorisée le produit.

Une fois renouvelée, l'AMM est valable pour une durée indéterminée à moins que l'autorité compétente décide, pour des raisons justifiées relatives à la pharmacovigilance, de procéder à un renouvellement de cinq ans supplémentaire.

Le titulaire de l'AMM doit fournir à l'autorité compétente une version consolidée du dossier en matière de qualité, sécurité et efficacité, y compris toutes les modifications introduites depuis que l'AMM a été accordée, au moins 6 mois avant l'expiration de l'AMM.

Si l'AMM a été obtenue par une procédure MRP ou DCP, une date commune de renouvellement est fixée entre le RMS et le titulaire de l'AMM lors de la fin de la procédure d'enregistrement en MRP ou en DCP.

Le contenu d'un dossier de renouvellement est identique dans tous les pays comme le montre le tableau ci-dessous<sup>90</sup> :

**Tableau 11 : Contenu d'un dossier de renouvellement en MRP**

| MODULES         |                                             |
|-----------------|---------------------------------------------|
| <b>Module 1</b> |                                             |
| 1.0             | Lettre d'accompagnement                     |
|                 | Preuve de paiement                          |
| 1.1             | Table des matières                          |
| 1.2             | Formulaire de demande                       |
|                 | Annexes :                                   |
|                 | - Liste des présentations à renouveler      |
|                 | - Détails personnes à contacter             |
|                 | - Liste pays avec date de commercialisation |
|                 | - Liste variations                          |
|                 | - Liste engagements                         |
|                 | - Certificat BPF                            |
|                 | - Déclaration du pharmacien responsable     |
| 1.3             | RCP, Notice, étiquetage                     |
| 1.4             | Informations sur les experts                |
|                 | Qualité                                     |
|                 | Clinique                                    |
| <b>Module 2</b> |                                             |
| 2.1             | Table des matières                          |
| 2.3             | Résumé qualité                              |
| 2.5             | Résumé clinique                             |
| <b>Module 5</b> |                                             |
| 5.1             | Tables des matières                         |
| 5.3.6           | Rapport expérience post-marketing           |

Dans les pays membres de la zone ASEAN, le plus souvent, le renouvellement d'une AMM se fait également tous les 5 ans comme en Europe. Cependant, il existe quelques exceptions ainsi que quelques différences quand aux délais à respecter.

Par exemple, en Thaïlande, la première AMM octroyée est directement une AMM illimitée, il n'y a donc pas besoin de déposer un dossier de renouvellement.<sup>91</sup>

Au Vietnam, le renouvellement se fait tous les 5 ans mais le dépôt du dossier peut se faire dans un délai de 12 mois, c'est-à-dire dans les 6 mois qui précède ainsi que dans les 6 mois suivent la date d'expiration de l'AMM.<sup>92</sup>

A Singapour, le renouvellement doit être soumis 2 mois avant la date d'expiration de l'AMM, via le portail PRISM. De plus, le renouvellement est obtenu seulement pour une année.<sup>93</sup>

En ce qui concerne le contenu du dossier, il diffère également en fonction des pays puisqu'il n'existe pas de réglementation commune aux différents pays membres.

De plus, les enregistrements initiaux ont souvent été obtenus avec des dossiers n'étant pas conforme à la structure ACTD, donc avec l'implémentation de ce format depuis 2009, le demandeur doit, pour les pays qui sont prêts, soumettre un dossier mis à jour pour être conforme au format ACTD ainsi qu'aux différentes guidelines ACTR.

Malgré tout, certains pays ne sont pas encore prêts à recevoir des dossiers de renouvellements en format ACTD, il existe donc encore une période de transition.

Par exemple, au Vietnam, il existe une période de transition pour la soumission de la partie qualité. En effet, jusqu'au 1<sup>er</sup> janvier 2012 le demandeur peut soumettre une partie administrative conforme au format ACTD et la partie qualité qu'il a soumise lors de l'enregistrement initial, s'il n'est pas en mesure de fournir un dossier conforme au format ACTD.

Cette mesure permet également au détenteur d'AMM de ne pas soumettre de stabilité ASEAN lors du renouvellement, ce qui ne sera plus le cas au 1<sup>er</sup> janvier 2012<sup>94</sup>.

A Singapour, comme pour le dossier de demande d'enregistrement, l'Agence a émis un guide à l'attention des demandeurs pour les aider dans le dépôt d'un dossier de renouvellement<sup>95</sup>.



Dans ce document, l'Agence explique aux titulaires d'AMM que le renouvellement est approuvé automatiquement via le système PRISM une fois le formulaire rempli et les redevances payées.

Le seul document à soumettre pour un renouvellement à Singapour est un CPP datant de moins de 6 mois.

De plus, depuis 2009, l'Agence a mis en place un système d'auto-renouvellement<sup>95</sup> pour les détenteurs d'AMM qui ont un compte *GIRO*. Ce système permet le transfert des redevances automatiquement par le biais de ce compte 30 jours avant l'expiration de l'AMM, le titulaire étant prévenu 60 jours avant afin qu'il puisse prévenir l'Agence via le portail PRISM de son désir de ne pas renouveler l'AMM en question, si nécessaire. Avec ce système, la soumission du CPP n'est plus obligatoire à chaque renouvellement mais uniquement sur demande de l'Agence.

## **Conclusion**

L'ASEAN est un modèle d'intégration régionale impliquant un développement dynamique et des changements. Il est devenu l'un des groupements régionaux de pays en développement le plus populaire, à promouvoir la coopération et le commerce en faisant face à une large concurrence internationale et des bouleversements économiques. Depuis sa création, il y a maintenant cinq décennies, l'ASEAN est arrivée une étape cruciale afin de passer d'une Association régionale à une véritable Communauté économique et dynamique.

Le moteur de l'harmonisation est la nécessité d'améliorer la disponibilité des produits pharmaceutiques et de répondre aux demandes du commerce international avec des réglementations adéquates et standardisées sur la sécurité, la qualité et l'efficacité. En réduisant la multiplicité des exigences réglementaires existantes, il est proposé que les avancées thérapeutiques seront prises en compte plus rapidement et à un coût de développement moindre.

Une condition préalable à toute approche harmonisée de la réglementation pharmaceutique est l'existence d'un processus d'enregistrement des médicaments fonctionnel, de services d'inspection pharmaceutique et une conformité aux bonnes pratiques de fabrication. Le défi de l'ASEAN a donc été de définir des normes pharmaceutiques harmonisées facilitant les échanges de produits pharmaceutiques intra et inter-ASEAN en élaborant des normes appréciées par les partenaires commerciaux et qui encouragent l'investissement. D'autant plus que certains des pays membres sont encore considérés comme des pays en voie de développement.

Les différentes autorités de santé de l'ASEAN et les industries ont travaillé en étroite collaboration, mais également de plus en plus avec les organisations mondiales afin de développer un certain nombre de documents harmonisés comme un dossier de demande d'AMM commun (ACTD) ou des guidelines et des requis communs (ACTR).

Malgré tout, même si tous les pays membres ont implémenté l'ACTD et l'ACTR, il existe encore beaucoup de disparités entre les agences de santé et leur manière d'évaluer les dossiers d'AMM.

En Union Européenne, où la réglementation a été harmonisée avec la création de l'ICH au début des années 1990, il existe également un dossier d'AMM et des guidelines communes mais surtout une Agence Européenne du Médicament qui permet de centraliser certaines prises de décision.

L'ASEAN s'est donc inspirée de l'ICH pour la structure du dossier mais également pour établir les guidelines même s'il existe quelques différences. En effet, étant donné la différence de zone climatique, afin de garantir une qualité et sécurité d'utilisation, les conditions de stabilité sont différentes.

Les objectifs fixés lors de la mise en place de l'harmonisation de la réglementation ont en grande partie déjà été réalisés, l'étape suivante sera donc de mettre en oeuvre une guideline commune sur les variations ainsi qu'une procédure de reconnaissance mutuelle des enregistrements pharmaceutiques.

Si la guideline sur les variations est en train d'être préparée en ce moment, avant de pouvoir mettre en place une procédure d'enregistrement commune comme la MRP ou la procédure centralisée en Europe, les pays membres de l'ASEAN vont encore devoir harmoniser certains aspects de leur réglementation et peut-être créer une Agence centrale.

En effet certaines spécificités sont bloquantes notamment l'étiquetage, qui ne peut pas être commun à tous les pays membres à ce jour.

Si un étiquetage harmonisé similaire à la « blue box » en Europe était créé, cela encouragerait les industries multinationales à commercialiser leurs produits dans la région. En effet, les filiales locales des sociétés multinationales doivent souvent commander une quantité minimale de médicaments afin que cela soit rentable par rapport aux coûts de production et d'exportation. Cela signifie que si le marché visé est inférieur à la quantité minimum à commander l'industriel ne sera pas intéressé par la distribution du médicament dans ce pays.

Alors que si l'emballage de l'ASEAN était harmonisé, cela permettrait aux entreprises de fournir des produits à l'ASEAN en tant que région et non pas spécifiquement à chaque pays ce qui permettrait de faciliter le commerce et d'accroître la disponibilité des produits pharmaceutiques sur le marché de l'ASEAN.

En effet, la pratique actuelle est soit de produire des conditionnements spécifiques pays, ce qui est très coûteux, soit de produire des emballages internationaux, qui sont localement ré-étiquetés avec des autocollants contenant les exigences nationales.

L'avenir nous dira si tous ces objectifs pourront être atteints conformément à la *vision 2015* et à l'établissement de la communauté économique en 2015.

D'ores et déjà l'ASEAN peut être considérée comme un exemple réussi de développement d'une réglementation pharmaceutique harmonisée.

## Annexes

### Annexe 1 : Modèle de Certificat de Médicament (Certificate of Pharmaceutical Product)

Version bilingue franco-anglaise  
Janvier 2003

#### **Certificat de Médicament<sup>1</sup>** ***Medicinal product certificate<sup>1</sup>***

Ce certificat est conforme à la présentation recommandée par  
l'Organisation Mondiale de la Santé  
(voir instructions générales et notes explicatives ci-jointes)

*This certificate complies with the format recommended by  
the World Health Organisation  
(see general instructions and explanatory notes attached)*

Pays exportateur (certificateur) : FRANCE  
*Exporting country (certifying):*

N° du certificat :  
*Certificate number:*

Pays importateur (sollicitant) : .....  
*Importing country (applicant):* .....

1. Dénomination et forme pharmaceutique du médicament :  
*Name and pharmaceutical form of the medicinal product:*

.....  
.....

- 1.1 Principe(s) actif(s)<sup>2</sup> et quantité(s) par unité de dose ou unité de volume<sup>3</sup>.  
La composition complète du médicament, y compris les excipients<sup>4</sup>, est la suivante :  
*Active ingredient(s)<sup>2</sup> and amount(s) per unit dose or unit volume<sup>3</sup>.*  
*The full composition of the medicinal product including excipients<sup>4</sup> is as follows:*

.....  
.....

- 1.2 Ce médicament fait-il l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans le pays exportateur ?  
*Is this medicinal product the subject of a marketing authorisation in the exporting country?*

a) oui / non  
*yes / no*

b) demande en cours : oui / non (entourez la réponse adéquate et, le cas échéant, complétez-la).

*application pending: yes / no (circle the appropriate response and complete it, if applicable).*

- 1.3 Ce médicament est-il commercialisé dans le pays exportateur ?  
*Is this medicinal product marketed in the exporting country?*

oui / non (entourez la réponse adéquate)  
*yes / no (circle the appropriate response)*

Si la réponse au point 1.2a) est OUI, remplissez la section 2A.  
Dans les autres cas, remplissez la section 2B.  
*If the response to 1.2a) is YES, fill in section 2A.*  
*Fill in section 2B in all other cases.*

- 2A Médicament avec Autorisation de mise sur le marché dans le pays certificateur<sup>5</sup> :  
*Medicinal product with marketing authorisation in the certifying country<sup>5</sup>:*

- 2A.1 Numéro de l'autorisation de mise sur le marché et date de délivrance :  
*Marketing authorisation number and date of issue:*

.....  
.....

- 2A.2 Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (nom et adresse) :  
*Marketing authorisation holder (name and address):*

.....  
.....

- 2A.3 Statut du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : a / b / c (entourez la ou les réponses adéquates)<sup>6</sup>  
*Status of the marketing authorisation holder: a / b / c(circle the appropriate response(s))<sup>6</sup>*

a) est le fabricant ou l'importateur en France (rayer la mention inutile) responsable de la libération des lots ;  
*is the manufacturer or the importer in France(delete whichever is not applicable) responsible for batch release;*

b) participe à une des étapes de la fabrication du produit fini sans être le fabricant ou l'importateur en France (rayer la mention inutile) responsable de la libération des lots;  
*is involved in one of the steps of the finished product manufacturing without being the manufacturer or the importer in France (delete whichever is not applicable) in charge of the batch release;*

c) ne participe à aucune des opérations mentionnées en a) et b).  
*is involved in none of the operations mentioned in a) and b).*

- 2A.3.1 Pour les catégories b et c, nom et adresse du fabricant ou de l'importateur pour la France (rayez la mention inutile) responsable de la libération des lots<sup>7</sup> :  
*For categories b and c, name and address of the manufacturer or the importer in France (delete whichever is not applicable) in charge of the batch release<sup>7</sup>:*

.....

- 2A.4 Un rapport public d'évaluation est-il annexé<sup>8</sup> ?  
*Is a public assessment report appended<sup>8</sup>?*

oui / non (entourez la réponse adéquate)  
*yes / no (circle the appropriate response)*

- 2A.5 L'information sur le médicament, officiellement approuvée et faisant partie de l'autorisation de mise sur le marché, est-elle annexée au présent certificat ?  
*Is the information of the medicinal product (officially approved and included in the marketing authorisation) appended to the present certificate?*
- oui<sup>9</sup> / non<sup>10</sup> (entourez la réponse adéquate)  
*yes<sup>9</sup> / no<sup>10</sup> (circle the appropriate response)*
- 2A.6 Demandeur du certificat, s'il ne s'agit pas du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (nom et adresse)<sup>11</sup> :  
*Applicant for the certificate if the latter is not the holder of the marketing authorisation (name and address)<sup>11</sup>:*  
 .....
- .....
- 2B Médicament sans Autorisation de mise sur le marché dans le pays certificateur<sup>5</sup> :  
*Medicinal product with no marketing authorisation in the certifying country<sup>5</sup>:*
- 2B.1 Demandeur du certificat (nom et adresse) :  
*Applicant for the certificate (name and address):*  
 .....  
 .....
- 2B.2 Statut du demandeur : a / b / c (entourez la réponse adéquate)<sup>6</sup>  
*Status of the applicant: a / b / c (circle the appropriate response)<sup>6</sup>*
- a) est le fabricant ou l'importateur en France (rayer la mention inutile) responsable de la libération des lots ;  
*is the manufacturer or the importer in France(delete whichever is not applicable) responsible for batch release;*
- b) participe à une des étapes de la fabrication du produit fini sans être le fabricant ou l'importateur en France (rayer la mention inutile) responsable de la libération des lots ;  
*is involved in one of the steps of the finished product manufacturing without being the manufacturer or the importer in France (delete whichever is not applicable) in charge of the batch release;*
- c) ne participe à aucune des opérations mentionnées en a) et b).  
*is involved in none of the operations mentioned in a) and b).*
- 2B.2.1 Pour les catégories b et c, nom et adresse du fabricant ou de l'importateur en France (rayez la mention inutile) responsable de la libération des lots :  
*For categories b and c, name and address of the manufacturer or the importer in France (delete whichever is not applicable) responsible for batch release:*  
 .....
- 2B.3 Raison de l'absence d'autorisation de mise sur le marché :  
*Reason why the marketing authorisation is lacking:*
- non demandée (en ce cas remplir 2B.4) / en cours d'examen / refusée (entourez la réponse adéquate)  
*not required (in that case, fill in 2B.4) / under consideration / refused (circle the appropriate response)*

2B.4 Raisons de l'absence de demande d'autorisation de mise sur le marché<sup>12</sup> :  
*Reasons why the marketing authorisation has not been required<sup>12</sup>:*

- a) le médicament a été mis au point exclusivement pour le traitement de maladies - notamment de maladies tropicales - qui ne sont pas endémiques dans le pays exportateur ;  
*the medicinal product has been exclusively developed for the treatment of diseases - especially for tropical diseases - which are not endemic in the exporting country;*
- b) le médicament a été reformulé afin d'améliorer sa stabilité dans des conditions tropicales ;  
*the medicinal product has been reformulated in order to improve its stability under tropical conditions;*
- c) le médicament a été reformulé pour exclure des excipients non approuvés dans le pays d'importation ;  
*the medicinal product has been reformulated to exclude excipients which are not approved in the importing country;*
- d) le médicament a été reformulé pour tenir compte d'une exigence concernant la posologie pour un principe actif ;  
*the medicinal product has been reformulated to comply with a requirement regarding the dosage of an active ingredient;*
- e) le médicament bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché pour un autre dosage, une autre forme pharmaceutique ou une formulation différente ;  
*the medicinal product has a marketing authorisation for another dose, another pharmaceutical form or a different formulation;*
- f) autre raison (précisez).  
*other reason (specify).*

2B.5 La déclaration d'exportation qui a été adressée à l'autorité certificatrice en application de la réglementation relative à l'exportation des médicaments sans autorisation de mise sur le marché dans le pays certificateur est annexée au présent certificat.  
*The Export Statement which has been sent to the certifying authority in accordance with the regulations relating to the export of medicinal products without marketing authorisation in the certifying country is appended to the present certificate.*

3. L'autorité certificatrice organise-t-elle des inspections périodiques de l'établissement pharmaceutique fabricant ou importateur en France (rayer la mention inutile) responsable de la libération des lots ?  
*Does the certifying authority arrange for periodic inspections of the pharmaceutical site manufacturer or the importer in France (delete whichever is not applicable) responsible for batch release ?*

oui / non / sans objet<sup>13</sup> (entourez la réponse adéquate)  
*yes / no / not applicable<sup>13</sup> (circle the appropriate response)*

Site (s) alternatif (s) (à ne remplir que si nécessaire):  
*Alternative (s) site (s) (fill if relevant):*



Nom et adresse du fabricant ou de l'importateur pour la France (rayer la mention inutile) responsable de la libération des lots :

*Name and address of the manufacturer or the importer in France (delete whichever is not applicable) responsible for batch release:*

oui / non / sans objet<sup>13</sup> (entourez la réponse adéquate)  
*yes / no / not applicable<sup>13</sup> (circle the appropriate response)*

3.1 Périodicité des inspections de routine (ans) :

*Periodicity of routine inspections (years):*

.....

3.2 La fabrication de ce type de forme pharmaceutique a-t-elle fait l'objet d'une inspection ?

*Has the manufacture of this type of dosage form been inspected?*

oui / non (entourez la réponse adéquate)  
*yes / no (circle the appropriate response)*

3.3 L'établissement pharmaceutique est astreint au respect des BPF de l'Union Européenne, reconnues comme étant en parfait accord avec les BPF recommandées par l'Organisation Mondiale de la Santé<sup>14</sup>.

*The pharmaceutical site is subject to the European Union rules for GMP recognized in perfect agreement with GMP recommended by the WHO<sup>14</sup>.*

oui / non / sans objet<sup>13</sup> (entourez la réponse adéquate)  
*yes / no / not applicable<sup>13</sup> (circle the appropriate response)*

|                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><i>*Engagement du pharmacien responsable (voir pièce jointe en annexe)</i><br/><i>Commitment of the responsible pharmacist (see appended annex)</i></p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

(Section 4 remplie par l'autorité certificatrice)  
*(Section 4 filled in by the certifying authority)*

4. L'information présentée par le demandeur satisfait-elle l'autorité certificatrice dans les parties 1 et 2 ainsi que dans la partie 3 en ce qui concerne tous les aspects de la fabrication du produit<sup>15</sup>?

*Does the information submitted by the applicant satisfy the certifying authority on parts 1 and 2 as well as on part 3 as far as all the aspects of the medicinal product manufacturing are concerned<sup>15</sup>?*

oui / non (entourez la réponse adéquate). Si la réponse est non, expliquez pourquoi :  
*yes / no (circle the appropriate response). If the response is no, explain why:*

Adresse de l'autorité certificatrice :  
*Address of the certifying authority:*

**AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE**  
**DES PRODUITS DE SANTÉ**  
**Direction de l'Évaluation des médicaments et des produits biologiques**  
**Unité Autorisations d'Importation et Déclarations d'Exportation**  
143/147 Boulevard Anatole France  
93285 SAINT-DENIS Cedex

FRANCE

Téléphone (*phone number*) : +33 1 55 87 36 31  
Télécopie (*fax number*): +33 1 55 87 36 32

Signature du Directeur Général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de  
santé

*Signature of the Director General of the French Health Products Safety Agency:*

Tampon et date :  
*Stamp and date:*

## **Instructions générales**

### ***General instructions***

1. Pour des informations plus complètes sur la façon de remplir le présent formulaire et sur l'application du système, prière de se reporter au texte des directives.  
*Please refer to the guidelines for full instructions on how to complete this form and information on the implementation of the scheme.*
2. Ces formulaires peuvent être établis par ordinateur. Ils doivent toujours être soumis dactylographiés.  
*These forms may be produced by computer. They must always be submitted in typeface.*
3. Ajouter, si nécessaire, des feuilles supplémentaires pour les remarques et explications.  
*Additional sheets should be appended, as necessary, to accomodate remarks and explanations.*

## **Notes explicatives**

### ***Explanatory notes***

- 1 Ce certificat, conforme à la présentation recommandée par l'OMS, indique le statut du médicament et du demandeur du certificat dans le pays exportateur. Il ne s'applique qu'à un seul médicament, car les modalités de fabrication et l'information approuvée pour différentes formes pharmaceutiques et différentes concentrations peuvent varier.  
*In accordance with the format recommended by the WHO, this certificate indicates the status of the medicinal product and of the applicant for the certificate in the exporting country. Each certificate applies to a single medicinal product only, as the manufacturing process and the approved information for different pharmaceutical forms and different concentrations may vary.*
- 2 Utilisez autant que possible la dénomination commune internationale (DCI) ou la dénomination commune nationale.  
*Use, whenever possible, the international non-proprietary name (INN) or the national non-proprietary name.*
- 3 La formule (composition complète) de la forme pharmaceutique doit être précisée sur le certificat ou annexée.  
*The formulation (full composition) of the pharmaceutical form should be specified on the certificate or appended.*
- 4 La composition quantitative en excipients sera indiquée sous réserve de l'accord du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.  
*The quantitative composition of excipients should be indicated subject to the agreement of the marketing authorisation holder.*
- 5 La section 2A concerne les médicaments avec autorisation de mise sur le marché, la section 2B les médicaments sans autorisation de mise sur le marché, les sections 2A et 2B s'excluant mutuellement.  
*As section 2A concerns medicinal products with a marketing authorisation and section B concerns medicinal products without a marketing authorisation, sections 2A and 2B are mutually exclusive.*
- 6 Précisez si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou, pour les médicaments sans autorisation de mise sur le marché, si le demandeur du certificat :  
*Specify whether the marketing authorisation holder or, for medicinal products without a marketing authorisation, the applicant for the certificate:*
  - a) est le fabricant ou l'importateur en France responsable de la libération des lots ;  
*is the manufacturer or the importer in France responsible for batch release;*
  - b) participe à une des étapes de la fabrication du produit fini sans être le fabricant ou l'importateur en France responsable de la libération des lots ;

*is involved in one of the steps of the finished product manufacturing without being the manufacturer or the importer in France responsible for the batch release;*

- c) ne participe à aucune des opérations mentionnées en a) et b).  
*is involved in none of the operations mentioned in a) and b).*

- 7 Ces renseignements ne peuvent être communiqués qu'avec l'autorisation du titulaire d'autorisation de mise sur le marché. Si aucune réponse ne figure dans cette section (2A.3.1), cela signifie que la partie concernée a refusé l'inclusion de cette information.

Il convient de noter que les renseignements se rapportant au fabricant ou à l'importateur en France responsable de la libération des lots sont inclus dans l'autorisation de mise sur le marché.

*This information can only be provided with the consent of the marketing authorisation holder. If no response is given in this section (2A.3.1), this will indicate that the concerned party has refused the inclusion of this information. Please note that the information relating to the manufacturer or the importer in France responsible for the batch release is provided in the marketing authorisation.*

- 8 Il s'agit du document, préparé par certaines autorités nationales de réglementation, qui récapitule les données techniques ayant conduit à la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché.

*This refers to the document prepared by some national regulatory authorities which summarizes the technical data leading to the marketing authorisation issue.*

- 9 Ceci se réfère à l'information du médicament approuvée par l'autorité nationale compétente telle que le résumé des caractéristiques du produit (RCP), la notice et l'étiquetage. Le RCP précise notamment les conditions de délivrance et d'utilisation du médicament (précautions particulières de conservation et d'emploi, contre-indications).

*This refers to the information on the medicinal product approved by the competent national authority such as the Summary of Product Characteristics (SPC), the patient information leaflet and the labelling. The SPC specifies the conditions for delivery and use of the medicinal product in particular (special precautions for storage and use, contra-indications).*

- 10 Uniquement si le demandeur n'est pas le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Il doit alors préciser les conditions de délivrance et d'utilisation du médicament (précautions particulières de conservation et d'emploi, contre-indications). Dans tous les autres cas, la copie de l'autorisation de mise sur le marché doit être obligatoirement fournie.

*Only if the applicant is not the marketing authorisation holder. The conditions of delivery and use of the medicinal product (special precautions for storage and use, contra-indications) should be specified. In all other cases, the copy of the marketing authorisation must be provided.*

- 11 Dans ce cas, une autorisation est exigée du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour la délivrance du certificat. Cette autorisation doit être communiquée à l'autorité par le demandeur.

*In this case, the consent of the marketing authorisation holder is required for the certificate to be issued. This consent must be communicated to the authority by the applicant.*

- 12 Prière d'indiquer la(les) raison(s) pour laquelle(lesquelles) le demandeur n'a pas déposé de demande d'autorisation de mise sur le marché :

*Please indicate the reason(s) why the applicant has not submitted an application for marketing authorisation:*

- a) le médicament a été mis au point exclusivement pour le traitement de maladies, notamment de maladies tropicales, qui ne sont pas endémiques dans le pays exportateur ;  
*the medicinal product has been exclusively developed for the treatment of diseases - especially for tropical diseases - which are not endemic in the exporting country;*
- b) le médicament a été reformulé afin d'améliorer sa stabilité dans des conditions tropicales ;  
*the medicinal product has been reformulated in order to improve its stability under tropical conditions;*
- c) le médicament a été reformulé pour exclure des excipients non approuvés dans le pays d'importation ;

*the medicinal product has been reformulated to exclude excipients which are not approved in the importing country;*

- d) le médicament a été reformulé pour tenir compte d'une exigence concernant la posologie pour un principe actif ;  
*the medicinal product has been reformulated to comply with a requirement regarding the dosage of an active ingredient ;*
  - e) le médicament bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché pour un autre dosage, une autre forme pharmaceutique ou une formulation différente ;  
*the medicinal product has a marketing authorisation for another dose, another pharmaceutical form or a different formulation ;*
  - f) autre raison (précisez).  
*other reason (specify).*
- 13 Sans objet signifie que le médicament est fabriqué dans un pays autre que celui qui délivre le certificat et que l'inspection est conduite sous la responsabilité de l'autorité compétente du pays où est fabriqué le médicament.  
*"Not applicable" indicates that the medicinal product is manufactured in a country other than the one which issues the certificate and that the inspection is carried out on the responsibility of the competent authority in the country where the medicinal product is manufactured.*
- 14 Les règles de bonnes pratiques applicables à la fabrication des médicaments et au contrôle de leur qualité mentionnées dans le certificat sont celles qui figurent dans le trente-deuxième rapport du Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques (OMS, Série de Rapports techniques N° 823, 1992). Des recommandations spécifiquement applicables aux produits biologiques ont été formulées par le Comité OMS d'experts de la standardisation biologique et sont publiées dans la Série de Rapports techniques de l'OMS.  
*The rules of Good Practices applicable to the manufacture of medicinal products and to their quality control mentioned in the certificate are those which are provided in the thirty-second report of the WHO Experts Committee on specifications relating to pharmaceutical preparations (WHO, Technical Reports Series, n°823, 1992). Recommendations specifically applicable to biological products have been formulated by the WHO Experts Committee on biological standardization and are published in the WHO Technical Report Series.*
- 15 Ces données présentent une importance particulière lorsque des fournisseurs étrangers ou lorsque plusieurs fabricants participent à la fabrication du produit. En l'occurrence, le demandeur doit fournir à l'autorité certificatrice des informations permettant d'identifier les parties contractuelles responsables de chaque étape de la fabrication de la forme pharmaceutique finie et de définir la nature et l'étendue de tout contrôle exercé sur chacune de ces parties. Toute information complémentaire relative à ces sites de fabrication, qui serait souhaitée par l'autorité certificatrice, devra être fournie par le demandeur.  
*These data have particular importance when foreign suppliers or when several manufacturers are involved in the medicinal product manufacture. In this case, the applicant must provide to the certifying authority information identifying the contractual parties responsible for each step of the manufacture of the finished pharmaceutical form and defining the nature and the extent of all controls applied on each of these parties. All additional information about these manufacture sites, which may be required by the certifying authority, should be provided by the applicant.*

ENGAGEMENT DU PHARMACIEN RESPONSABLE  
ANNEXÉ AU CERTIFICAT DE MÉDICAMENT  
(sur papier à en-tête de l'entreprise demanderesse)

*RESPONSIBLE PHARMACIST'S COMMITMENT  
APPENDIX TO THE MEDICINAL PRODUCT CERTIFICATE  
(using headed notepaper of the applicant)*

Dénomination du médicament :  
*Name of the medicinal product:*

Principe(s) actif(s) (D.C.I.) :  
*Active ingredient(s) (INN):*

Destiné à :  
(Pays sollicitant)  
*Intended for :*  
(Applicant country)

Je soussigné,  
(Prénom, NOM )  
*I, the undersigned,*  
(Forename, SURNAME)

Pharmacien responsable de :  
(nom de l'entreprise demanderesse)  
*Responsible pharmacist for the company :*  
(name of applicant company)

- certifie que les informations mentionnées dans le certificat joint sont exactes et m'engage à demander un nouveau certificat de médicament en cas de modification des données pharmaceutiques, cliniques et des conditions de prescription et de délivrance relatives au médicament bénéficiant de l'AMM en France.

*- certify that the information provided in the attached certificate is accurate and I undertake to apply for a new medicinal product certificate in the event of any changes to pharmaceutical and clinical data and to the conditions of prescription and delivery related to the product having obtained the marketing authorization in France.*

- certifie que les pièces suivantes sont jointes au certificat (\*) :  
*- certify that the following items are attached to the certificate (\*):*

1°) copie de l'autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique exportateur,  
*1°) copy of the authorization of the exporting pharmaceutical site,*

2°) copie du certificat de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et copie de l'autorisation d'ouverture d'établissement du fabricant ou de l'importateur en France responsable de la libération des lots,  
 2°) *copy of the certificate of Good Manufacturing Practice (GMP) and copy of the authorization of the manufacturer or of the importer in France responsible for the batch release,*

3°)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><u>Médicament possédant une AMM</u><br/> <u>Medicinal product with a marketing authorization</u></p> <p><input type="checkbox"/> copie de l'AMM<br/> <i>copy of the marketing authorization</i></p> <p>Je certifie que la copie de l'AMM est complète et m'engage à demander un nouveau certificat de médicament en cas de modification des données pharmaceutiques, cliniques et des conditions de prescription et de délivrance relatives au médicament bénéficiant de l'AMM en France.<br/> <i>I certify that the copy of the marketing authorization is complete and I undertake to apply for a new medicinal product certificate in the event of any changes to pharmaceutical and clinical data and to the conditions of prescription and delivery related to the product having obtained the marketing authorization.</i></p> <p>Et / ou, si le demandeur n'est pas le titulaire de l'AMM :<br/> <i>And/or, if the applicant is not the marketing authorization holder :</i></p> <p><input type="checkbox"/> autorisation du titulaire de l'AMM pour la délivrance du certificat (en double exemplaire)<br/> <i>authorization of the marketing authorization holder for issuing the certificate (in duplicate)</i></p> | <p><u>Médicament ne possédant pas d'AMM</u><br/> <u>Medicinal product without a marketing authorization</u></p> <p><input type="checkbox"/> copie de la déclaration d'exportation prévue à l'article L. 5124-11 du Code de la santé publique<br/> <i>copy of the export statement required by article L.5124-11 of the Public Health Code</i></p> <p>Je m'engage à demander un nouveau certificat de médicament en cas de modification apportée à la déclaration d'exportation.<br/> <i>I undertake to apply for a new medicinal product certificate if a modification is made to the export statement.</i></p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

(\*) La (ou les) case(s) correspondant à la troisième pièce doi(ven)t être cochée(s)

(\*) *the appropriate box(es) must be ticked for the third item*

- certifie, le cas échéant, que la pièce suivante est jointe au présent engagement :

- *certify that, if necessary, the following item is attached to this commitment :*

4°) liste des fabricants (nom, adresse) et certificats équivalents au certificat BPF des sites de fabrication correspondants, si différents fabricants interviennent dans la fabrication du médicament.

4°) *list of the manufacturers (name, address) and certificates equivalent to the GMP certificate for the corresponding manufacture sites, if more than one manufacturer is involved in the manufacturing of the medicinal product.*

Engagement fait en double exemplaire

*Commitment in duplicate*

à

Date..... *Signature (+ stamp)*

Le

Signature (+ tampon)

## Annexe 2 : Check-list ASEAN

### Check-List Qualité :

#### ASEAN Common Technical Requirement for Pharmaceutical Registration : Quality (ASEAN CTR : Quality)

| No      | PARAMETERS                                                            | COMPONENTS                                                                                                                                                                                                                           | REQUIREMENTS |         |     |     |   | Max. Pages                |
|---------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------|-----|-----|---|---------------------------|
|         |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                      | NCE          | BIOTECH | MaV | MiV | G |                           |
| S<br>S1 | <b>DRUG SUBSTANCE</b>                                                 |                                                                                                                                                                                                                                      |              |         |     |     |   | Issue open for discussion |
|         | <b>General Information</b>                                            |                                                                                                                                                                                                                                      |              |         |     |     |   |                           |
|         | <b>1.1 Nomenclature</b>                                               | - Information from the S1                                                                                                                                                                                                            | ✓            | ✓       | ✓   | ✓   | ✓ |                           |
|         | <b>1.2. Structure</b>                                                 | - Structural formula, including relative and absolute stereochemistry, the molecular formula, and the relative molecular mass.                                                                                                       | ✓            |         |     |     | ✓ |                           |
| S2      | <b>1.3. General Properties</b>                                        | - Physico chemical characteristics and other relevant properties including biological activity for biotech.                                                                                                                          | ✓            | ✓       | ✓   | ✓   | ✓ |                           |
|         |                                                                       | - Schematic amino acid sequence indicating glycosylation sites or other post-translational modifications and relative molecular mass as appropriate.                                                                                 |              | ✓       |     |     |   |                           |
|         | <b>2.1. Manufacturer(s)</b>                                           | Name and address of the manufacturer (s).                                                                                                                                                                                            | ✓            | ✓       |     |     | ✓ |                           |
|         | <b>2.2. Description of Manufacturing Process and Process Controls</b> | - The description of the drug substance manufacturing process and process control that represents the applicant's commitment for the manufacture of the drug substances.                                                             | ✓            | ✓       |     |     |   |                           |
|         |                                                                       | - Information on the manufacturing process, which typically starts with a vial(s) of the cell bank, and includes cell culture, harvest(s), purification and modification reaction, filling, storage and shipping conditions.         |              | ✓       |     |     |   |                           |
|         | <b>2.3. Control of Materials</b>                                      | - Starting materials, solvents, reagents, catalysts, and any other materials used in the manufacture of the drugs substance indicating where each material is used in the process. Tests and acceptance criteria of these materials. | ✓            | ✓       |     |     |   |                           |
|         |                                                                       | - Control of source and starting materials of biological origin.                                                                                                                                                                     |              | ✓       |     |     |   |                           |
|         |                                                                       | - Source, history and generation of the cell substrate .                                                                                                                                                                             |              | ✓       |     |     |   |                           |
|         |                                                                       | - Cell banking system, characterisation and testing.                                                                                                                                                                                 |              | ✓       |     |     |   |                           |
|         |                                                                       | - Viral safety evaluation.                                                                                                                                                                                                           |              | ✓       |     |     |   |                           |
|         | <b>2.4. Controls of Critical Steps and Intermediates</b>              | - Critical steps : Tests and acceptance criteria, with justification including experimental data, performed at critical steps of the manufacturing process to ensure that the process is controlled.                                 | ✓            | ✓       |     |     |   |                           |
|         |                                                                       | - Intermediates : Specifications and analytical procedure, if any, for intermediates isolated during the process.                                                                                                                    | ✓            | ✓       |     |     |   |                           |



| No | PARAMETERS                                              | COMPONENTS                                                                                                                                                                                                                                  | REQUIREMENTS |         |     |     |   | Max. Pages |
|----|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------|-----|-----|---|------------|
|    |                                                         |                                                                                                                                                                                                                                             | NCE          | BIOTECH | MdV | MdV | G |            |
| S3 | 2.5. Process Validation and/or Evaluation               | - Stability data supporting storage conditions.                                                                                                                                                                                             |              | ✓       |     |     |   |            |
|    |                                                         | - Process validation and/or evaluation studies for aseptic processing and sterilization.                                                                                                                                                    | ✓            | ✓       |     |     |   |            |
|    |                                                         | - Description and discussion of significant changes made to the manufacturing process and/or manufacturing site of the drug substance used in producing non-clinical, clinical, scale-up, pilot and if available, production scale batches. | ✓            |         |     |     |   |            |
|    | 2.6. Manufacturing Process Development                  | - The development history of the manufacturing process as described in § 2.2.                                                                                                                                                               |              | ✓       |     |     |   |            |
|    |                                                         | - Confirmation of structure based on e.g. synthetic route and spectral analyses.                                                                                                                                                            | ✓            |         |     |     |   |            |
|    |                                                         | Compendial requirements or appropriate information from the manufacturer                                                                                                                                                                    |              |         |     |     | ✓ |            |
|    | 3.1. Elucidation of Structure and other characteristics | - Details on primary, secondary and higher-order structure and information on biological activity, purity and immunochemical properties (where relevant).                                                                                   |              | ✓       |     |     |   |            |
|    |                                                         | - Summary of impurities monitored or tested for during and after manufacture of drug substance                                                                                                                                              | ✓            | ✓       |     |     |   |            |
|    |                                                         | Compendial requirements or appropriate information from the manufacturer                                                                                                                                                                    |              |         |     |     | ✓ |            |
|    | 3.2. Impurities                                         |                                                                                                                                                                                                                                             |              |         |     |     |   |            |
| S4 | Control of Drug Substance                               | - Detailed specification, tests and acceptance criteria.                                                                                                                                                                                    | ✓            | ✓       |     |     |   |            |
|    |                                                         | Compendial specification or appropriate information from the manufacturer                                                                                                                                                                   |              |         |     |     | ✓ |            |
|    |                                                         | - Specify source, including as appropriate species of animal, type of microorganism etc.                                                                                                                                                    |              | ✓       |     |     |   |            |
|    | 4.1. Specification                                      | - The analytical procedures used for testing of drug substance.                                                                                                                                                                             | ✓            | ✓       |     |     |   |            |
|    |                                                         | Compendial methods or appropriate information from the manufacturer                                                                                                                                                                         |              |         | ✓   | ✓   | ✓ |            |
|    | 4.2. Analytical Procedures                              | - Analytical validation information, including experimental data for the analytical procedures used for testing the drug substance                                                                                                          | ✓            | ✓       |     |     |   |            |
|    |                                                         | Non-compendial methods                                                                                                                                                                                                                      |              |         |     |     | ✓ |            |

| No | PARAMETERS                              | COMPONENTS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | REQUIREMENTS |         |     |     |   | Max. Pages |
|----|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------|-----|-----|---|------------|
|    |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | NCE          | BIOTECH | M&V | M&V | G |            |
|    | 4.4. Batch Analyses                     | - Description of batches and results of the analysis to establish the specification.                                                                                                                                                                                                                                                 | ✓            | ✓       |     |     |   |            |
|    | 4.5. Justification of Specification     | - Justification for drug substance specification.                                                                                                                                                                                                                                                                                    | ✓            | ✓       |     |     |   |            |
| S5 | Reference Standards or Materials        | - Information on the reference standards or reference materials used for testing of the drug substance .<br><br>Compendial reference standard.                                                                                                                                                                                       | ✓            | ✓       |     | ✓   | ✓ | ✓          |
| S6 | Container Closure System                | Descriptions of the container closure systems.                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ✓            | ✓       |     |     |   |            |
| S7 | Stability                               | - Stability report.<br><br>- Literature data .                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ✓            | ✓       |     | ✓   | ✓ | ✓          |
| P  | DRUG PRODUCT                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |              |         |     |     |   |            |
| P1 | Description and Composition             | Description<br>- Dosage form and characteristics.<br>- Accompanying reconstitution diluent (s) if any.<br>- Type of container and closure used for the dosage form and reconstitution diluent (s), if applicable.<br><br>Composition<br>Name, quantity stated in metric weight or measures, function and quality standard reference. | ✓            | ✓       | ✓   | ✓   | ✓ |            |
| P2 | Pharmaceutical Development              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |              |         |     |     |   |            |
|    | 2.1. Information on Development Studies | - Data on the development studies conducted to establish that the dosage form, formulation, manufacturing process, container closure system, microbiological attributes and usage instruction are appropriate for the purpose specified in the application.                                                                          | ✓            | ✓       |     |     |   |            |
|    | 2.2. Components of the Drug Product     | - Active ingredient<br>-Justification of the compatibility of the active ingredient with excipients listed in P1<br>-In case of combination products, justification of the compatibility of active ingredients with each other.<br><br>-Literature data.                                                                             | ✓            | ✓       |     | ✓   | ✓ | ✓          |
|    |                                         | - Excipients<br>Justification of the choice of excipients listed in P1, which may influence the drug product performance.                                                                                                                                                                                                            | ✓            | ✓       |     |     |   |            |
|    | 2.3. Finished Product                   | - Formulation Development<br>A brief summary describing the development of the finished product, (taking into consideration the proposed route of administration and usage for NCE and Biotech).                                                                                                                                     | ✓            | ✓       |     |     | ✓ |            |

| No | PARAMETERS                                       | COMPONENTS                                                                                                                                                   | REQUIREMENTS |         |     |     |   | Max. Pages |
|----|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------|-----|-----|---|------------|
|    |                                                  |                                                                                                                                                              | NCE          | BIOTECH | MdV | MdV | G |            |
| P3 | 2.4. Manufacturing Process Development           | - Overages<br>Justification of any overage in the formulation(s) described in P1 .                                                                           | ✓            | ✓       |     |     | ✓ |            |
|    |                                                  | - Physicochemical and Biological Properties<br>Parameters relevant to the performance of the finished product e.g pH, dissolution.                           | ✓            | ✓       |     |     | ✓ |            |
|    |                                                  | - Selection and optimisation of the manufacturing process                                                                                                    | ✓            | ✓       | ✓   | ✓   | ✓ |            |
|    |                                                  | - Differences between the manufacturing process (es) used to produce pivotal clinical batches and the process described in P.3.2, if applicable              | ✓            | ✓       |     |     |   |            |
|    | 2.5. Container Closure System                    | Suitability of the container closure system used for the storage, transportation (shipping) and use of the finished product.                                 | ✓            | ✓       | ✓   | ✓   | ✓ |            |
|    | 2.6. Microbiological Attributes                  | Microbiological attributes of the dosage form, where appropriate                                                                                             | ✓            | ✓       | ✓   | ✓   | ✓ |            |
|    | 2.7. Compatibility                               | Compatibility of the finished product with reconstitution diluent(s) or dosage devices.<br>Literature data                                                   | ✓            | ✓       | ✓   | ✓   | ✓ |            |
|    | Manufacture                                      |                                                                                                                                                              |              |         |     |     |   |            |
|    | 3.1. Batch Formula                               | Name and quantities of all ingredients                                                                                                                       | ✓            | ✓       | ✓   | ✓   | ✓ |            |
|    | 3.2. Manufacturing Process and Process Control   | Detail Description of manufacturing process and process control                                                                                              | ✓            | ✓       | ✓   | ✓   | ✓ |            |
| P4 | 3.3. Control of Critical Steps and Intermediates | Tests and acceptance criteria                                                                                                                                | ✓            | ✓       |     |     | ✓ |            |
|    | 3.4. Process Validation and/or Evaluation        | Description, documentation, and results of the validation and/or evaluation studies for critical steps or critical assays used in the manufacturing process. | ✓            | ✓       |     |     | ✓ |            |
|    | Control of excipients                            |                                                                                                                                                              |              |         |     |     |   |            |
|    | 4.1. Specifications                              | - Specifications for excipients                                                                                                                              | ✓            | ✓       |     |     |   |            |
|    |                                                  | Compendial requirements or appropriate information from the manufacturer                                                                                     |              |         | ✓   | ✓   | ✓ |            |
|    | 4.2. Analytical Procedures                       | - Analytical procedures used for testing excipients where appropriate.                                                                                       | ✓            | ✓       |     |     |   |            |
|    |                                                  | Compendial requirements or appropriate information from the manufacturer                                                                                     |              |         | ✓   | ✓   | ✓ |            |
|    | 4.3. Validation of Analytical Procedures         | - Analytical validation information where appropriate                                                                                                        | ✓            | ✓       |     |     |   |            |
|    |                                                  | Non-compendial method.                                                                                                                                       |              |         | ✓   | ✓   | ✓ |            |

| No | PARAMETERS                               | COMPONENTS                                                                                                                                                                                                                                | REQUIREMENTS |         |    |    |   | Max. Pages |
|----|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------|----|----|---|------------|
|    |                                          |                                                                                                                                                                                                                                           | NCE          | BIOTECH | Mv | Mv | G |            |
| P5 | 4.4. Justification of Specifications     | Justification for the proposed excipient specifications where appropriate                                                                                                                                                                 | ✓            | ✓       |    |    |   |            |
|    | 4.5. Excipient of Human or Animal Origin | - Information regarding sources and/or adventitious agents.                                                                                                                                                                               | ✓            | ✓       |    |    |   |            |
|    |                                          | Compendial requirements or appropriate information from the manufacturer                                                                                                                                                                  |              |         | ✓  | ✓  | ✓ |            |
|    | 4.6. Novel Excipients                    | For excipient(s) used for the first time in a finished product or by a new route of administration, full details of manufacture, characterization and controls, with cross reference to supporting safety data (non-clinical or clinical) | ✓            | ✓       |    |    |   |            |
|    | Control of Finished Product              |                                                                                                                                                                                                                                           |              |         |    |    |   |            |
|    | 5.1. Specification                       | The specification(s) for the finished product.                                                                                                                                                                                            | ✓            | ✓       | ✓  | ✓  | ✓ |            |
|    | 5.2. Analytical Procedures               | Analytical procedures used for testing the finished product                                                                                                                                                                               | ✓            | ✓       | ✓  | ✓  | ✓ |            |
|    | 5.3. Validation of Analytical Procedures | - Information including experimental data, for the analytical procedure used for testing the finished product                                                                                                                             | ✓            | ✓       |    |    |   |            |
|    |                                          | Non-compendial method                                                                                                                                                                                                                     | ✓            | ✓       | ✓  | ✓  | ✓ |            |
|    |                                          | Verification of compendial method applicability - precision & accuracy                                                                                                                                                                    |              |         | ✓  | ✓  | ✓ |            |
|    | 5.4. Batch Analyses                      | Description and test results of all relevant batches.                                                                                                                                                                                     | ✓            | ✓       | ✓  | ✓  | ✓ |            |
|    | 5.5. Characterization of Impurities      | - Information on the characterization of impurities                                                                                                                                                                                       | ✓            | ✓       |    |    |   |            |
| P6 |                                          | Compendial requirements or appropriate information from the manufacturer                                                                                                                                                                  |              |         | ✓  | ✓  | ✓ |            |
|    | 5.6. Justification of Specification(s)   | - Justification of the proposed finished product specification(s).                                                                                                                                                                        | ✓            | ✓       |    |    |   |            |
|    |                                          | Compendial requirements or appropriate information from the manufacturer                                                                                                                                                                  |              |         | ✓  | ✓  | ✓ |            |
|    | Reference Standards or Materials         | Information on the reference standards or reference materials used for testing of the finished product.                                                                                                                                   | ✓            | ✓       |    |    |   |            |
|    |                                          | Compendial requirements or appropriate information from the manufacturer                                                                                                                                                                  |              |         | ✓  | ✓  | ✓ |            |

| No | PARAMETERS                                         | COMPONENTS                                                                                                                                                                                                                                                          | REQUIREMENTS |         |     |     |   | Max. Pages |
|----|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------|-----|-----|---|------------|
|    |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                     | NCE          | BIOTECH | MAV | MBV | G |            |
| P7 | Container Closure System                           | Specification and control of primary and secondary packaging material, type of packaging and the package size, details of packaging inclusion (e.g. desiccant, etc)                                                                                                 | ✓            | ✓       | ✓   | ✓   | ✓ |            |
| P8 | Stability                                          | Stability report : data demonstrating that product is stable through its proposed shelf life.<br>Commitment on post approval stability monitoring                                                                                                                   | ✓            | ✓       | ✓   | ✓   | ✓ |            |
| P9 | Product Interchangeability<br>Equivalence evidence | <ul style="list-style-type: none"> <li>- In Vitro<br/>Comparative dissolution study as required</li> <li>- In Vivo<br/>Bioequivalence study as required</li> </ul> <p>Reference :<br/>WHO, Regulatory Support Series No 5 , "Bioequivalence Studies in Humans."</p> |              |         | ✓   |     | ✓ |            |
|    |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                     |              |         | ✓   |     | ✓ |            |

Check-List Sécurité :

### ACTD Check List for Product Classification

(ASEAN Common Technical Dossier on Nonclinical Data for Pharmaceutical Registration)

| Part III: Document                                            | NCE | BIOTECH | MaV |     |     | MiV | GP |
|---------------------------------------------------------------|-----|---------|-----|-----|-----|-----|----|
|                                                               |     |         | RT  | S/P | IND |     |    |
| <b>Section A. Table of Content</b>                            | ✓   | ✓       | ✓   | ✓   | ✓   |     |    |
| <b>Section B. Nonclinical Overview</b>                        | ✓   | ✓       |     |     |     |     |    |
| 1. General Aspect                                             | ✓   | ✓       |     |     |     |     |    |
| 2. Content and structural format                              | ✓   | ✓       |     |     |     |     |    |
| <b>Section C. Nonclinical Summary (Written and Tabulated)</b> | ✓   | ✓       |     |     |     |     |    |
| <b>1. Nonclinical Written Summaries</b>                       |     |         |     |     |     |     |    |
| <b>1.1 Pharmacology</b>                                       |     |         |     |     |     |     |    |
| 1.1.1 Primary Pharmacodynamics                                | ✓   | ✓       |     |     |     |     |    |
| 1.1.2 Secondary Pharmacodynamics                              | ✓   | ✓       |     |     |     |     |    |
| 1.1.3 Safety Pharmacology                                     | ✓   | ✓       |     |     |     |     |    |
| 1.1.4 Pharmacodynamics Drug Interactions                      | ✓   | ✓       |     |     |     |     |    |
| <b>1.2 Pharmacokinetics</b>                                   |     |         |     |     |     |     |    |
| 1.2.1 Absorption                                              | ✓   | ❖       | ❖   | ❖   |     |     |    |
| 1.2.2 Distribution                                            | ✓   | ❖       | ❖   | ❖   |     |     |    |
| 1.2.3 Metabolism                                              | ✓   | ❖       | ❖   | ❖   |     |     |    |
| 1.2.4 Excretion                                               | ✓   | ❖       | ❖   | ❖   |     |     |    |
| 1.2.5 Pharmacokinetics Drug Interaction (non-clinical)        | ✓   |         |     |     |     |     |    |
| 1.2.6 Other Pharmacokinetics Studies                          | ✓   |         | ❖   |     |     |     |    |

| Part III: Document                                        | NCE | BIOTECH | MaV |     |     | MiV | GP |
|-----------------------------------------------------------|-----|---------|-----|-----|-----|-----|----|
|                                                           |     |         | RT  | S/P | IND |     |    |
| <b>1.3 Toxicology</b>                                     |     |         |     |     |     |     |    |
| 1.3.1 Single dose toxicity                                | ✓   | ✓       |     |     |     |     |    |
| 1.3.2 Repeat dose toxicity                                | ✓   | ✓       |     |     |     |     |    |
| 1.3.3 Genotoxicity                                        | ✓   |         |     |     |     |     |    |
| 1.3.4 Carcinogenicity                                     | ✓   | ◆       |     |     |     |     |    |
| 1.3.5 Reproductive and developmental toxicity             | ✓   | ✓       |     |     |     |     |    |
| 1.3.5.1 Fertility and early embryonic development         | ✓   | ✓       |     |     |     |     |    |
| 1.3.5.2 Embryo-fetal development                          | ✓   | ✓       |     |     |     |     |    |
| 1.3.5.3 Prenatal and postnatal development                | ✓   | ✓       |     |     |     |     |    |
| 1.3.6 Local tolerance                                     | ✧   | ✧       | ✧   | ✧   | ✧   |     |    |
| 1.3.7 Other toxicity studies, if available                | ✧   | ✧       | ✧   | ✧   | ✧   |     |    |
| <b>2. Nonclinical Tabulated Summaries</b>                 | ✓   | ✓       | ✧   | ✧   | ✧   |     |    |
| <b>Section D. Nonclinical Study Report (As requested)</b> |     |         |     |     |     |     |    |
| <b>1. Table of Content</b>                                | ✓   | ✓       |     |     |     |     |    |
| <b>2. Pharmacology</b>                                    |     |         |     |     |     |     |    |
| 2.1 Primary Pharmacodynamics                              | ✓   | ✓       |     |     |     |     |    |
| 2.2 Secondary Pharmacodynamics                            | ✓   | ✓       |     |     |     |     |    |
| 2.3 Safety Pharmacology                                   | ✓   | ✓       |     |     |     |     |    |
| 2.4 Pharmacodynamics Drug Interactions                    | ✓   | ✓       |     |     |     |     |    |

| Part III: Document                                                      | NCE | BIOTECH | MaV |     |     | MiV | GP |
|-------------------------------------------------------------------------|-----|---------|-----|-----|-----|-----|----|
|                                                                         |     |         | RT  | S/P | IND |     |    |
| <b>3. Pharmacokinetics</b>                                              |     |         |     |     |     |     |    |
| 3.1 Analytical Methods and Validation Reports                           | ✓   | ❖       |     |     |     |     |    |
| 3.2 Absorption                                                          | ✓   | ❖       | ❖   | ❖   |     |     |    |
| 3.3 Distribution                                                        | ✓   | ❖       | ❖   | ❖   |     |     |    |
| 3.4 Metabolism                                                          | ✓   | ❖       | ❖   | ❖   |     |     |    |
| 3.5 Excretion                                                           | ✓   | ❖       | ❖   | ❖   |     |     |    |
| 3.6 Pharmacokinetics Drug Interaction (non-clinical)                    | ✓   | ❖       |     |     |     |     |    |
| 3.7 Other Pharmacokinetics studies                                      | ✓   | ❖       | ❖   |     |     |     |    |
| <b>4. Toxicology</b>                                                    |     |         |     |     |     |     |    |
| 4.1 Single dose toxicity                                                | ✓   | ✓       |     |     |     |     |    |
| 4.2 Repeat dose toxicity                                                | ✓   | ✓       |     |     |     |     |    |
| 4.3 Genotoxicity                                                        | ✓   |         |     |     |     |     |    |
| 4.3.1 In vitro                                                          | ✓   |         |     |     |     |     |    |
| 4.3.2 In vivo                                                           | ✓   |         |     |     |     |     |    |
| 4.4 Carcinogenicity                                                     | ✓   | ◆       |     |     |     |     |    |
| 4.4.1 Long term studies                                                 | ✓   | ◆       |     |     |     |     |    |
| 4.4.2 Short or medium term studies                                      | ✓   | ◆       |     |     |     |     |    |
| 4.4.3 Other studies                                                     | ✓   | ◆       |     |     |     |     |    |
| 4.5 Reproductive and developmental toxicity                             | ✓   | ✓       |     |     |     |     |    |
| 4.5.1 Fertility and early embryonic development                         | ✓   | ✓       |     |     |     |     |    |
| 4.5.2 Embryo-fetal development                                          | ✓   | ✓       |     |     |     |     |    |
| 4.5.3 Prenatal and postnatal development                                | ✓   | ✓       |     |     |     |     |    |
| 4.5.4 Studies in which the offspring are dosed and/or further evaluated | ✓   | ✓       |     |     |     |     |    |



| Part III: Document                                  | NCE | BIOTECH | MaV |     |     | MiV | GP |
|-----------------------------------------------------|-----|---------|-----|-----|-----|-----|----|
|                                                     |     |         | RT  | S/P | IND |     |    |
| 4.6 Local tolerance                                 | ❖   | ❖       | ❖   | ❖   | ❖   |     |    |
| 4.7 Other toxicity studies, if available            | ❖   | ❖       | ❖   | ❖   | ❖   |     |    |
| 4.7.1 Antigenicity                                  |     |         |     |     |     |     |    |
| 4.7.2 Immunotoxicity                                |     |         |     |     |     |     |    |
| 4.7.3 Dependence                                    |     |         |     |     |     |     |    |
| 4.7.4 Metabolites                                   |     |         |     |     |     |     |    |
| 4.7.5 Impurities                                    |     |         |     |     |     |     |    |
| 4.7.6 Other                                         |     |         |     |     |     |     |    |
| <b>Section E. List of Key Literature References</b> | ✓   | ✓       | ❖   | ❖   | ❖   |     |    |
|                                                     |     |         |     |     |     |     |    |

- <sup>1)</sup> NCE - New chemical entity
- Biotech - Biotechnology-derived product
- MaV - Major variation (Pharmaceutical product that have undergone variation affecting one or more of the following : the route of administration, strength and posology, indications. The submission of additional data is required and necessary to establish the quality, safety and efficacy of the new formulation resulting from the variation)
- RT - Route of administration
- S / P - Strength and Posology
- IND - Indication
- MiV - Minor Variation (Pharmaceutical product that have undergone variation affecting one or more of the following : route of administration, strength and posology, indications or active ingredient/s. The submission of additional data is required and necessary to establish the quality of the new formulation resulting from the variation)
- GP - Generic product
- ❖ - Where applicable, i.e. change of route of administration due to change in formulation
- ♦ - Generally inappropriate for biotechnology-derived products, however, product-specific assessment of carcinogenic potential may be needed depending upon duration of clinical dosing, patient population and /or biological activity of the product (eg. Growth factors, immunosuppressive agents, etc.

Check-List Efficacité :

**ACTD Clinical Check List for Product Classification**  
**(ASEAN Common Technical Dossier for Pharmaceutical Registration)**

| Part IV : Clinical Document                                                                                                                                                                                                                                                   | NCE | BIOTECH | MaV |      |     | MiV | GP |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|-----|------|-----|-----|----|
|                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |         | RT  | ST/P | IND |     |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |         |     |      |     |     |    |
| <b>Section A. Table of Contents</b>                                                                                                                                                                                                                                           | ✓   | ✓       | ✓   | ✓    | ✓   | -   | -  |
| <b>Section B. Clinical Overview</b><br><br>1. Product Development Rationale<br>2. Overview of Biopharmaceutics<br>3. Overview of Clinical Pharmacology<br>4. Overview of Efficacy<br>5. Overview of Safety<br>6. Benefits and Risks Conclusions                               | ✓   | ✓       | ✓   | ✓    | ✓   | -   | -  |
| <b>Section C. Clinical Summary</b><br><br><b>1. Summary of Biopharmaceutic Studies and Associated Analytical Method</b><br>1.1 Background and Overview<br>1.2 Summary of Results of Individual Studies<br>1.3 Comparison and Analyses of Results Across Studies<br>Appendix 1 | ✓   | ✓       | ✓   | ✓    | ✓   | -   | -  |

| Part IV : Clinical Document                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | NCE | BIOTECH | MaV |      |     | MiV | GP |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|-----|------|-----|-----|----|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |         | RT  | ST/P | IND |     |    |
| <b>Section C. Clinical Summary (Cont.)</b><br><br><b>2. Summary of Clinical Pharmacology Studies</b><br>2.1 Background and Overview<br>2.2 Summary of Results of Individual Studies<br>2.3 Comparison and Analyses of Results Across Studies<br>2.4 Special Studies<br>Appendix 2<br><br><b>3. Summary of Clinical Efficacy</b><br>3.1 Background and Overview of Clinical Efficacy<br>3.2 Summary of Results of Individual Studies<br>3.3 Comparison and Analyses of Results Across Studies<br>3.4 Analysis of Clinical Information Relevant to Dosing Recommendations<br>3.5 Persistence of Efficacy and/or Tolerance Effects<br>Appendix 3 |     |         |     |      |     |     |    |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                |            |             |            |            |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|------------|-------------|------------|------------|-----------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                |            |             |            |            |           |
| <b>Part IV : Clinical Document</b>                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>NCE</b> | <b>BIOTECH</b> | <b>MaV</b> |             |            | <b>MiV</b> | <b>GP</b> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                | <b>RT</b>  | <b>ST/P</b> | <b>IND</b> |            |           |
| <b>Section C. Clinical Summary (Cont.)</b>                                                                                                                                                                                                                                                               |            |                |            |             |            |            |           |
| <b>4. Summary of Clinical Safety</b><br>4.1 Exposure to the Drug<br>4.2 Adverse Events<br>4.3 Clinical Laboratory Evaluations<br>4.4 Vital Signs, Physical Findings, and Other<br>Observations Related to Safety<br>4.5 Safety in Special Groups and Situations<br>4.6 Post-marketing Data<br>Appendix 4 |            |                |            |             |            |            |           |
| <b>5. Synopses of Individual Studies</b>                                                                                                                                                                                                                                                                 |            |                |            |             |            |            |           |

|                                                           |   |   |   |   |   |   |   |
|-----------------------------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|
| <b>Section D. Tabular Listing of All Clinical Studies</b> | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | - | - |
|-----------------------------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|

| Part IV: Clinical Document                                                                                                                                                                                                                                                                                   | NCE | BIOTECH | MaV |      |     | MiV | GP |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|-----|------|-----|-----|----|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |         | RT  | ST/P | IND |     |    |
| <b>Section E. Clinical Study Reports (if applicable)</b><br><b>1. Reports of Biopharmaceutic Studies</b><br>1.1 BA Study Reports<br>1.2 Comparative BA or BE Study Reports<br>1.3 <i>In vitro-In vivo</i> Correlation Study Reports<br>1.4 Reports of Bioanalytical and Analytical Methods for Human Studies | ✓   | ✓       | ✓   | ✓    | ✓   | -   | -  |

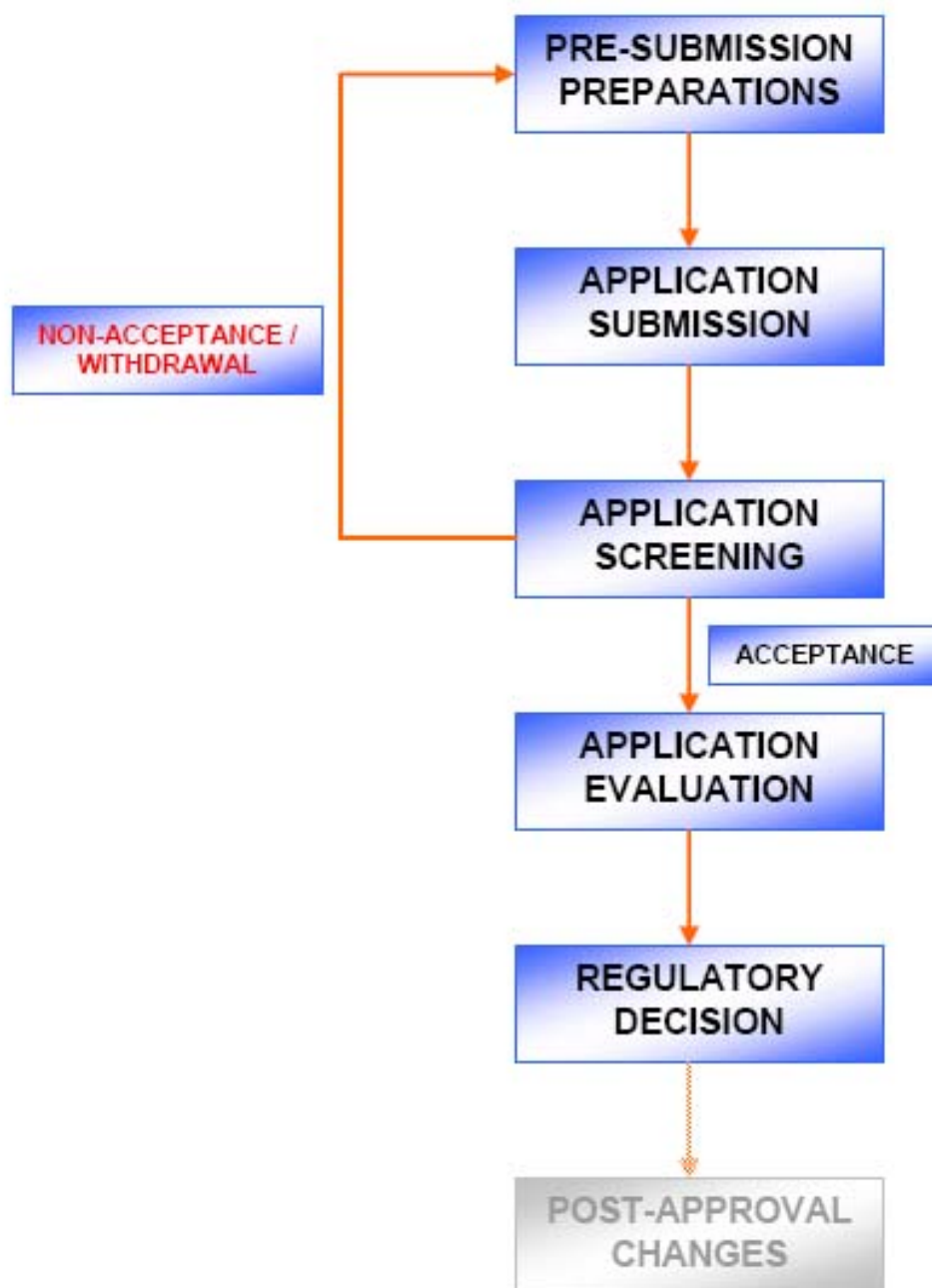
|                                                                                                                                                                                                                                                                                  |            |                |            |             |            |            |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|------------|-------------|------------|------------|-----------|
| <b>2. Reports of Studies Pertinent to Pharmacokinetics using Human Biomaterials</b><br>2.1 Plasma Protein Binding Study Reports<br>2.2 Reports of Hepatic Metabolism and Drug Interaction Studies<br>2.3 Reports of Studies Using Other Human Biomaterials                       |            |                |            |             |            |            |           |
| <b>Part IV : Clinical Document</b>                                                                                                                                                                                                                                               | <b>NCE</b> | <b>BIOTECH</b> | <b>MaV</b> |             |            | <b>MiV</b> | <b>GP</b> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                  |            |                | <b>RT</b>  | <b>ST/P</b> | <b>IND</b> |            |           |
| <b>Section E. Clinical Study Reports (if applicable)</b><br><b>3. Reports of Human Pharmacokinetic (PK) Studies</b><br>3.1 Healthy Subject PK and Initial Tolerability Study Reports<br>3.2 Patient PK and Initial Tolerability Study Reports<br>3.3 Population PK Study Reports |            |                |            |             |            |            |           |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |            |                |            |             |            |            |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|------------|-------------|------------|------------|-----------|
| <b>4. Reports of Human Pharmacodynamic (PD) Studies</b><br>4.1 Healthy Subject PD and PK/PD Study Reports<br>4.2 Patient PD and PK/PD Study Reports                                                                                                                                                                                                                                           |            |                |            |             |            |            |           |
| <b>Part IV : Clinical Document</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>NCE</b> | <b>BIOTECH</b> | <b>MaV</b> |             |            | <b>MiV</b> | <b>GP</b> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |            |                | <b>RT</b>  | <b>ST/P</b> | <b>IND</b> |            |           |
| <b>Section E. Clinical Study Reports (if applicable)</b><br><b>5. Reports of Efficacy and Safety Studies</b><br>5.1 Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication<br>5.2 Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies<br>5.3 Reports of Analyses of Data from More Than One Study, Including Any Formal Integrated Analyses, Meta-analyses, and Bridging |            |                |            |             |            |            |           |

|                                                            |   |   |   |   |   |   |   |
|------------------------------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|
| Analyses                                                   |   |   |   |   |   |   |   |
| 5.4 Other Clinical Study Reports                           |   |   |   |   |   |   |   |
| <b>6. Reports of Post-Marketing Experience</b>             |   |   |   |   |   |   |   |
| <b>7. Case Report Forms and Individual Patient Listing</b> |   |   |   |   |   |   |   |
| <b>Section F. List of Key Literature References</b>        | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ■ | ■ |



**Annexe 3 : Schéma de la procédure d'enregistrement à Singapour**



## Annexe 4 : Exemple de questions posées par l'HSA lors d'une demande d'AMM à Singapour

**Health Sciences Authority**  
11 Biopolis Way #11-03 Helios  
Singapore 138667  
Tel: 65 6866 3400 Fax: 65 6478 9027  
Website: www.hsa.gov.sg



DFax (PBB): 65 6478 9032

TPD (PBB): **0800170A**  
Fax: 6268 0768 Tel: 64717115



17 July 2009

I  
Diethelm Singapore Pte Ltd  
34 Boon Leat Terrace  
Singapore 119866

Dear Ms

Please refer to your new generic drug application received on 31 December 2008 for the above products. The pre-evaluation screening of the responses dated 9 July 2009 has been completed. The following issues have not yet been addressed:

| No | Section                  | Details                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | Proof of Approval, 1.8   | We have received the Proof of Approval package issued by AFSSAPS in hard copy in both French and English. However, the package is neither an original <u>or</u> certified true copy. Thus, an original or certified true copy of the Market Authorisation from AFSSAPS is required.                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 2  | DMF Holders              | Please be informed that queries have been sent to both DMF Holders. The deadline for <i>Cambrex</i> is 7 August 2009. The deadline for <i>Mithran</i> is 14 August 2009.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 3  | Process Validation, P3.5 | The commitment to provide process validation on three consecutive production-sized batches prior to marketing has been noted. However, in support of this commitment, the process validation protocol for the three batches is required.<br><br>Furthermore, the validation protocol and results for the terminal sterilization process on three consecutive production-sized batches was not submitted in the response. If data on production-sized batches is not available, validation using pilot-scale batches is acceptable with commitment as above. |
| 4  | Stability, P8            | With respect to stability batches 4201392, 4201614 & 4201615, please address the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ The batch size for each of the batches; and,</li> <li>▪ Testing of the Related Substances was not performed as per the protocol. 'ND' (i.e. Not Done) was stated in the stability data tables when the protocol indicated that the test would be performed.</li> </ul> Also, the issue of submitted stability data for three batches of <i>each</i>                                                                    |

1/2

**Health Sciences Authority**  
11 Biopolis Way #11-03 Helios  
Singapore 138667  
Tel: 65 6866 3400 Fax: 65 6478 9027  
Website: www.hsa.gov.sg



|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | presentation has not been adequately addressed. The stability batches that were sterilized by filtration (i.e. 444247B, 455324B, 455326B) do not support the registration application simply because the dossier does not mention nor describe this process. Hence, any data based on these batches will not be evaluated in support of the GDA. |
|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Please provide all necessary information and documents in soft copy **by 14 August 2009**. These information/documents are necessary prior to further processing of your application. To avoid unnecessary delays in the processing of your application, please submit all necessary information/documents by the stipulated date if you wish to pursue this application.

Please contact the undersigned at Tel: 6866 3551 or E-mail: david\_woo@hsa.gov.sg should you need further clarification.

Yours sincerely,

David Woo  
Senior Regulatory Specialist  
Pharmaceuticals & Biologics Branch  
Therapeutic Products Division  
Health Products Regulation Group

## **Annexe 5 : Exemple de questions posées par la DCA lors d'une demande d'AMM en Malaisie**

### **1) STATUS OF REGISTRATION IN OTHER FOREIGN COUNTRIES 'E12'**

#### **Concerns:**

The DCA wants as a reference study, the list of ALL the other countries where the product has been successfully registered.

#### **Actions:**

-- to list down the name of ALL the other countries where this product has been successfully registered below.

| No. | Country | Registration Nos. | Date Registered |
|-----|---------|-------------------|-----------------|
|     |         |                   |                 |
|     |         |                   |                 |
|     |         |                   |                 |
|     |         |                   |                 |
|     |         |                   |                 |
|     |         |                   |                 |
|     |         |                   |                 |

**\*\*Please feel free to insert more lines if need to.**

---

### **2) CONTROL OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES 'P3.3'**

Please refer to file **32p3 (Page 22-31)** of your diskette under the heading 'Control of Critical Steps and Intermediates'.

#### **Concerns:**

The DCA requires a proper and concise summary of the IPQC tests that was carried out. This summary is to enable them to eyeball whether all the critical steps are well covered before they go into the details of it in the main report itself.

#### **Actions:**

-- to do a summary and tabulation of tests done - in a table format to cover all aspects of the IPQC such as:

- (i) Test performed,
- (ii) Stages at which test are done,
- (iii) Frequency of sampling,
- (iv) Quantity or volume of samples taken each time for the tests,
- (v) Acceptance criteria &
- (vi) Results

These summary will be the front page of the new report which need to be re-submitted.

---

### **3) CONTROL OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS (API) AND EXCIPIENTS 'P4.5'**

NEED TO DECLARE IF THE API AND EXIPIENTS USED IN PRODUCTION DERIVES FROM ANIMAL ORIGIN. IF 'YES' AGUETTANT TO REVEAL ITS SOURCE AND DISPLAY IT ON THE LABEL.

**4) BATCH ANALYSIS (COA for Finished Product)'P5.4'**

Ref: COA's submitted from Batch No. 4202224 & 4202212.

**Concerns:**

There is no indication of the batch size in the COA's that was submitted. Hence, the DCA will not be able to verify whether are these from the actual batch runs (B/N: 4202224 & 4202212) or just trial batches.

**Actions:**

TO PROVIDE A SIGNED DECLARATION/CONFIRMATION LETTER ON THE BATCH SIZE OF BATCH NO: 4202224 & 4202212 AND THAT THEY ARE THE ACTUAL RUNS FOR THE COMMERCIAL MARKET.

---

**5) STABILITY DATA 'P8'**

Please refer to file **32p8 (Page 141-144)** of your diskette under the heading 'STABILITY'.

**Concerns:**

Dossier only describes about the stability studies/data that are conducted on the finished products. The DCA would also want to see the stability data/studies that are conducted **AFTER DILUTION**.

**Actions:**

TO PROVIDE A MORE COMPREHENSIVE REPORT TO COVER STABILITY STUDIES/DATA ON FINISHED PRODUCT **AND** AFTER DILUTION AS WELL.

## Annexe 6 : Projet de guideline ASEAN sur les variations

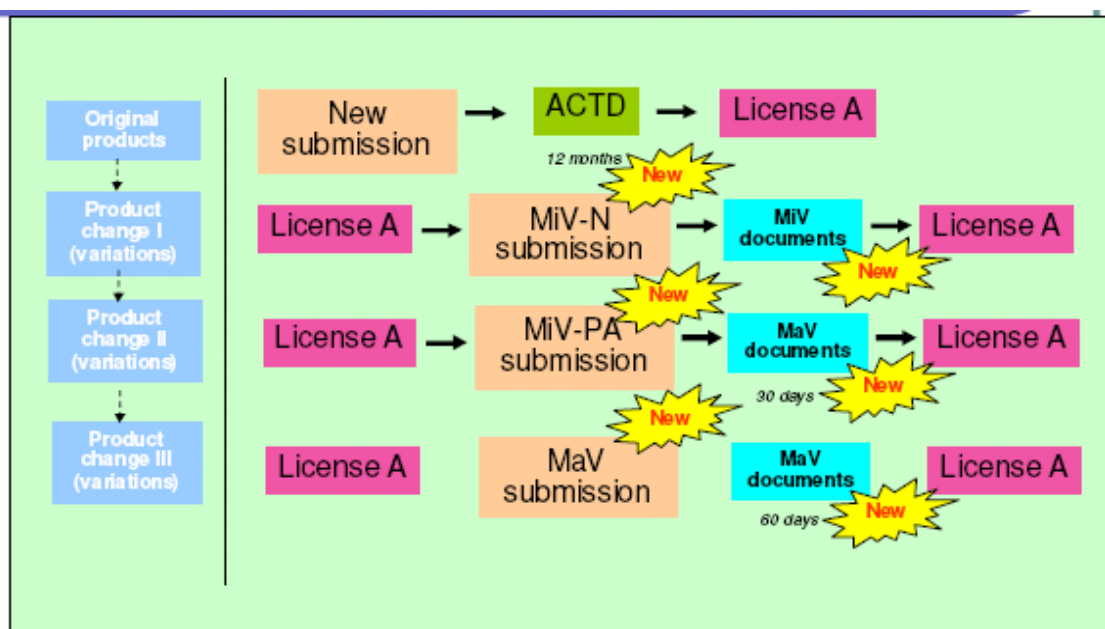
### Proposed ASEAN Variation Guideline (AVG)

#### ● Variation Guideline

- Endorse the formation of a TWG for Variation led by Malaysia and Singapore
- Agreed to develop ASEAN Variation Guidelines to support the implementation of the ACTD
- The new proposal also introduce MiV-N (notification – do & tell)

| Type of variation                                     | Minor variation (Notification) MiV-N                                                                      | Minor variation (Prior approval) MiV-PA                                                                           | Major variation MaV                                      |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Procedure                                             | Notification                                                                                              | Prior approval                                                                                                    | Prior approval                                           |
| Timeline                                              | 30 working days following acknowledgement of notification                                                 | 30 working days following acknowledgement of application and another 30 working days following the correspondence | 90 working days following acknowledgement of application |
| Grace period for the implementation of the variations | "Do & Tell" within 30 days from the implementation of the variation by the marketing authorisation holder | Within 30 days after the marketing authorisation holder has been informed of the approved variations.             |                                                          |

Asia Pacific Regional Regulatory Trends and Developments: ASEAN Harmonization © copyright by Noppadon Adjimatera  
(WSMI Asia-Pacific Meeting – Nov 7, 2010, Chinese Taipei)



Asia Pacific Regional Regulatory Trends and Developments: ASEAN Harmonization © copyright by Noppadon Adjimatera  
(WSMI Asia-Pacific Meeting – Nov 7, 2010, Chinese Taipei)

12

## **Annexe 7 : Guideline sur les variations mineures à Singapour – Changement de site de fabrication**

### **B4 Change or Inclusion of Manufacturing Site(s) of Drug Product**

#### *Supporting Documents*

- 1) Proof that the proposed site is appropriately authorised for the pharmaceutical form concerned: a GMP certificate;
- 2) Official letter authorising the proposed site to manufacture the product;
- 3) Product formula;
- 4) Specification of drug substance;
- 5) Release and shelf life specifications of drug product;
- 6) Batch numbering system;
- 7) Appropriate stability data of at least 6 months on 2 batches (pilot/production) with undertaking to conduct on-going stability study and report if any results fall outside shelf life specification (with proposed action);
- 8) Batch analysis data on a minimum two production batches (or one production batch and two pilot batches) simulating the production process and comparative data on the last 3 batches from the current site; batch analysis data on the next 2 full production batches should be available upon request or reported if outside release and shelf life specifications (with proposed action);
- 9) For sterile or parenteral products, validation data of the manufacturing process and sterilization process at the proposed site for products should be provided.
- 10) Official letter declaring that the formulation, drug substance source & specification, manufacturing process, analytical test methods, release and shelf life specifications have not changed.



## **Annexe 8 : Guideline sur les variations en Malaisie – Changement de site de Fabrication**

### **Appendix 5: Supporting Documentation required for Change in Manufacturing Site Application**

| <b>No</b> | <b>Document to be submitted</b>                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Type II</b> | <b>Type III</b> | <b>Type IV</b> | <b>Type V</b> |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------|----------------|---------------|
| 1.        | Letter of authorization/appointment from the manufacturer/product owner                                                                                                                                                                                                                                  | √              | √               | √              | √             |
| 2.        | Letter from the manufacturer/product owner to clarify/explain the need to change site of manufacture                                                                                                                                                                                                     | √              | √               | √              | √             |
| 3.        | Written declaration from the manufacturer to certify that the manufacturing process, and the release and expiry (check) specifications of the product as the same as already approved<br>OR<br>If there are minor changes, to declare the 'minor changes' & justify the need for such changes.           | √              | √               | √              | √             |
| 4.        | 'Release' and 'end-of-life' specifications as approved by the DCA                                                                                                                                                                                                                                        | √              | √               | √              | √             |
| 5.        | Original copy of the Certificate of Free Sale and Good Manufacturing Practice/ Certificate of Pharmaceutical Product from the source country of the new manufacturing site in the case of an imported product or confirmation of GMP status (according to Guideline) for a locally manufactured product. | √              | √               | √              | √             |
| 6.        | Original copy of Certificate of Analysis for 1 batch of product from the new manufacturing site                                                                                                                                                                                                          | √              | √               | √              |               |
| 7.        | "Accelerated" stability data for at least 3 months for 1 batch of product manufactured at the new site. (3 months at 45-50°C and RH 75%, 6 months at 40°C and RH 75%)                                                                                                                                    | √              | √               | √              |               |
| 8.        | Amended immediate label, outer label and package insert for the product from the new site                                                                                                                                                                                                                | √              | √               | √              | √             |
| 9.        | Process Validation Report for the new site for 3 batches ( pilot or commercial scale)<br>OR                                                                                                                                                                                                              |                | √               | √              |               |
|           | Process Validation Report for the pilot scale together with a confirmation from the manufacturer that complete process validation will be carried out on 3 following consecutive batches<br>OR<br>Retrospective Validation Report (Refer Guideline)                                                      |                |                 |                |               |
| 10.       | Commitment to submit long term stability data                                                                                                                                                                                                                                                            | √              | √               | √              |               |
| 11.       | Commitment to submit stability data, certificate of analysis and sample for laboratory testing within 6 months of approval of site change                                                                                                                                                                |                |                 |                | √             |
| 12.       | A written plan for assessing the effect of the change of site on the quality of the product with the objective of demonstrating that the pre- and post-change products are equivalent.                                                                                                                   | √              |                 | √              |               |
| 13.       | Report of bioavailability and bioequivalence studies for generic products and dissolution profile for innovator products (refer to ASEAN Guidelines and list of products requiring BA and BE study)                                                                                                      | √              | √               | √              | √             |



## Annexe 9 : Guideline sur les variations européennes – Variation type IIB.1.a.1

| B.I.a.1. Changement du fabricant d'une matière première, d'un réactif ou d'un produit intermédiaire utilisé(e) dans le procédé de fabrication d'une substance active ou changement du fabricant de la substance active (y compris, le cas échéant, les sites de contrôle de qualité), en l'absence de certificat de conformité à la pharmacopée européenne dans le dossier approuvé   | Conditions à remplir | Documents à fournir | Type de procédure |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------|-------------------|
| a) Le fabricant proposé fait partie du même groupe pharmaceutique que le fabricant actuel approuvé                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1, 2, 3              | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 | IA <sub>IN</sub>  |
| b) Introduction d'un nouveau fabricant de la substance active sur la base d'un DPSA                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                      |                     | II                |
| c) Le fabricant proposé applique un procédé de synthèse ou des conditions de fabrication substantiellement différents, susceptibles de modifier des caractéristiques qualitatives importantes de la substance active, comme le profil d'impuretés qualitatif et/ou quantitatif exigeant une qualification ou des propriétés physico-chimiques ayant un impact sur la biodisponibilité |                      |                     | II                |
| d) Nouveau fabricant de matières pour lequel une évaluation de la sécurité virale et/ou du risque d'EST est requise                                                                                                                                                                                                                                                                   |                      |                     | II                |
| e) Le changement concerne une substance active biologique ou une matière première, un réactif ou un produit intermédiaire utilisé dans la fabrication d'un produit biologique/immunologique                                                                                                                                                                                           |                      |                     | II                |
| f) Changements dans les modalités des essais de contrôle de qualité pour le remplacement de la substance active ou ajout d'un site d'essai ou de contrôle des lots                                                                                                                                                                                                                    | 2, 4                 | 1, 5                | IA                |

### Conditions

1. Pour les matières premières et les réactifs, les spécifications (y compris les contrôles de procédés, les méthodes d'analyse de toutes les matières) sont les mêmes que pour ceux déjà approuvés. Pour les produits intermédiaires et les substances actives, les spécifications (y compris les contrôles de procédés, les méthodes d'analyse de toutes les matières), les méthodes de préparation (y compris la taille des lots) et le procédé de synthèse détaillé sont les mêmes que pour ceux déjà approuvés.
2. La substance active n'est pas une substance biologique/immunologique ou stérile.
3. Lorsque des matières d'origine humaine ou animale sont utilisées dans le procédé, le fabricant ne recourt pas à un nouveau fournisseur nécessitant une évaluation de la sécurité virale ou de la conformité à l'actuelle *Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire*.
4. Le transfert de méthode de l'ancien au nouveau site a été effectué avec succès.

### Documents à fournir

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DCT ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), le cas échéant.
2. Une déclaration du titulaire de l'AMM ou du titulaire du DPSA, suivant le cas, selon laquelle le procédé de synthèse (ou, dans le cas de produits à base de plantes, s'il y a lieu, la méthode de préparation, l'origine géographique, la production de médicaments à base de plantes et le procédé de fabrication), les procédures de contrôle de qualité et les spécifications de la substance active et de la matière première, du réactif et du produit intermédiaire dans le procédé de fabrication de la substance active (le cas échéant) sont les mêmes que ceux déjà approuvés.
3. Soit un certificat EST de conformité à la pharmacopée européenne pour toute nouvelle source de matière ou, le cas échéant, des preuves que la source spécifique de la matière à risque du point de vue de l'EST a été évaluée précédemment par l'autorité compétente et satisfait à l'actuelle *Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire*. Les informations comprennent les éléments suivants: le nom du fabricant, l'espèce et le tissu dont la matière est dérivée, le pays d'origine des animaux sources, l'utilisation et l'acceptation précédente. Pour la procédure centralisée, ces informations doivent être incluses dans un tableau EST A (et B, si nécessaire) mis à jour.
4. Les données d'analyse des lots (sous forme de tableaux comparatifs) pour au moins deux lots (échelle pilote minimale) de la substance active des fabricants/sites actuels et proposés.
5. Le formulaire de demande de modification doit clairement préciser le fabricant «actuel» et le fabricant «proposé», tels que mentionnés à la section 2.5 du formulaire de demande (partie IA).
6. Une déclaration de la personne qualifiée représentant chaque titulaire d'AMM mentionné dans la demande, lorsque la substance active est utilisée comme matière première, ainsi qu'une déclaration de la personne qualifiée représentant chaque titulaire d'AMM mentionné dans la demande en tant que responsable de la libération des lots. Ces déclarations doivent préciser que le ou les fabricants de la substance active mentionnés dans la demande agissent en conformité avec les lignes directrices détaillées sur les bonnes pratiques de fabrication des matières premières. Une seule déclaration peut suffire dans certaines conditions — voir note sous la modification n° B.II.b.1.
7. Le cas échéant, un engagement du fabricant de la substance active d'informer le titulaire de l'AMM de tout changement dans le procédé de fabrication, les spécifications et les procédures d'essai de la substance active.

## **Annexe 10 : Déroulement Procédure de Reconnaissance Mutuelle**

### **Annex I**

#### **FLOW CHART FOR THE MUTUAL RECOGNITION PROCEDURE**

|                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Approx. 90 days before submission to CMS</b> | Applicant requests RMS to update Assessment Report (AR) and allocate procedure number.                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Day -14</b>                                  | Applicant submits the dossier to CMS. RMS circulates the AR including SPC, PL and labelling to CMSs. Validation of the application in the CMSs.                                                                                                                                                                                  |
| <b>Day 0</b>                                    | RMS starts the procedure                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Day 50</b>                                   | CMSs send their comments to the RMS and applicant                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Day 60</b>                                   | Applicant sends the response document to CMSs and RMS                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Until Day 68</b>                             | RMS circulates their assessment of the response document to CMSs.                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Day 75</b>                                   | CMSs send their remaining comments to RMS and applicant. A break-out session can be organised between day 73 – 80).                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Day 85</b>                                   | CMSs send any remaining comments to RMS and applicant.                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Day 90</b>                                   | CMSs notify RMS and applicant of final position (and in case of negative position also the CMD secretariat of the EMEA).<br>If consensus is reached, the RMS closes the procedure.<br>If consensus is not reached, the points for disagreement submitted by CMS(s) are referred to CMD(h) by the RMS within 7 days after Day 90. |
| <b>Day 150</b>                                  | For procedures referred to CMD(h):<br>If consensus is reached at the level of CMD(h), the RMS closes the procedure.<br>If consensus is not reached at the level of CMD(h), the RMS refers the matter to CHMP for arbitration                                                                                                     |
| <b>5 days after close of procedure</b>          | Applicant sends high quality national translations of SPC, PL and labelling to CMSs and RMS.                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>30 days after close of procedure</b>         | Granting of national marketing authorisations in the CMSs subject to submission of acceptable translations.                                                                                                                                                                                                                      |

## **Annexe 11 : Déroulement Procédure Décentralisée**

### **Annex II**

#### **Flow Chart of the Decentralised Procedure**

|                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Pre-procedural Step</u>     |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Before Day -14</b>          | Applicant discussions with RMS<br>RMS allocates procedure number. Creation in CTS.                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Day -14</b>                 | Submission of the dossier to the RMS and CMSs<br>Validation of the application –                                                                                                                                                                                                          |
| <u>Assessment step I</u>       |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Day 0</b>                   | RMS starts the procedure                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Day 70</b>                  | RMS forwards the Preliminary Assessment Report (PrAR), SPC, PL and labelling to the CMSs                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Until Day 100</b>           | CMSs send their comments to the RMS                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Until Day 105</b>           | Consultation between RMS and CMSs and applicant.<br>If consensus not reached RMS stops the clock to allow applicant to supplement the dossier and respond to the questions.                                                                                                               |
| <b>Clock-off period</b>        | Applicant may send draft responses to the RMS and agrees the date with the RMS for submission of the final response. Applicant sends the final response document to the RMS and CMSs within a recommended period of 3 months, which could be extended if justified                        |
| <b>Day 106</b>                 | Valid submission of the response of the applicant received. RMS restarts the procedure.                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Day 106 - 120</b>           | RMS updates PrAR to prepare Draft Assessment Report (DAR) draft SPC, draft labelling and draft PIL to CMSs.                                                                                                                                                                               |
| <b>Day 120</b>                 | RMS may close procedure if consensus reached. Proceed to national 30 days step for granting MA.                                                                                                                                                                                           |
| <u>Assessment step II</u>      |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Day 120 (Day 0)</b>         | If consensus not reached RMS sends the DAR, draft SPC, draft labelling and draft PIL to CMSs                                                                                                                                                                                              |
| <b>Day 145 (Day 25)</b>        | CMSs sends final comments to RMS                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Day 150 (Day 30)</b>        | RMS may close procedure if consensus reached.<br>Proceed to national 30 days step for granting MA                                                                                                                                                                                         |
| <b>Until 180 (Day 60)</b>      | If consensus is not reached by day 150, RMS to communicate outstanding issues with applicant, receive any additional clarification and prepare a short report for discussion at Coordination Group                                                                                        |
| <b>Until Day 205 (Day85)</b>   | Breakout Group of involved Member States reaches consensus on the matter                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Day 210 (Day 90)</b>        | Closure of the procedure including CMSs approval of assessment report, SPC, labelling and PIL, or referral to Co-ordination group.<br>Proceed to national 30 days step for granting MA.                                                                                                   |
| <b>Day 210 (at the latest)</b> | If consensus was not reached at day 210, points of disagreement will be referred to the Co-ordination group for resolution                                                                                                                                                                |
| <b>Day 270 (at the latest)</b> | Final position adopted by Co-ordination Group with referral to CHMP/CVMP for arbitration in case of unsolved disagreement                                                                                                                                                                 |
| <u>National step</u>           |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Day 110/125/155/215/275</b> | Applicant sends high quality national translations of SPC, labelling and PIL to CMS and RMS                                                                                                                                                                                               |
| <b>Day 135/150/180/240</b>     | Granting of national marketing authorisation in RMS and CMSs if no referral to the Co-ordination group. (National Agencies will adopt the decision and will issue the marketing authorisation subject to submission of acceptable translations).                                          |
| <b>Day 300</b>                 | Granting of national marketing authorisation in RMS and CMSs if positive conclusion by the Co-ordination group and no referral to the CHMP/CVMP. (National Agencies will adopt the decision and will issue the marketing authorisation subject to submission of acceptable translations). |

## **Bibliographie**

1. ASEAN Leaders (page consultée le 4 juillet 2010). *The ASEAN Declaration (Bangkok Declaration)* 1967. <http://www.aseansec.org/1212.htm>
2. ASEAN Leaders (page consultée le 4 juillet 2010). *Treaty of Amity and Cooperation in Southeast Asia* 1976. <http://www.aseansec.org/1217.htm>
3. ASEAN Leaders (page consultée le 2 novembre 2010). *Singapore Declaration of 1992*. <http://www.aseansec.org/5120.htm>
4. Collins A.(2003) “Security and Southeast Asia: Domestic, Regional, and Global Issues”, Singapore: Institute of Southeast Asian Studies, 128.
5. ASEAN Leaders (page consultée le 2 novembre 2010). “*ASEAN Vision 2020*”; signed at 2nd Informal ASEAN Summit in 1997. <http://www.aseansec.org/5228.htm>
6. ASEAN Leaders (page consultée le 4 juillet 2010). *Declaration of ASEAN Concorde II (Bali Concord II)* 2003. <http://www.aseansec.org/15159.htm>
7. ASEAN Leaders (page consultée le 2 novembre 2010). *Cebu Declaration on the Acceleration of the Establishment of an ASEAN Community by 2015*. <http://www.aseansec.org/19260.htm>
8. ASEAN Secretariat (2009) “ASEAN Political – Security Community Blueprint”
9. ASEAN Secretariat (2008) “ASEAN Economic Community Blueprint”
10. ASEAN Secretariat (2009) “ASEAN Socio-Cultural Community Blueprint”
11. ASEAN Secretariat (page consultée le 4 juillet 2010). *The Motto*. <http://www.aseansec.org/22773.htm>

12. ASEAN Secretariat (page consultée le 4 juillet 2010). *The Emblem*.  
<http://www.aseansec.org/22917.htm>
13. ASEAN Secretariat (page consultée le 4 juillet 2010). *The Anthem*.  
<http://www.aseansec.org/20001.htm>
14. ASEAN Leaders (page consultée le 2 novembre 2010). *Annex 1 “Asean sectoral ministerial bodies”*2007. <http://www.aseansec.org/21071.pdf>
15. ASEAN Secretariat (page consultée le 4 juillet 2010). *The Chair*.  
<http://www.aseansec.org/21888.htm>
16. a) Benny Teh Cheng Guan (2004) “ASEAN’s regional Integration Challenge: The ASEAN Process”; *The Copenhagen Journal of Asian Studies* 20; 70-93,  
b) Amitav, A (2001) *Constructing a Security Community in Southeast Asia: ASEAN and the Problem of Regional Order*, New York Routledge; 47-68.
17. ASEAN Secretariat (page consultée le 4 juillet 2010). *Summit*.  
<http://www.aseansec.org/20100.htm>
18. The ASEAN Secretariat (page consultée le 10 juillet 2010). *The ASEAN Secretariat: Basic mandate, Functions and Composition*. <http://www.aseansec.org/11856.htm>
19. ASEAN Leaders (page consultée le 2 novembre 2010). *Cebu Declaration on the Blueprint of the ASEAN Charter*. <http://www.aseansec.org/19257.htm>
20. ASEAN Leaders (page consultée le 10 novembre 2010). *Declaration of the ASEAN Concorde II*. <http://www.aseansec.org/15159.htm>
21. ASEAN Secretariat. (page consultée le 10 novembre 2010). *AFTA*.  
<http://www.aseansec.org/19585.htm>

22. ASEAN Leaders (page consultée le 28 novembre 2010). *ASEAN Framework Agreement for the Integration of Priority Sectors*. <http://www.aseansec.org/16659.htm>
23. ASEAN Secretariat (page consultée le 13 septembre 2010). *Developments in economic cooperation*. <http://www.aseansec.org/11433.htm>
24. ASEAN Secretariat (page consulter le 4 juillet 2010). *ACCSQ Structure and scope of activities*. [http://www.aseansec.org/ACCSQ\\_structure.htm](http://www.aseansec.org/ACCSQ_structure.htm)
25. Zahn (2001) ” Developments from ASEAN’s ACCSQ Pharmaceutical Product Working Group”, *Regulatory Affairs Journal*, 12-2001, 985-988
26. Javroongrit Y. Regional update ASEAN PPWG, 2007, The ICH-Global Cooperation Group Meeting, Brussels, Belgium.
27. ICH (page consultée le 1er décembre 2010). *Formal ICH Procedure (Version dated 21.10.2002)*. <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>
28. ASEAN Secretariat (page consultée le 4 juillet 2010). *ACTD&ACTR formats and guidelines*. <http://www.aseansec.org/18215.htm>
29. EU Commission, Enterprise Directorate- General (page consultée le 15 septembre 2010). *Notice to Applicants Vol. 2B, EUDRALEX*. [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update\\_200805/ctd\\_05-2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf)
30. The ASEAN Common Technical Document for the registration of Pharmaceuticals for Human use. Part I: Administrative Data and Product Information (ASEAN Secretariat 2002)

31. World Health Organization (page consultée le 23 octobre 2010). *CPP requirements according to the WHO certification scheme*:  
[http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/regulation\\_legislation/certification/guidelines/en/index6.html](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/certification/guidelines/en/index6.html)
32. ASEAN Labeling Requirements: Issues on country specific requirements. (ASEAN Secretariat 2008).+ (IVv)
33. The ASEAN Common Technical Document for the registration of Pharmaceuticals for Human use. Part II: Quality. (ASEAN Secretariat 2002).
34. The ASEAN Common Technical Document for the registration of Pharmaceuticals for Human use. Part III: Non Clinical document. (ASEAN Secretariat 2002).
35. The ASEAN Common Technical Document for the registration of Pharmaceuticals for Human use. Part IV: Clinical document. (ASEAN Secretariat 2002).
36. EU Commission, Enterprise Directorate- General (page consultée le 15 septembre 2010). *Notice to Applicant volume 2C, EUDRALEX*.  
[http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm)
37. ICH Q1A (R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products; 2003  
ICH Q1B: Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products; 1996  
ICH Q2A: Text on Validation of Analytical Procedures; 1994  
ICH Q2B: Guideline on Validation of Analytical Procedures: Methodology; 1996  
ICH Q3A (R2): Impurities in New Drug Substances; 2006  
ICH Q3C (R4): Impurities: Guideline for Residual Solvents; 2009  
ICH Q5B: Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cells used for Production of r-DNA Derived Protein Products; 1995  
ICH Q5C: Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cells used for Production of r-DNA Derived Protein Products; 1995

ICH Q5D: Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products; 1997

ICH Q6A: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances; 1999

ICH Q6B: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products; 1999

38. The ASEAN guideline for Validation of Analytical Procedures. (ASEAN Secretariat 2003).

39. ICH Q2 (R1) Validation of analytical procedures: text and methodology; 2005.

40. The ASEAN guideline on submission of Manufacturing Process Validation Data for drug registration. (ASEAN Secretariat 2003).(IVb)

41. ICH Q8 (R2) Pharmaceutical Development; 2009 (IVc)

42. The ASEAN guideline for the conduct of Bioavailability and Bioequivalence studies. (ASEAN Secretariat 2004).

43. Committee for Proprietary Medicinal Products (2000): Note for guidance on the investigation of Bioavailability and Bioequivalence; CPMP/EWP/QWP/1401/98.

44. “News update on ASEAN Pharmaceutical harmonization”, in BERITA Ubat-ubatan (2004), volume 25 n°3, 1-2.

45. The ASEAN guideline on stability (ASEAN Secretariat 2005) (IVd)

46. ICH S1A: Guideline on the Need for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals; 1995

ICH S1B: Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals; 1997

ICH S1C: Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals; 1994

ICH S1C (R): Addendum on a Limit Dose; 1997



ICH S2A: Guidance on Specific Aspects of Regulatory Genotoxicity Tests for Pharmaceuticals; 1995

ICH S2B: Genotoxicity: A Standard Battery for Genotoxicity Testing of Pharmaceuticals; 1997

ICH S3A: Note for Guidance on Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies; 1994

ICH S3B: Pharmacokinetics: Guidance for Repeated Dose Tissue Distribution Studies; 1994

ICH S4 and S4A: Duration of Chronic Toxicity Testing in Animals (Rodent and Non Rodent Toxicity Testing); 1998

ICH S5A: Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products; 1993

ICH S5B (M): Toxicity to Male Fertility; 2000

ICH S6: Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals; 1997

ICH S7A: Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals; 2000

ICH M3: Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals; 1993

47. Abida Syed M Haq (2008), ASEAN Pharmaceutical Harmonization Update.

48. ICH E1: The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended for Long-term Treatment of Non-Life-Threatening Conditions; 1994

ICH E2A: Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting; 1994

ICH E2C: Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs; 1996

ICH E3: Structure and Content of Clinical Study Reports; 1995

ICH E4: Dose-Response Information to Support Drug Registration; 1994

ICH E6: Guideline for Good Clinical Practice; 1996

ICH E7: Studies in Support of Special Populations: Geriatrics; 1993

ICH E8: General Considerations for Clinical Trials; 1997

ICH E9: Statistical Principles for Clinical Trials; 1998

ICH E10: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials; 2000

ICH E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population; 2000

49. ICH E2C (R1): Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs; 2005

ICH E2D: Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting; 2003

ICH E2E: Pharmacovigilance Planning; 2004

ICH E12A: Principles for Clinical Evaluation of New Antihypertensive Drugs; 2000

50. ICH E5 (R1): Ethnic Factors in the Acceptability of foreign Clinical Data; 1998

51. ICH E2B (R3): Maintenance of the ICH Guideline on Clinical Safety Data Management : Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports; 2001

52. ASEAN Guideline on stability study of drug product - Questions and Answers/Issues version 2 (ASEAN Secretariat, 2007).

53. ASEAN Guideline on Process Validation – Questions and Answers version 3 (ASEAN Secretariat 2009).

54. ASEAN Guideline for the conduct of bioavailability and bioequivalence studies – Questions and Answers version 1 (ASEAN Secretariat 2008).

55. Glossary used in ACTD and ACTR, revision 7 (ASEAN Secretariat 2008).

56. MRA on the Post-Marketing Alert System (PMA), details see 11. PPWG Meeting (2006) report item 5.2 and annex 13, 12. PPWG Meeting (2006) report item 7.2

57. Press Release (2009) Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme Committee Meeting Genève, Suisse, May 2009.

58. Asia Medical eNewsletter (page consultée le 28 octobre 2010). *ASEAN signs MRA for GMP* <http://www.pacificbridgemedical.com/newsletter/article.php?id=407>
59. MRA on BA/BE: 12. PPWG item 5, Annex 8&11. PPWG item 4Annex 7&8, 10. PPWG item 5
60. ASEAN Secretariat (2007). Report of the 13<sup>th</sup> meeting of the ACCSQ – PPWG.
61. ASEAN Secretariat (2004). Report of the 7<sup>th</sup> meeting of the ACCSQ – PPWG.
62. ASEAN Secretariat (2007). Report of the 12<sup>th</sup> meeting of the ACCSQ – PPWG.
63. Hörner A. (2009). General requirements for a new marketing authorisation application with focus on ASEAN.
64. ASEAN Secretariat (2008). Report of the 14<sup>th</sup> meeting of ACCSQ – PPWG.
65. Woo D., Stability Issues, 2008, Workshop on Medicinal Product Registration – Updates and New Initiatives, November 2008, Singapore.
66. Health Sciences Authority (2010). HSA Connects, October 2010, p6-7.
67. Circular regulating medicine registration N° 22/2009/TT-BYT (2009), Chapter VI: Organization and implementation; art. 40.3.
68. Health Sciences Authority (page consultée le 30 novembre 2010). PRISM application webpage. <http://www.hsa.gov.sp/publish/hsaportal/en/services/prism.html>
69. Circular regulating medicine registration N° 22/2009/TT-BYT (2009), Chapter I: General provisions; art 10.
70. Kingdom of Cambodia, Ministry of Health, Department of Drugs and Food (2008). Requirement document for Registration of Generic Product.

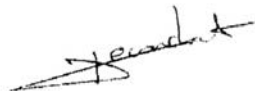
71. National Pharmaceutical Control Bureau, Ministry of Health Malaysia (2010). Drug Registration Guidance Document, August 2010 revision.
72. Circular regulating medicine registration N° 22/2009/TT-BYT (2009), Chapter IV: Order, procedure for registering medicines and Authority of issuing and ceasing, revoking registration number; art 32.
73. ICH M4 (R3) Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2002.
74. Committee for Proprietary Medicinal Products (2001): Note for guidance on process validation; CPMP/QWP/848/96
75. Règlement (CE) no 1084/2003 de la commission du 3 juin 2003 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'autorité compétente d'un État membre pour des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires (JO L 159 du 27.06.2003, p.1)
76. European Commission (2003). Guideline on dossier requirements for Type IA and IB notifications
77. Règlement (CE) no 1234/2008 de la commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires (JO L 334 du 12.12.2008, p.7)
78. Communication de la Commission — Lignes directrices concernant les caractéristiques des différentes catégories de modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché pour des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires (JO C 17 du 22.01.2010, p.1)

79. Dr. Noppadon (Nhum) A. (2010); *Asia Pacific Regional trends and Developments: ASEAN Harmonization*, WSMI Asia-Pacific Meeting, November 2010, Taipei.
80. Health Sciences Authority (2009). Guidance on Medicinal Product Registration in Singapore – Guideline on Minor Variation applications (MIV-1&MIV-2)
81. National Pharmaceutical Control Bureau, Ministry of Health Malaysia (2010). Guidelines on application for variation of registered products (Annex 4&5 of Drug Registration Document), August 2010 revision
82. EU Commission, Enterprise Directorate - General (2005). Notice to Applicants Volume 2A, Chapter I : Marketing Authorisation
83. Directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 311 du 28.11.2001, p. 67); art. 11, 54, 55, 59 et 63
84. EU Commission, Enterprise Directorate - General (2007). Notice to Applicants Volume 2A, Chapter 2: Mutual Recognition
85. EU Commission, Enterprise Directorate - General (2008). Notice to Applicants Volume 2A, Chapter 7: General Information, 79-111.
86. EU Commission, Enterprise Directorate - General (2006). Notice to Applicants Vol. 2A, Chapter 4: Centralised Procedure
87. Ting C. (2009). Experience of ASEAN Implementation – an Industry Perspective. *Industry Proposals: Industry Proposals: Long Term Goals (2012-2015 & beyond)*, p.14-15.
88. Health Sciences Authority (2009). Guidance on Medicinal Product Registration in Singapore – Annex 7: SINGAPORE QUALITY OVERALL SUMMARY, New Drug Applications and Generic Drug Applications (Chemicals)

89. Directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 311 du 28.11.2001, p. 67) ; art. 24
90. Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (2008). Best Practice Guide on the processing of renewals in the Mutual Recognition and Decentralised Procedures.
91. Paul Russell and al., (2009). “Country Q&A Thailand”, PLC Cross-border Life Sciences Handbook 2009/10, 347
92. Circular regulating medicine registration N° 22/2009/TT-BYT (2009), Chapter I: General provisions; art. 13.
93. Health Sciences Authority (2008). Guideline for renewal of product licence
94. Circular regulating medicine registration N° 22/2009/TT-BYT (2009), Chapter VI: Organization and implementation; art. 40.2.
95. Health Sciences Authority (page consultée le 6 janvier 2011). *HSA New Initiatives*, 2009. <http://www.HSA/New/Initiatives.pdf>

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : vendredi 25 mars 2011

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR<br/>EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par Lucile SCHVARTZ</p> <p><u>Sujet</u> : La réglementation pharmaceutique et les dossiers<br/>d'autorisation de mise sur le marché dans les pays de la zone<br/>ASEAN</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Professeur MAINCENT P.</p> <p>Juges : Docteur DECONCHAT D.<br/>Mme VIRZI A.<br/>Docteur AUCOUTURIER A.</p> | <p>Vu,</p> <p>Nancy, le 17 février 2011</p> <p>Le Président du Jury      Le Directeur de Thèse</p> <p>M. Maincent P.      Mme Deonchat D.</p>                        |
| <p>Vu et approuvé,</p> <p>Nancy, le 21.02.11</p> <p>Doyen de la Faculté de Pharmacie<br/>de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,</p>   <p>Francine PAULUS</p>                                                          | <p>Vu,</p> <p>Nancy, le 28.02.2011</p> <p>Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,</p>   <p>Jean-Pierre FINANCE</p> <p>N° d'enregistrement : 3539</p> |

**N° d'identification :**

**TITRE :**

**LA REGLEMENTATION PHARMACEUTIQUE ET LES DOSSIERS  
D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DANS LES PAYS DE LA  
ZONE ASEAN**

**Thèse soutenue le 25 mars 2011  
Par Lucile SCHVARTZ**

**RESUME :**

Afin de pouvoir commercialiser un médicament, il est au préalable nécessaire d'obtenir une autorisation de mise sur le marché. Pour ce faire, les industriels doivent déposer un dossier d'AMM pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament.

Dix pays d'Asie du Sud-Est se sont regroupés il y a maintenant quarante ans pour créer la zone ASEAN. Depuis la fin des années 1990, ces pays harmonisent leur réglementation pharmaceutique afin d'éliminer les barrières commerciales entre les pays membres et être certains que les médicaments mis sur le marché sont de qualité. Pour cela ils ont créé un format de dossier commun, l'ACTD, ainsi que des guidelines réunies sous la dénomination ACTR. Les pays membres ont, au fur et à mesure des années, implémentés ces guidelines dans leurs réglementations nationales respectives. Cette réglementation s'inspire de la réglementation européenne avec malgré tout quelques spécificités au niveau des conditions de stabilité ou de la validation du procédé de fabrication.

A travers des exemples concrets, cette thèse nous montre les différentes réglementations ainsi que les problématiques pour les laboratoires européens qui souhaitent enregistrer leurs médicaments sur ces marchés.

Une comparaison avec la réglementation européenne permet également de faire ressortir les points de réglementation qui restent encore à harmoniser et ainsi avoir une perspective des futures guidelines ASEAN.

**MOTS CLES :** Réglementation pharmaceutique – dossier d'AMM – ASEAN – ACTD – ACTR – guidelines – qualité – stabilité – enregistrement

| Directeur de thèse           | Intitulé du laboratoire | Nature                                                                                                                          |
|------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Madame Delphine<br>DECONCHAT | Laboratoire AGUETTANT   | Expérimentale <input type="checkbox"/><br>Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/><br>Thème <input type="checkbox"/> |

**Thèmes** 1 – Sciences fondamentales  
3 – Médicament  
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement  
4 – Alimentation – Nutrition  
**6 – Pratique professionnelle**