

Bonnes pratiques de Contrôle Qualité et de gestion des échantillons à visée réglementaire

Introduction

Le Contrôle Qualité des produits pharmaceutiques¹ est effectué dans de nombreux laboratoires de contrôle nationaux (LCN) des Autorités Réglementaires Nationales (ARN). : (1) lors de l'enregistrement initial et post-autorisation, (2) à l'importation² et (3) pour la surveillance post-commercialisation sur le marché³.

Les Contrôles Qualité dans le pays sont effectués afin de:

- Vérifier et confirmer la qualité des produits en cours d'enregistrement, à l'importation des médicaments et/ou au niveau de la chaîne d'approvisionnement locale;
- Garantir que les méthodes d'analyse peuvent être reproduites; et/ou
- Détecter les médicaments de qualité inférieurs ou falsifiés.

Le Contrôle Qualité et la conformité des produits peuvent être effectués visuellement (e.g. dans le cas de modifications apportées à l'étiquette du produit) ou par des tests analytiques en laboratoire.

Le Contrôle Qualité au niveau national aide à empêcher la distribution de produits non conformes, il nécessite beaucoup de ressources locales pour son implémentation.

La convergence réglementaire, le partage d'informations, la *Reliance*⁴ ou la reconnaissance des décisions réglementaires (*Recognition*)⁴ peuvent aider à optimiser les ressources tout en réduisant la nécessité de procéder au Contrôle Qualité.

Dans ce document, l'IFPMA décrira les défis auxquels l'industrie pharmaceutique est confrontée en matière de Contrôle Qualité des produits et fournira des recommandations pour une gestion plus efficace des échantillons.

¹ Le terme « produit pharmaceutique », ou simplement « produit », sera utilisé dans le présent document pour désigner les petites molécules, les produits biologiques et/ou les vaccins.

² IFPMA (2016) Des stratégies de contrôle appropriées éliminent la nécessité d'effectuer des essais redondants sur les produits pharmaceutiques (*Appropriate Control Strategies Eliminate the Need for Redundant Testing of Pharmaceutical Products*)

³ Garbe, Joerg H.O. ; Karl Ennis ; Guido M. Furer ; Maria G. Jacobs et Stephan K. Roenninger (2015) Les méthodes d'analyse de l'importation de produits pharmaceutiques présentent des avantages limités en matière de sécurité et peuvent ajouter des risques pour les patients. *Pharmaceutical Technology Europe*. 27(8):s6 - s20.

⁴ OMS (2016) Bonnes pratiques réglementaires : lignes directrices pour les ARN pour les médicaments. (*Good regulatory practices: guidelines for NRAs for medical products.*) Document de travail QAS/16.686.

Reliance: L'OMS définit la Reliance comme : L'acte par lequel l'autorité réglementaire nationale (ARN) d'une juridiction peut prendre en compte et accorder un poids significatif - c'est-à-dire s'appuyer totalement ou partiellement sur - les évaluations effectuées par une autre autorité réglementaire ou une institution de confiance pour prendre sa propre décision. Cette autorité réglementaire reste responsable des décisions prises, même lorsqu'elle s'appuie sur les décisions et les informations prises par une autre autorité réglementaire.

Recognition : L'OMS définit la reconnaissance comme l'acceptation systématique par l'ARN d'une juridiction de la décision réglementaire d'une autre ARN ou d'une autre institution de confiance. La reconnaissance indique que la preuve de la conformité aux exigences réglementaires du pays A est suffisante pour répondre aux exigences réglementaires du pays B.

Messages clés

- 1) L'IFPMA recommande de mettre davantage l'accent, sur la surveillance post-commercialisation en se basant sur une approche de gestion de risques, afin de garantir la qualité des médicaments importés et/ou fabriqués localement. La surveillance, au niveau du marché national, permettra d'identifier les produits de qualité inférieure ou falsifiés dans les chaînes de distribution.
- 2) La demande d'échantillons pour le Contrôle Qualité doit être réduite, notamment pour les produits très innovants et complexes, afin de ne pas compromettre leur disponibilité auprès des patients.
- 3) L'IFPMA recommande une collaboration plus étroite entre les ARN et la mise en place d'une approche concertée basée sur la Reliance du Contrôle Qualité pratiqué par des laboratoires de contrôle régionaux. Ceci permettra de réduire le Contrôle Qualité répétitif à l'importation au niveau national et d'accélérer l'accessibilité du médicament.
- 4) Des dérogations de Contrôle Qualité au niveau national, fondées sur l'approche de gestion de risque des produits, une transparence accrue, en accord avec les standards internationaux (ICH, OMS) devraient être mis en œuvre. Ceci est désormais crucial dans le contexte de pandémies ou de catastrophes naturelles pour garantir un approvisionnement ininterrompu des médicaments.
- 5) Concernant les procédures d'enregistrement, les maquettes des articles de conditionnement ainsi que des certificats d'analyse devraient être utilisés à la place d'échantillons physiques. Cette pratique est déjà établie dans un grand nombre de pays.

Défis

Les exigences en matière de Contrôle Qualité et d'inspection des échantillons peuvent varier d'une ARN à l'autre entraînant des processus inutiles, longs et coûteux (fabrication, distribution et analyse) qui retardent la disponibilité des médicaments. Ce phénomène est également observé lorsque l'ARN décide de suspendre temporairement le processus d'évaluation du dossier d'enregistrement tant que les échantillons ne sont pas déposés pour effectuer le Contrôle Qualité.



¹ Produits dans le cadre de la collecte de données : 16 produits biologiques, 25 produits chimiques
² Matériel de laboratoire : par exemple, colonnes chromatographiques, réactifs de contrôles analytiques, lignes cellulaires

7

Evaluation des contraintes engendrées par l'échantillonnage en vue de Contrôle Qualité - Données collectées sur une période d'un an

Ces données ont été recueillies auprès d'une multinationale pharmaceutique afin de quantifier sur une durée d'un an les conséquences de la gestion des échantillons destinés à des Contrôles Qualité à des fins d'enregistrement (nouveaux enregistrements, renouvellements d'AMM, extensions de gammes, variations).

Les données montrent qu'un nombre important de pays (> 70) exigent des Contrôles Qualité des médicaments en cours d'enregistrement. Ce grand nombre de demandes augmente les difficultés logistiques rencontrées pour fournir les échantillons et met en évidence la complexité accrue des processus en particulier logistique pour les fabricants et les LCN. On observe également que des quantités de produits finis importantes (dans cet exemple, un total de 5 402 en 2018), sont soustraites du volume qui sera disponible aux patients. Finalement, le temps nécessaire pour le Contrôle Qualité des produits en cours d'enregistrement peut s'étendre au-delà de 12 mois et retarder ainsi l'approbation et la mise sur le marché du médicament. Des informations spécifiques sur les pratiques de gestion des échantillons en Afrique sont fournis en annexe.

Défis liés à la fabrication, la distribution et le stockage des échantillons

La production d'échantillons identiques à ceux qui sont commercialisés peut-être difficile, en particulier pour les produits qui n'ont pas encore été mis sur le marché. Un fabricant peut avoir besoin d'environ 60 à 180 jours à compter de la date de la demande de l'échantillon ; ce délai peut dépendre des caractéristiques et du type de produit (par exemple, produits chimiques, produits biologiques, vaccins). En outre, la production et le transport des échantillons - notamment biologiques – en respectant la chaîne du froid sont complexes.

En ce qui concerne les demandes d'échantillons effectuées au cours de l'enregistrement du produit avant la première production commerciale, les fabricants doivent ajuster la production de ces échantillons au calendrier d'approvisionnement tout en respectant les conditions de conservation et de Contrôle Qualité. En outre, il n'est pas toujours possible de disposer d'un conditionnement à visée commerciale si un pays possède des exigences d'étiquetage ou de langues spécifiques. De nombreux produits biologiques sont fabriqués en plus petites quantités que les vaccins ou les produits chimiques. Dès lors que plusieurs pays en requièrent des échantillons, l'accessibilité des produits biologiques diminue considérablement auprès des patients.

Un risque d'interruption de l'approvisionnement est causé par les délais liés à l'inspection/les contrôles analytiques réalisés sur les médicaments. Ceci a également un impact direct sur la péremption résiduelle du produit.

La distribution d'un médicament doit être conforme aux Bonnes Pratiques de Distribution⁵ jusqu'à sa réception, même si celui-ci n'est pas destiné à être utilisé ou commercialisé. Pour les échantillons de produits qui nécessitent des conditions de stockage particulières (e.g. 2-8°C ou des températures négatives), il est vivement recommandé de s'assurer que les éléments ci-dessous sont pris en considération de façon convenable:

- Le transport et le stockage depuis le premier envoi de l'usine jusqu'à sa destination finale (e.g. les entrepôts des LCN/ARN ou bien au niveau des grossistes pharmaceutiques ou des distributeurs) sachant que des difficultés peuvent être rencontrées également au niveau des douanes;
- L'itinéraire et la qualification des transporteurs pour les échantillons ayant des conditions particulières (e.g. sensibilité liée aux changements de température, à la lumière, etc.);
- Concernant le pays receveur, la disposition d'agents douaniers formés, de procédures de libération et de stockage appropriées;
- Des infrastructures locales adaptées pour assurer le respect et le maintien de la chaîne de froid.

Dans le contexte des variations, les demandes d'échantillons concernés par le changement peuvent entraîner des complications de planification au niveau de toute la chaîne de production.

⁵ OMS (2020), 54e rapport du Comité d'experts de l'OMS sur les Spécifications relatives aux Préparations pharmaceutiques, Annexe 7 - Bonnes pratiques de stockage et de distribution des produits médicaux ([Good Storage and Distribution Practices for medical products](#))

Tous les défis mentionnés ci-dessus concernent les produits finis. Cependant, les exigences relatives aux échantillons de principes actifs peuvent également constituer des contraintes réglementaires non négligeables.

Enfin l'absence de directives internationales harmonisées définissant le type de médicament, de Contrôle Qualité ou le nombre d'analyses s'avère être un obstacle considérable à l'approvisionnement planifié des échantillons.

Défis liés aux contrôles analytiques

La redondance des Contrôles Qualité met davantage à contribution les ARN et l'industrie pharmaceutique, que ce soit pour l'approbation de nouveaux produits ou pour l'approbation des variations de l'étiquetage ou des procédés de fabrication/contrôle de produits enregistrés. Le Contrôle Qualité des médicaments en cours d'enregistrement engendre un retard considérable dans l'approbation pour les raisons suivantes:

- Une ou plusieurs méthodes d'analyse complexes peuvent être spécifiques au produit (e.g. dosage biologique);
- La complexité croissante du Contrôle Qualité liée à de nouvelles techniques analytiques et biologiques de plus en plus innovantes (e.g. la technologie exigée par le test n'est pas disponible pour tous les LCN).

Dans le cas où les échantillons sont soumis à un Contrôle Qualité au niveau de leur destination finale, il est primordial pour le laboratoire de disposer d'un personnel suffisamment équipé et qualifié et de pouvoir maintenir cette capacité sur le long terme. Des équipements de laboratoire spécifiques et des conditions de stockage adéquats (par exemple, des congélateurs à température ultra basse) peuvent souvent ne pas être disponibles. Dans certains cas, les fabricants doivent fournir du matériel et des réactifs (des étalons de référence, des lignées cellulaires) pour effectuer le Contrôle Qualité au niveau national. En raison des requis d'importation et des voies d'expédition (dans le cas de lignées cellulaires expédiées sur carboglace ou dans l'azote liquide), le transfert de matériel peut être chronophage et nécessiter une attention particulière pour respecter la conformité aux normes internationales et la législation locale.

Les méthodes d'analyse développées pour les protéines thérapeutiques, les anticorps monoclonaux ou les vaccins peuvent s'avérer difficiles à reproduire ou à transférer surtout pour celles développées en interne par le titulaire de l'AMM et qui n'existent pas dans une pharmacopée (Européenne ou autre).

Selon la méthode d'analyse, il peut y avoir des risques de résultat hors spécifications « faux positif » en raison de la variabilité inhérente à certaines méthodes d'analyse. La résolution de tout résultat hors spécification peut prendre du temps et retarder davantage l'évaluation du dossier. Ce délai est critique lorsqu'il s'agit de produits biologiques, compte tenu de leur durée de péremption résiduelle⁶.

Recommandations pour dispenser du Contrôle Qualité lorsque cela n'est pas nécessaire

La *Reliance* sert à créer des synergies, renforcer la collaboration, éviter la multiplication des efforts et faciliter le renforcement des capacités réglementaires locales. Une série de considérations mettant en évidence ses avantages (dont l'optimisation des Contrôles Qualité) a été publiée par l'IFPMA⁷.

⁶ OMS (2020), 54e rapport du comité d'experts de l'OMS sur les Spécifications relatives aux Préparations pharmaceutiques, Annexe 8 - Points à prendre en considération pour fixer la durée de conservation restante des produits médicaux à la livraison ([Points to consider for setting the remaining shelf-life of medical products upon delivery](#))

⁷ (2019), Considérations pour une « Reliance » efficace - une perspective de l'industrie pharmaceutique ([Considerations for effective regulatory reliance – an Industry perspective](#))

Dans le cas du Contrôle Qualité et d'inspections d'échantillons dans le pays, la reconnaissance réglementaire (*Reliance*) permet de:

- Simplifier les procédures réglementaires de gestion et d'analyse des échantillons;
- Déroger aux contrôles analytiques en matière de qualité local sur la base des conditions clairement définies;
- Réduire les quantités d'échantillons à fournir et enfin;
- Supprimer progressivement le besoin d'échantillons lorsque le Contrôle Qualité n'est pas effectué (par exemple, les inspections visuelles).

L'IFPMA propose de s'appuyer sur les certificats d'analyse qui sont délivrés par

- Les ARN du pays de référence⁸, ou
- Les fabricants de produits qui sont inspectés et approuvés par une ARN de référence (e.g. US FDA)

Cette reconnaissance garantit que le fabricant :

- Fournit les justificatifs démontrant que les systèmes de fabrication, les rapports d'analyse et de stockage/distribution des produits sont validés, par le biais de certificats BPF (*GMP*) et/ou de l'approbation d'une ARN reconnue;
- A mis en place un système de gestion de la qualité (QMS) adéquat pour en assurer la conformité; et
- Est soumis régulièrement à des audits et/ou des inspections par des institutions reconnues au niveau mondial (e.g. PIC/S : Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) ou par les services d'inspection d'autres ARN bien établies, comme le décrit la procédure du certificat de produit pharmaceutique (CPP) de l'OMS.

Cela permettra également de garantir que le médicament parviendra au patient dans un délai raisonnable⁹ et que le risque d'interruption de l'approvisionnement sera réduit au maximum¹⁰.

Parallèlement à la *Reliance*, la surveillance du marché national ou régional (*Post-Marketing Surveillance - PMS*) peut également garantir la qualité du médicament après commercialisation. Il est généralement admis que les échantillons fournis, par exemple au moment du renouvellement d'une autorisation, peuvent être moins représentatifs que ceux prélevés au hasard sur le marché, c'est-à-dire à la fin de la chaîne d'approvisionnement, donc beaucoup plus près du patient.

Cette approche permet également une évaluation aléatoire de la qualité du produit au niveau de la pharmacie et la détection de produits falsifiés et/ou de qualité inférieure.¹¹

Les données actuelles suggèrent que les contrôles qualité à l'importation n'apportent pas d'avantages significatifs à la qualité ou à la sécurité des produits. Le taux de rejet des lots lors des contrôles

⁸ Les ARN bien établies font référence aux ARN strictes, les ARS. Plus précisément, si une ARN est : a) un membre de l'ICH avant le 23 octobre 2015, à savoir : la Food and Drug Administration des États-Unis, l'Agence Européenne du Médicament et l'Agence des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux du Japon ; ou b) un observateur de l'ICH avant le 23 octobre 2015, à savoir : l'Association européenne de libre-échange, représentée par Swissmedic et l'Agence de Santé du Canada ; ou c) une ARN associée à un membre de l'ICH par un accord de reconnaissance mutuelle juridiquement contraignant avant le 23 octobre 2015, à savoir : l'Australie, l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège. Une liste des ARS a été publiée par l'OMS [ici](#). Une fois que le système des ARN inscrites sur la liste de l'OMS (*WHO listed authority - WLA*) sera pleinement mis en œuvre, le terme ARN inscrites sur la liste de l'OMS (*WHO listed authority - WLA*) remplacera le terme ARS

⁹ IFPMA (2019), Prise de position sur les rapports d'évaluation en tant qu'outil de Reliance. ([Position Paper on Assessment Reports as a Tool for Regulatory Reliance.](#))

¹⁰ S. Roenninger, J. Garbe (2016) Les méthodes d'analyse à l'importation se sont transformées en une limitation inutile de l'accès aux médicaments car les risques sont gérés efficacement. Politique et droit international des produits pharmaceutiques. ([Import Testing Turned into an Unnecessary Limitation of Patient Access to Medicines as Risks are Managed Effectively](#)) 18 (1-4):141-156.

¹¹ J. Garbe, S. Rönninger (2015), L'intérêt des méthodes d'analyse de l'importation par rapport aux méthodes d'analyse de la surveillance. ([The Value of Import Testing versus Surveillance Testing](#)), Infographic. PDA Letter, LI(8):34.

analytiques à l'importation est en effet de 0,005%. Les contrôles analytiques réalisés dans le cadre de la surveillance du marché post-AMM (PMS) peuvent à l'inverse, favorablement contribuer à la détection de produits falsifiés, ou de qualité inférieure issus de circuits d'approvisionnement illégaux. En effet, les taux de rejet de lots décelés lors de la PMS sont beaucoup plus élevés (par exemple, 4,3% pour les produits autorisés et échantillonnés en EU) et présentent donc une plus grande valeur ajoutée pour les ARN et les patients.

Le plan de Contrôle Qualité peut être organisé en réseau entre plusieurs pays afin de réduire les coûts et les efforts en évitant la multiplication de l'échantillonnage et des analyses des produits en cours d'enregistrement. Le programme européen d'autorisation par la procédure centralisée des produits (*European Centrally Authorised Product - CAP*), qui comporte chaque année un échantillonnage de produits dans tous les États membres de l'UE/EEE, est un exemple pratique de partage du travail de contrôle. De même, le réseau des laboratoires nationaux de contrôle des produits biologiques de l'OMS (OMS-NNB) offre une plateforme d'échange d'informations entre les parties concernées pour les vaccins préqualifiés par l'OMS. Une autre approche visant à maximiser la surveillance des produits et les activités de lutte contre la contrefaçon consiste à réaliser un échantillonnage aléatoire des produits sur le marché et à renforcer le partage du travail autour de cette activité.

Approches prévisionnelles pour une meilleure gestion des échantillons et des contrôles

Si la dérogation à la demande d'échantillon pour un contrôle visuel ou un contrôle de qualité ne peut pas être immédiatement mise en œuvre, l'IFPMA propose les recommandations supplémentaires suivantes :

- **La mise en œuvre d'une approche fondée sur le risque**

Une approche fondée sur le risque peut être adoptée pour favoriser un système simplifié et cohérent lors de l'évaluation en besoin d'échantillons. L'adoption de ce système garantit que les exigences en matière d'échantillons soient proportionnelles à leur impact sur la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un médicament. Pour les variations qui n'ont pas d'impact ou un impact mineur/modéré (e.g. les variations administratives) sur le produit, une simple notification à l'ARN sans dépôt d'échantillon devrait être suffisante. Si l'ARN exige le Contrôle Qualité d'un échantillon physique pour son approbation, il convient de fournir une justification claire quant à son utilisation et son impact sur l'approbation réglementaire.^{12,13}

- **La mise en œuvre d'un champ d'application ciblé pour certaines méthodes analytiques**

Le Contrôle Qualité réalisé à l'enregistrement, ou lors de la surveillance marché) ne doivent pas comprendre l'ensemble des méthodes d'analyse relatives aux spécifications enregistrées, mais doivent se concentrer sur les principaux attributs de qualité de la forme pharmaceutique et du type de produit en question (e.g. seulement son test d'identification et son dosage quantitatif). Cela permet une évaluation plus efficace et plus rapide de la qualité du produit sans compromettre la conclusion générale. Pour les produits sensibles à la température (e.g. les médicaments biologiques), les méthodes analytiques peuvent également comprendre celles relatives aux indicateurs clés de stabilité du produit.

- **Assurer une coordination transparente entre les ARN et l'industrie**

Il serait judicieux de publier de façon transparente, en ligne, les directives réglementaires et ou via des circuits de communication clairs afin d'en assurer le respect. Les ARN peuvent alléger leurs procédures administratives liées au contrôle qualité d'échantillons afin qu'elles

¹² OMS (2016), Lignes directrices relatives aux procédures et aux exigences en matière de données pour les modifications apportées aux produits biothérapeutiques approuvés. ([Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products](#))

¹³ IFPMA (2016), Note directive sur le traitement des modifications post-approbation aux autorisations de mise sur le marché. ([Position Paper on the Handling of Post-approval Changes to Marketing Authorizations](#)).

restent proportionnées¹⁴, appropriées et réalisables. Un autre défi observé est la traçabilité limitée des échantillons dans certains pays, ce qui entraîne souvent des demandes d'échantillons récurrentes. Il peut également y avoir un manque de transparence sur la destination des échantillons au cas où ceux-ci ne seraient pas analysés (e.g s'ils sont utilisés, stockés, détruits, retournés, etc...). Une chaîne de distribution et de stockage moins stricte pour les échantillons destinés au contrôle qualité peut augmenter le risque de perte ou de détournement des échantillons. Ce risque est atténué lorsque les Bonnes Pratiques de Distribution sont maintenues tout au long du circuit.⁵

- **Simplifier les approches**

Les ARN peuvent envisager d'accepter des échantillons provenant du site de production ayant les mêmes spécifications de médicaments sans exigences spécifiques de conditionnement et d'étiquetage (e.g. accepter une autre langue que la langue nationale mais utilisable dans le pays).

La «digitalisation» peut simplifier davantage les procédures réglementaires, faciliter les soumissions et accélérer leur évaluation. Par exemple, les prototypes de conditionnement (mock-ups) ou les maquettes (artworks) relatifs à des variations de conditionnement peuvent être déposés dans un format électronique, sur une clé USB sécurisée ou au moyen d'un service de « Nuage/Cloud » sécurisé, à la place d'échantillons physiques (cf. les exigences de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA)).

Conclusion

Le Contrôle Qualité effectué dans le cadre de la surveillance du marché des produits pharmaceutiques post-AMM (PMS) fournit aux ARN une assurance supplémentaire quant à la qualité des produits sur le marché et contribue ainsi à prévenir la distribution de médicaments falsifiés et/ou de qualité inférieure.

L'expérience des membres de l'IFPMA révèle que, dans de nombreux cas, la pratique actuelle du Contrôle Qualité au niveau national (à l'enregistrement et/ou l'importation) n'apporte pas de sécurité supplémentaire aux patients. Les demandes d'échantillons considérables et les Contrôles Qualité répétitifs peuvent à l'inverse représenter une charge additionnelle pour les ARN, leurs LCN, ainsi que pour les fabricants, et augmenter le risque d'interruption de l'approvisionnement, de rupture de stock de médicaments, ayant potentiellement à terme un impact négatif sur les systèmes de santé. La mise en œuvre de la Reliance et le partage des tâches peuvent être une approche raisonnée pour une meilleure gestion des ressources et des capacités de contrôle disponibles.

L'IFPMA est favorable à ce que les pays soient davantage axés sur la surveillance du marché local post-AMM (PMS) afin de garantir la sécurité des patients avec un approvisionnement continu en produits de qualité.

¹⁴ OMS (2020), Outil d'analyse comparative mondiale de l'OMS (GBT) pour l'évaluation des systèmes nationaux de réglementation des médicaments et des vaccins. ([WHO Global Benchmarking Tool \(GBT\) for evaluation of national regulatory systems of medicines and vaccines](#)).

Annexe : Gestion des échantillons de médicaments en Afrique

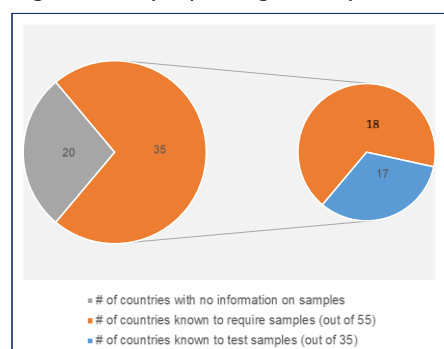
Contexte

En Afrique, les exigences en matière d'échantillons peuvent varier selon les régions et les pays. En fonction des dispositions réglementaires, ces échantillons sont exigés pour l'enregistrement, le renouvellement, les variations, et/ou le Contrôle Qualité à l'importation. La présente annexe fournit des informations spécifiques sur les pratiques de gestion des échantillons en Afrique, y compris des exemples de bonnes pratiques appliquées par certaines ARN pour garantir l'accessibilité des médicaments pour les patients en Afrique.

Enquête de l'IFPMA sur la gestion des échantillons en Afrique¹⁵

En 2019, l'IFPMA a mené une enquête auprès des membres des associations régionales et locales de l'industrie pharmaceutique et a recensé environ 35 ARN africaines qui exigent des échantillons pour une évaluation réglementaire. Sur ces 35 pays, environ 17 exigent des échantillons pour le Contrôle Qualité (Figure 1).

Figure 1. Pays qui exigent et procèdent au contrôle analytique des échantillons en Afrique



Nombre de pays n'ayant pas d'informations sur les échantillons

Nombre de pays qui exigent des échantillons (sur 55)

Nombre de pays qui procèdent au contrôle analytique des échantillons (sur 35)

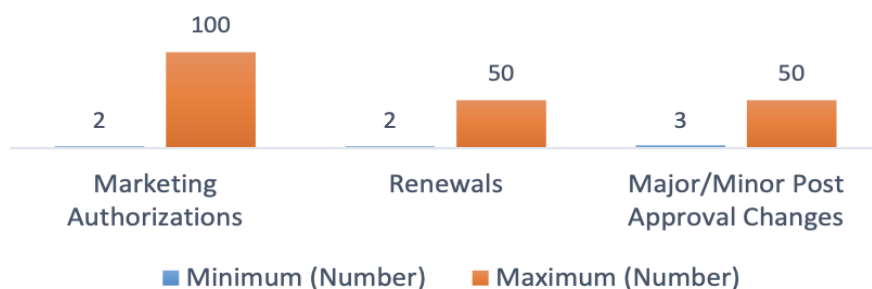
Source : Enquête du réseau de réglementation de l'IFPMA en Afrique sur la gestion des échantillons en Afrique, 2019

Souvent, il n'existe pas de nombre fixe ou prévisible d'échantillons exigés par les ARN pour les différents types de produits ou en fonction de la criticité de la variation soumise. La quantité d'échantillons demandée par chaque ARN peut varier d'un fabricant à l'autre. Même pour un seul fabricant, le nombre d'échantillons exigé peut également varier pour le même type de soumission réglementaire. Cette incohérence dans les exigences en matière d'échantillonnage complique la tâche du fabricant qui doit planifier les échantillons exigés pour la soumission.

Le nombre d'échantillons demandé peut aller de 2 à 100 unités pour les autorisations de mise sur le marché, de 2 à 50 pour les renouvellements, et de 3 à 50 pour les variations (Figure 2). Pour celles-ci, certains pays peuvent exiger le même nombre d'échantillons quelle que soit la classification de la variation (mineure ou majeure).

¹⁵ REMARQUE : Les données et les chiffres de la présente section ont été recueillis auprès de 8 sociétés membres de l'IFPMA. Les informations n'étaient disponibles que pour 35 des 55 pays, dont les sociétés disposent de données. Il n'y a aucune information sur la façon dont les échantillons sont gérés dans les 20 autres pays non visés par l'enquête.

Figure 2. Nombre d'échantillons exigés pour l'enregistrement, les renouvellements et les variations



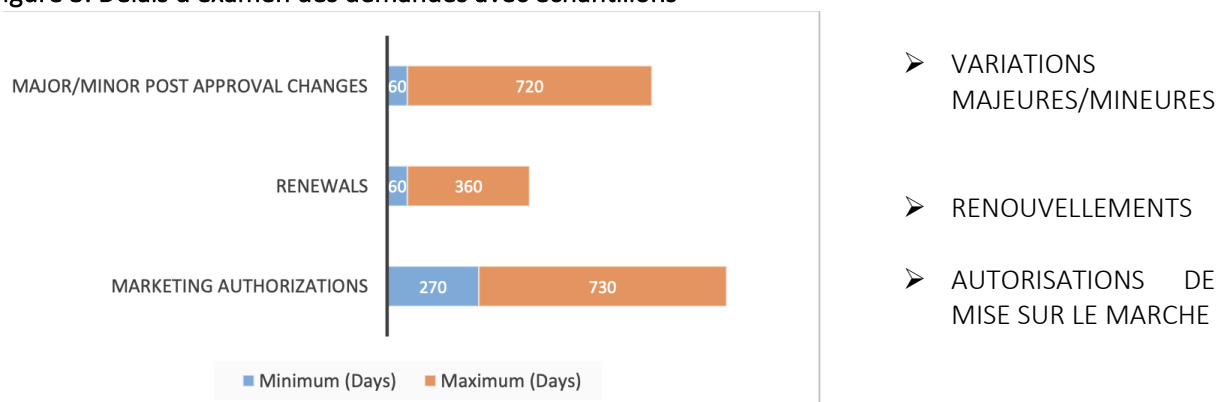
Autorisations de mise sur le marché Renouvellements Variations Majeures/Mineures

Source : Enquête du réseau de réglementation de l'IFPMA en Afrique sur la gestion des échantillons en Afrique, 2019

Les délais de fabrication et d'importation des échantillons destinés aux ARN peuvent également varier. Ils peuvent aller de 60 à 180 jours pour les autorisations de mise sur le marché initiales et de 60 à 365 jours pour les variations majeures et mineures. Ces délais d'approvisionnement d'échantillons (par les fabricants) aux ARN ont un impact direct sur les délais d'approbation des nouveaux médicaments ainsi que des variations.

En termes de délais d'évaluation par les ARN, ils se situent entre un minimum de 60 jours et un maximum de 720 jours. Notre enquête indique qu'un examen avec des échantillons peut aller de 270 à 730 jours pour une nouvelle autorisation de mise sur le marché, de 60 à 360 jours pour les renouvellements et jusqu'à 720 jours pour les variations.

Figure 3. Délais d'examen des demandes avec échantillons



Source : Enquête du réseau de réglementation de l'IFPMA en Afrique sur la gestion des échantillons en Afrique, 2019

Ces observations permettent de conclure que certaines pratiques actuelles de gestion des échantillons retardent l'évaluation et l'approbation des médicaments dans les pays africains. Ces retards peuvent entraver l'accès à des médicaments innovants aux patients du continent ou retarder l'accès à des versions améliorées d'un médicament commercialisé.

Axes d'amélioration de la gestion des échantillons en Afrique

L'IFPMA recense ci-dessous les possibilités d'amélioration des contrôles analytiques/échantillonnages en Afrique et recommande des dérogations fondées sur des conditions clairement définies pour éliminer progressivement ces demandes d'échantillons.

La *Reliance*^{4,7} des contrôles analytiques réalisés et/ou les décisions d'approbation prises par des ARN tiers permet d'éviter la multiplication des efforts afin de réduire les délais d'accès des patients aux médicaments et de prévenir les ruptures de stock afin d'assurer la continuité de leur approvisionnement. Cette approche repose sur la confiance, la collaboration entre les réseaux des ARN et le partage des résultats de conformité des analyses, qu'ils proviennent du laboratoire de contrôle d'une ARN de référence ou de résultats issus de certificats d'analyse approuvés par le fabricant et inspectés par une ARN de référence dans le cadre des BPF.

Dans le cas où la dérogation des échantillons par l'application des principes de *Reliance* n'est pas encore possible, voici quelques suggestions de bonnes pratiques de gestion des échantillons en Afrique.

- **Élaboration de lignes directrices claires pour les plans d'échantillonnage**

La Food and Drug Authority (FDA) du Ghana fournit aux fabricants des exigences claires et transparentes en matière d'échantillonnage, comprenant le calendrier d'échantillonnage adéquat, le volume et la forme posologique par catégorie de produits (molécules chimiques et/ou produits biologiques) pour les nouvelles AMM, les renouvellements et/ou les variations.

- **Adoption d'une approche fondée sur le risque**

La FDA Ghanéenne et l'ARN Egyptienne des Médicaments (EDA : Egyptian Drug Authority) ont adopté une approche fondée sur le risque, où les échantillons ne sont pas nécessaires pour les variations mineures ou sont dispensés si aucun contrôle analytique ne doit être effectué par l'ARN

Au Maroc, les échantillons ne sont pas exigés pour les renouvellements ou les variations, mais seulement pour les autorisations de mise sur le marché.

De même, l'agence nationale pour l'administration et le contrôle des aliments et des médicaments (NAFDAC : National Agency for Food and Drug Administration and Control) au Nigeria accepte que certaines variations majeures, telles que celles liées à des modifications du site de fabrication, soient examinées sur base de documents précis, sans qu'il soit nécessaire de fournir des échantillons.

- **Facilitation de l'importation de médicaments, y compris d'échantillons**

L'EDA a renoncé à la gestion des échantillons d'enregistrement afin d'accélérer les approbations des variations majeures. Cela se traduit par la vérification de tous les documents administratifs, tels que les formulaires de demande, en se basant sur les certificats BPF, les CPP et autres lettres d'approbation/d'autorisation accordées par le pays d'origine et dans le cadre d'engagements conditionnels post AMM comprenant une analyse qui est effectuée sur les 3 premiers lots au moment de l'expédition commerciale.

Grâce à cette approche fondée sur le risque et la *Reliance*, l'importation de médicaments est facilitée par le prélèvement d'échantillons lors des expéditions commerciales.

- **Flexibilité en matière d'élaboration des articles de conditionnement des échantillons**

L'EDA a également adopté certaines approches flexibles pour l'échantillonnage des articles de conditionnement, comme l'autorisation d'utiliser un conditionnement international en langue anglaise, avec l'engagement que le produit autorisé soit conforme aux exigences spécifiques du pays au moment de sa commercialisation ou de sa première expédition commerciale.

- **Flexibilité en matière de Contrôle Qualité des échantillons**

Le Contrôle Qualité des échantillons de l'EDA peut être effectué avant ou après l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché, pour autant qu'il soit effectué avant la commercialisation.

Toutefois, cette pratique est actuellement restreinte aux produits importés ayant été approuvés par le pays de référence.

Pour réduire la charge liée au Contrôle Qualité, l'ARN éthiopienne (EFDA : Ethiopian Food and Drug Administration) et l'EDA en Egypte procèdent à un échantillonnage aléatoire de routine au lieu de procéder au Contrôle Qualité systématique de tous les lots à l'importation.

Conclusion

Les ARN Africaines prennent des mesures importantes pour améliorer la gestion des échantillons - en dérogeant ou en supprimant progressivement le besoin d'échantillons et en adoptant des approches de *Reliance* et de reconnaissance d'expertise ou, lorsque ce n'est pas possible, en utilisant des approches pragmatiques pour simplifier les processus et réduire la charge réglementaire pour tous les acteurs concernés. L'IFPMA recommande aux ARN de se référer aux pratiques de l'OMS¹⁶ afin de poursuivre ces efforts et adopter ces approches dans de plus en plus de pays africains. Celles-ci témoignent en effet d'une vision collective des ARN locales et régionales dans l'amélioration et le renforcement des systèmes réglementaires, favorisant une plus grande coopération régionale et internationale. Cette démarche vise à garantir l'accès à des médicaments de qualité, sûrs et efficaces pour les patients africains.

¹⁶ OMS (juin 2020), OMS (juin 2020), Bonnes pratiques de *Reliance* dans la prise de décision réglementaire : principes et recommandations de haut niveau, document de travail QAS/20.851, ([Good Reliance practices in regulatory decision-making: high-level principles and recommendations](#))