



الوكالة المغربية للأدوية و المنتجات الصحية
ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ
Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé
Moroccan Agency for Medicine and Health Products

LIGNE DIRECTRICE
LA RECONNAISSANCE
DANS LA PRISE DE DECISION REGLEMENTAIRE

Table des matières

I. INTRODUCTION	6
II. OBJECTIFS	6
1. Souveraineté pharmaceutique :	7
2. Assise juridique :	7
3. Transparence :	7
4. Compétence :	7
5. Cohérence :	7
III. CHAMPS D'APPLICATION	8
IV. VOIES BASEES SUR LA RECONNAISSANCE	8
V. DOMAINES DE RECONNAISSANCE POUR LA DÉCISION RÉGLEMENTAIRE	8
1. Enregistrement et Autorisation de mise sur le marché (AMM) :	8
2. Pharmacovigilance :	11
1. Problèmes majeurs de sécurité :	13
2. Inadéquation avec le contexte épidémiologique ou clinique national :	13
3. Divergences relatives à l'indication ou aux conditions d'utilisation :	13
4. Contraintes réglementaires nationales :	14
3. Inspections de Bonnes Pratiques de Fabrication :	14
- Médicaments et vaccins fabriqués au Maroc pour le compte d'un tiers :	14
- Médicaments et vaccins fabriqués à l'étranger :	14
4. Contrôle qualité de médicaments/ Libération de lot de vaccins et sérums à usage humain :	14
5. Autorisation de Recherches biomédicales :	16



LISTE DES ABREVIATIONS

AMMPS : Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé

ANR : Autorité nationale de régulation

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CEP : Certificat de conformité aux monographies de la pharmacopée européenne

CPP : Certificat de produit pharmaceutique

CTD : Dossier Technique Commun

EDQM : Direction européenne de la qualité des médicaments

EMA : European Medicine Agency

EPI : Etablissement Pharmaceutique Industriel

EUA : Emergency Use Approval (autorisation d'utilisation d'urgence)

FDA : Food and Drug Administration

GBT : Outil mondial d'analyse comparative de l'OMS pour l'évaluation des systèmes nationaux de réglementation des médicaments et des vaccins (WHO Global Benchmarking Tool)

GMP/BPF : Good Manufacturing Practice (bonnes pratiques de fabrication)

GRP : Good Reliance Practice (bonnes pratiques de confiance)

ICH : Conseil international d'harmonisation

LNCM : Laboratoire National de Contrôle des Médicaments

OMS : Organisation mondiale de la santé

OMS-PQ : Préqualification de l'Organisation mondiale de la santé

PF : Produit fini

PGR : Plan de Gestion de Risques

SA : Substance active

WHO- EUL : Liste d'utilisation d'urgence de l'Organisation mondiale de la santé

PREFACE

Pour un objectif national, d'accès équitable à des Médicaments et à des vaccins sûrs, efficaces et de qualité, l'Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé (AMMPS) suit les Lignes Directrices de l'OMS relatives au renforcement du système réglementaire et en tant que pierre angulaire d'activités réglementaires efficaces, efficientes et intelligentes dans le domaine des médicaments et vaccins, le renforcement du système réglementaire de l'AMMPS reste une priorité de santé publique pour le Royaume du Maroc.

Compte tenu de l'ampleur et de la complexité des défis réglementaires, la mise en place et le maintien d'un système réglementaire mature nécessiteront des ressources adéquates, notamment des ressources humaines qualifiées et compétentes, ainsi qu'un investissement financier important.

L'AMMPS estime que les voies de la reconnaissance présentent des avantages pour le patient, l'industrie pharmaceutique et le gouvernement, en facilitant et en accélérant l'accès à des médicaments et vaccins de qualité, efficaces et sûrs, tout en économisant des ressources et en réduisant la charge des évaluateurs et des régulateurs.

Considérant que l'une des missions de l'AMMPS est de renforcer la coopération et les partenariats pour l'harmonisation des pratiques avec les organismes régionaux et internationaux ayant des missions similaires, comme stipulé à l'article 7 de la loi 10-22 relative à la création de l'Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé, l'Agence encourage toute forme de collaboration renforcée, innovante et efficace afin d'utiliser au mieux les ressources disponibles, d'éviter les doubles emplois et de mettre davantage l'accent, au niveau national, sur les activités réglementaires à valeur ajoutée qui ne peuvent être entreprises par d'autres autorités, telles que, mais sans s'y limiter : l'évaluation des médicaments, l'inspection de conformité aux règles de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) , la vigilance, la libération de lot des vaccins et des sérums à usage humain , l'évaluation des recherches biomédicales (les essais cliniques) et le contrôle qualité .

La reconnaissance permet à une autorité nationale de réglementation de reconnaître et/ou faire confiance à des décisions, des rapports, des certificats ou des informations d'autres pays ou d'organismes régionaux ou internationaux lors de la prise de décisions nationales. Elle permet de s'appuyer, de manière structurée et fondée sur le risque, sur les évaluations et les décisions d'autres autorités ou mécanismes reconnus par l'OMS, tout en conservant la responsabilité finale des décisions prises sur son territoire. Cette approche vise à optimiser l'utilisation des ressources réglementaires, à réduire les duplications d'évaluation et à accélérer les délais d'autorisation de mise sur le marché.

La présente Ligne Directrice établit les principes, les exigences minimales et les modalités de mise en œuvre de la reconnaissance, en cohérence avec les normes et outils de l'OMS, notamment l'Outil mondial d'analyse comparative de l'OMS (WHO Global Benchmarking Tool) pour l'évaluation des systèmes nationaux de réglementation des médicaments et des vaccins et les bonnes pratiques réglementaires.

Elle vise à soutenir le développement de systèmes réglementaires efficaces, transparents, axés sur la protection de la santé publique.

Cette reconnaissance peut être unilatérale, bilatérale ou multilatérale concernant les décisions réglementaires, mais l'autorité conserve ses propres responsabilités réglementaires pour sa propre prise de décision.

TERMINOLOGIE

Evaluation : Evaluation effectuée dans le cadre d'une fonction réglementaire (par exemple, l'évaluation d'une demande d'une autorisation initiale de mise sur le marché d'un médicament ou de toute modification post -autorisation, l'évaluation de données d'innocuité, l'évaluation effectuée dans le cadre de recherches biomédicale ou l'évaluation des rapports d'inspection).

Pharmacovigilance : Science et activités liées à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables des médicaments ou d'autres problèmes éventuels liés aux médicaments.

Libération officielle des lots de vaccins ou de sérums à usage humain : Revue complète du dossier de fabrication des lots de vaccins ou de sérums et le contrôle de chaque lot, avant sa mise sur le marché national, par l'Autorité Nationale de Régulation (ANR).

Certificat de libération officielle de lot : Acte par lequel l'ANR certifie que le lot de vaccin ou de sérum à libérer peut-être commercialiser sur l'ensemble du marché national.

Inspection de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) : Toute mission d'inspection d'un établissement pharmaceutique industriel réalisée dans le but de s'assurer que les opérations réalisées au niveau dudit établissement se font dans le respect des règles de Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments.

Confiance réglementaire : Acte par lequel les autorités de réglementation nationales peuvent prendre en compte des évaluations réalisées par une autre autorité de réglementation ou une institution de confiance, ou toute autre information fiable, et leur accorder une importance significative pour prendre sa propre décision. L'autorité qui accorde cette confiance reste indépendante, responsable des décisions qu'elle prend, même si elle s'appuie sur les décisions, les évaluations et les informations d'autres institutions.

Reconnaissance : Acceptation de la décision réglementaire prise par une autre autorité de régulation ou une institution de confiance. Cette reconnaissance est recommandée conformément aux exigences de l'outil d'analyse comparative mondiale (GBT) de l'Organisation Mondiale de la Santé et doit être fondée sur la preuve que les exigences réglementaires de l'autorité de réglementation de référence sont suffisantes pour satisfaire les exigences réglementaires de l'autorité qui entend se fier à elle.

Reconnaissance réglementaire unilatérale : Lorsqu'un pays choisit de se fier à une évaluation d'un autre pays ou de la reconnaître officiellement de manière unilatérale et sans réciprocité.

Voies réglementaires abrégées : Procédures réglementaires facilitées par la confiance, dans le cadre desquelles une décision réglementaire est uniquement ou partiellement fondée sur l'application de la confiance. Cela implique généralement un certain travail de la part de ARN qui pratique la confiance. On s'attend à ce que l'utilisation de la confiance permette d'économiser les ressources et le temps tout en garantissant l'application des normes de surveillance réglementaire.

Procédures réglementaires simplifiées : Procédures réglementaires qui sont facilitées par le recours à la confiance réglementaire et dans lesquelles une décision réglementaire est uniquement ou partiellement fondée sur la confiance réglementaire.

WHO-Listed Authority (WLA): Autorités nationales ou régionales de réglementation des Médicaments et des Produits de Santé qui répondent à des normes élevées internationales de qualité, sécurité et efficacité, se conformant à tous les indicateurs et exigences pertinents spécifiés par l'OMS pour le périmètre d'inscription demandé sur la base d'un processus d'évaluation comparative établi (GBT) et d'un processus d'évaluation des performances.

L'OMS met régulièrement à jour la liste des WLAs ; elle inclut aussi bien des agences nationales que des réseaux régionaux.

L'OMS a établi également :

- Une liste des WLA transitoires (tWLA) ; Une autorité de réglementation passera de la liste tWLA à la liste WLA permanente après avoir mené à bien le processus d'évaluation de ses performances, et la liste tWLA sera mise à jour en conséquence.
- Une liste des autorités nationales de réglementation (ANR) opérant au niveau de maturité 3 (ML3) et au niveau de maturité 4 (ML4).

I. INTRODUCTION

La mondialisation des technologies de la santé, qui évoluent rapidement, exige des efforts conjoints des Autorités Nationales de Régulation (ANR) afin d'assurer l'accès à des médicaments et vaccins sûrs et de qualité.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est également favorable à cette dépendance réglementaire, et définit cette approche comme étant « l'acte par lequel une autorité de régulation peut prendre en compte les évaluations effectuées par une autre autorité ou une institution digne de confiance et leur accorder un poids important ou tenir compte de toute autre information pour prendre sa propre décision. L'organisme demeure indépendant, responsable et redevable des décisions prises, même lorsqu'il s'appuie sur les décisions et les renseignements des autres. »

Par ailleurs, cette approche de confiance réglementaire recommandée par l'OMS, dans le cadre des bonnes pratiques de réglementation et des bonnes pratiques de confiance (GRP), est adoptée par l'AMMPS afin d'améliorer l'efficacité et l'efficience du processus de réglementation des médicaments.

Elle permet ainsi d'assurer un meilleur usage des ressources disponibles, d'éviter la duplication des efforts et de promouvoir l'accès rapide à des médicaments sûrs, efficaces et de qualité garantie, tout en mettant davantage l'accent, au niveau local, sur les activités réglementaires à valeur ajoutée, notamment, l'évaluation des dossiers d'enregistrement.

La mise en place de cette approche profitera non seulement à l'AMMPS, mais aussi aux patients, aux prestataires de soins de santé, à l'industrie pharmaceutique nationale et au Système National de Santé.

Aussi, il importe de rappeler que le fait de reconnaître ou d'utiliser les décisions des autorités réglementaires de référence ne remplace pas le respect des exigences législatives et réglementaires en vigueur au niveau national, pour ce, les soumissions et les preuves documentaires doivent être conformes auxdites exigences.

II. OBJECTIFS

L'objectif de ces Lignes Directrices est de fournir les orientations, les définitions et les concepts clés de mécanismes et d'activités de la reconnaissance unilatérale adoptée et mise en œuvre par l'Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé.

Les principes adoptés par cette reconnaissance sont conformes aux recommandations de l'OMS visant à optimiser les formes de collaboration innovantes et plus efficaces afin d'utiliser au mieux les ressources et l'expertise disponibles, d'éviter les doubles emplois et de garantir la sécurité, la qualité et l'efficacité des médicaments et vaccins mis sur le marché national.

1. Souveraineté pharmaceutique :

La décision de recourir à la confiance réglementaire et la manière de le faire au mieux reviennent à l'autorité nationale de régulation. Elle n'implique pas la dépendance ; il ne s'agit pas pour l'autorité concernée de sous-traiter son pouvoir ou sa responsabilité décisionnels.

En intégrant la confiance réglementaire dans sa pratique quotidienne, l'AMMPS maintient son indépendance et sa souveraineté de décision en décidant quand et comment l'utiliser et dans quelles circonstances.

2. Assise juridique :

Les procédures de recours à la reconnaissance et à la confiance sont cohérentes avec l'arsenal juridique national régissant les activités liées aux médicaments et vaccins.

3. Transparence :

Partant du principe que la transparence est un élément clé dans le cadre de l'adoption de nouvelles méthodes plus efficaces d'exercice des activités réglementaires, tant au niveau local qu'international, l'AMMPS à travers l'adoption de l'approche de la confiance réglementaire cherche ancrer son engagement pour une transparence en ce qui concerne les normes, les processus et les approches qu'elle adopte pour mettre en œuvre la confiance réglementaire.

En outre, la raison pour laquelle on se fie à une entité spécifique doit être claire et communiquée aux différentes parties prenantes.

4. Compétence :

L'AMMPS dispose des compétences nécessaires à la prise de décision pour une mise en œuvre adéquate des Lignes Directrices en matière de reconnaissance. Les compétences sont évaluées par des processus transparents.

5. Cohérence :

La décision de confiance de l'autorité est établie pour une catégorie spécifique et bien définie de produits et de pratiques.

III. CHAMPS D'APPLICATION

Les présentes Lignes Directrices couvrent les activités de reconnaissance concernant tout le processus lié aux médicaments et vaccins. Les procédures de confiance s'appliquent à l'autorisation de mise sur le marché, aux inspections BPF, aux activités de vigilance, aux recherches biomédicales (essais cliniques) et aux essais de laboratoire (Contrôle qualité), ainsi qu'à la libération officielle de lots des vaccins et des sérums à usage humain.

IV. VOIES BASEES SUR LA RECONNAISSANCE

Les voies de la reconnaissance sont des voies d'approbation alternatives non routinières utilisées par l'autorité nationale de régulation (AMMPS) dans ses décisions réglementaires. L'approbation de recherches biomédicales, de conformité aux BPF et aux BPC, de procédures de contrôle de la qualité, d'autorisation de mise sur le marché de médicament et vaccin et de décision de vigilance peut être accélérée en s'appuyant sur les décisions réglementaires antérieures d'une autorité réglementaire dotée de ressources suffisantes.

Cette reconnaissance vise à réduire les délais par rapport aux délais standards appliqués dans le cadre des pratiques réglementaires normales. Toutefois, l'AMMPS reste responsable des décisions prises et doit en rendre compte.

V. DOMAINES DE RECONNAISSANCE POUR LA DÉCISION RÉGLEMENTAIRE

Les domaines de reconnaissance comprennent l'enregistrement et l'autorisation de mise sur le marché, les inspections BPF, les recherches biomédicales, la vigilance et les décisions relatives aux tests de contrôle de la qualité (QC) afin de garantir la mise en œuvre complète et la conformité à l'itinéraire de confiance.

1. Enregistrement et Autorisation de mise sur le marché (AMM) :

L'AMMPS peut appliquer la procédure de reconnaissance pour l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché.

Dans le cadre des procédures d'autorisation de mise sur le marché (AMM), les demandes d'enregistrement initial, de renouvellement quinquennal et de modification d'AMM relevant d'une approche d'évaluation fondée sur la reconnaissance sont instruites selon des deux voies d'évaluation suivantes :

A- Vérification :

La vérification concerne principalement le module 1, le cas échéant, les rapports d'évaluation des données Qualité, techniques, précliniques et cliniques figurant dans les modules 3, 4 et 5 du dossier format CTD. Elle est applicable pour tous les types des médicaments notamment de référence, biologique, biosimilaire ou générique qui ont été approuvés par une institution ou une ou plusieurs autorités réglementaires de référence pour l'AMMPS.

La vérification concerne les types de demandes spécifiés ci-dessous :

- Autorisation de mise sur le marché pour les nouveaux produits.
- Extension de présentation, de dosage, de forme, de conditionnement primaire et d'indications thérapeutiques.
- Renouvellement quinquennal.
- Modifications.

Sont concernés par le système de vérification, les dossiers de demande émanant des autorités de régulation pharmaceutique suivantes:

Food and Drug Administration des États-Unis (US FDA), Agence européenne des médicaments (EMA), Ministère Japonais de la santé, du travail et du bien-être, représenté par l'Agence des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux (MHLW)/ (PMDA), Institut Suisse des produits thérapeutiques (Swissmedic), Therapeutic Goods Administration (TGA), (Australie), Préqualification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS PQ) et les Produits enregistrés à l'AMMPS dans le cadre de la procédure collaborative de la WHO d'enregistrement des produits pharmaceutiques et vaccins autorisés par une WLA.

B- Évaluation abrégée :

L'évaluation abrégée est basée essentiellement sur la vérification des aspects administratifs et techniques suivants :

- Vérification de la similitude pour s'assurer que la demande d'enregistrement du produit soumis à l'AMMPS est identique au produit enregistré par l'autorité réglementaire de référence.
- Évaluation du module 1 : information administrative
- Évaluation de certains aspects de la qualité de la substance active et de produit fini (Ex : le DMF, la validation du procédé de fabrication du produit fini, l'étude de stabilité du produit fini ...)
- Vérification des résumés clinique et préclinique.

Cette procédure s'applique en principe à tous les types de médicaments, y compris les vaccins et les biosimilaires, qui ont été approuvés par une ou plusieurs autorités réglementaires de référence, elle est indiquée spécifiquement pour les types des demandes suivantes :

- Autorisation de mise sur le marché pour les nouveaux produits, extension de dosage, de forme.
- Extension d'indications thérapeutiques.
- Renouvellement quinquennal.
- Modifications.

Les procédures de vérification et d'évaluation abrégée ne dispensent pas du dépôt d'un dossier CTD complet. Toutes les données et les informations nécessaires à une évaluation approfondie doivent être dûment fournies. Les évaluateurs peuvent être amenés à examiner les données du dossier, même en présence de rapports d'évaluation émis par d'autres autorités.

Sont concernés par le système de l'évaluation abrégée, les dossiers de demande émanant des autorités de réglementation de référence de l'OMS, qui sont répertoriées dans la liste « WLA».

a- Evaluation des données sur la qualité de la substance active :

Les données relatives à la qualité de la substance active, spécifiées dans le module 3 du dossier format CTD pour les médicaments importés, doivent être une copie identique des informations antérieurement transmises aux Autorités de Référence. Cela garantit une assurance adéquate concernant l'identité, la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit en question.

La conformité intégrale entre les données soumises dans le dossier et celles présentées aux autorités de référence établit un niveau de confiance et de garantie adéquat, renforçant ainsi la crédibilité du processus d'évaluation réglementaire.

Au lieu de procéder à une réévaluation du module de qualité, l'évaluation peut reconnaître l'une des options suivantes pour valider la qualité de la substance active :

- Le certificat de conformité aux monographies de la pharmacopée européenne (CEP)
- La Préqualification de la substance active par le programme de préqualification de l'OMS pour les ingrédients pharmaceutiques actifs.
- La partie substance active du format CTD : dans ce cas le demandeur doit soumettre une lettre de déclaration attestant que tous les aspects de la qualité de la substance active, y compris, mais sans s'y limiter, la fabrication, le contrôle, les spécifications de libération et de durée de conservation, le conditionnement primaire, la source des ingrédients est identique à celle actuellement approuvée par l'autorité réglementaire de référence.

Le demandeur doit soumettre également, quel que soit l'option choisie, une lettre d'engagement du fabricant de la substance active pour informer l'AMMPS en cas de retrait ou de modification importantes susceptibles d'altérer la qualité, la pureté et la stabilité de la substance active.

b- Evaluation des données cliniques et non cliniques :

Les catégories de médicaments dispensées de l'évaluation des données cliniques et non cliniques comprennent ceux approuvés par une autorité reconnue par l'AMMPS ou pré-qualifié par l'OMS.

Un passage par la commission nationale d'autorisation de mise sur le marché est obligatoire pour juger l'intérêt thérapeutique des produits, où seules les indications thérapeutiques sont présentées.

c- Evaluation des données relatives à la bioéquivalence :

Les médicaments génériques importés, qui sont approuvés par une autorité réglementaire reconnue par l'AMMPS, soumettent des études de bioéquivalence ou des demandes de bioexonération (si applicable), qui peuvent être dispensés de l'évaluation.

Un passage par la commission de bioéquivalence est nécessaire pour confirmer cette dispense de l'évaluation.

d- Renouvellement quinquennal :

En adhérant aux mêmes principes que ceux appliqués lors de l'autorisation initiale de mise sur le marché, la confiance réglementaire s'applique également à l'évaluation des renouvellements quinquennaux, lesquels sont validés par des autorités reconnues par l'AMMPS.

Il est impératif de fournir une preuve de cette approbation par l'agence de référence, soulignant ainsi la continuité et la pérennité de la conformité aux normes réglementaires rigoureuses.

e- Modifications post-autorisation :

Sur la base des mêmes principes que pour l'autorisation initiale de mise sur le marché, la confiance réglementaire est appliquée à l'évaluation des modifications post-autorisation approuvées par les autorités de réglementation de référence. Ceci permet une gestion efficace du cycle de vie des médicaments thérapeutiques enregistrés.

Les modifications envisagées doivent concorder exactement avec celles qui ont été approuvées par l'autorité de référence. Il est impératif de fournir une attestation de l'approbation émise par l'agence de référence.

2. Pharmacovigilance :

L'Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé assure un suivi continu de la sécurité des médicaments et des vaccins tout au long de leur cycle de vie. Elle veille ainsi à ce que leur rapport bénéfice/risque reste favorable après leur commercialisation.

Dans le cadre de ses missions, l'AMMPS applique des mécanismes de reconnaissance en pharmacovigilance, en s'appuyant sur les décisions et les travaux des autorités réglementaires de référence reconnues.

A- Critères d'éligibilité à la reconnaissance réglementaire en pharmacovigilance

Le Maroc applique une approche de reconnaissance unilatérale en matière de pharmacovigilance.

Sont considérées comme autorités de référence :

- Les autorités de réglementation reconnues, inscrites sur la liste des « WLA » de l'OMS;
- Les autorités réglementaires nationales ayant atteint un niveau de maturité 4 (ML4) ou un niveau de maturité 3 (ML3), conformément aux résultats de l'Outil mondial d'analyse comparative de l'OMS.

B- Principaux mécanismes de confiance règlementaire en pharmacovigilance

1. Partage et intégration des informations de sécurité

L'AMMPS assure un échange continu d'informations de sécurité aux niveaux national et international :

- Le Centre National des Vigilances Sanitaires et Gestion des Risques transmet les données de sécurité des médicaments à la base de données internationale, développée et gérée par l'Uppsala Monitoring Centre.
- Les décisions et travaux émis par les autorités réglementaires reconnues par l'AMMPS sont analysés et pris en considération pour orienter la surveillance et la gestion des risques au niveau national.

2. Évaluations abrégées en pharmacovigilance :

Pour l'évaluation des plans de gestion des risques et des mises à jour informations du produit, l'AMMPS s'appuie largement sur les décisions et évaluations déjà réalisées par les autorités de référence WLA et ML4.

2.1 Évaluation des Plans de Gestion de Risques (PGR) :

L'AMMPS vérifie la conformité administrative du document soumis, en s'assurant qu'il correspond au PGR approuvé par l'autorité de référence WLA ou ML4.

L'EPI doit fournir le résumé du PGR adapté au contexte local, qui donne les informations notamment sur l'adéquation des actions de minimisation des risques au contexte national.

L'AMMPS adopte les conclusions internationales et se limite à vérifier si les actions proposées sont applicables au contexte national et si des adaptations locales s'imposent.

2.2 Évaluation des mises à jour des Informations sur le Produit relatives à la sécurité :

Pour les mises à jour des informations sur le produit (Résumé des Caractéristiques du Produit, notice, étiquetage) résultant de décisions de sécurité prises par une autorité réglementaire de référence WLA :

- L'AMMPS vérifie la cohérence avec les conditions de l'AMM nationale (indications autorisées, formes disponibles, etc)
- L'AMMPS s'assure que la mise à jour correspond à celle approuvée par l'autorités de réglementation de référence.

Exploitation des résultats des études de sécurité (PASS) et des études d'efficacité (PAES) :

Les études de sécurité (PASS) et des études d'efficacité (PAES), conduites par des autorités de référence WLA, ML4 et ML3, peuvent être exploitées par l'AMMPS afin d'enrichir la pharmacovigilance nationale.

Ces études permettent de suivre la sécurité et l'efficacité des médicaments en conditions réelles d'utilisation, d'identifier de nouveaux risques ou de mieux caractériser les risques connus et de proposer, le cas échéant, des actions de minimisation des risques adaptées au contexte marocain.

3. Evaluation des signaux de sécurité émergents :

Les signaux de sécurité émergents identifiés par les autorités réglementaires de référence WLA, ML4 et ML3, font l'objet d'une analyse prioritaire par l'AMMPS, selon une approche basée sur le risque.

L'Agence évalue la pertinence et l'impact potentiel de ces signaux au niveau national, détermine le degré d'urgence et définit les actions de minimisation des risques appropriées au contexte nationale.

4. Gestion des urgences de santé publique :

En situation d'urgence sanitaire (par exemple lors de pandémies), l'AMMPS s'appuie sur les données générées par les autorités de référence WLA et ML4. Ces données permettent d'ajuster rapidement les recommandations nationales, de renforcer la surveillance de la sécurité des médicaments utilisés en situation exceptionnelle et de soutenir une prise de décision réglementaire réactive et proportionnée au risque.

C- Situations de divergence – principe de souveraineté réglementaire :

Même lorsqu'elle s'appuie sur les décisions d'autorités réglementaires de référence reconnues, l'AMMPS conserve pleinement sa souveraineté réglementaire. À ce titre, elle peut décider de ne pas suivre, ou d'adapter, une décision de sécurité internationale lorsque la protection de la santé publique au niveau national l'exige. Ces situations de divergence peuvent notamment intervenir dans les cas suivants :

1. Problèmes majeurs de sécurité :

L'AMMPS peut s'écarter d'une décision de référence lorsque de nouveaux éléments de sécurité apparaissent après l'évaluation initiale, notamment :

- L'identification d'un signal de pharmacovigilance grave ou inattendu, non pris en compte ou insuffisamment documenté lors de l'évaluation par l'autorité de référence ;
- L'existence d'actions de minimisation des risques renforcées imposées par l'autorité réglementaire de référence, mais jugées difficiles à mettre en œuvre dans le contexte national.

2. Inadéquation avec le contexte épidémiologique ou clinique national :

Une décision de sécurité internationale peut ne pas être pleinement transposable au contexte marocain lorsque la prévalence de la maladie ou les pratiques thérapeutiques diffèrent significativement, avec un impact potentiel sur le profil de sécurité du produit ;

3. Divergences relatives à l'indication ou aux conditions d'utilisation :

L'AMMPS peut également revoir une décision de sécurité de référence lorsque :

- L'indication approuvée à l'international n'est pas alignée avec l'indication nationale;
- La posologie, la durée de traitement ou la voie d'administration recommandées sont susceptibles d'augmenter le risque d'effets indésirables dans les conditions d'utilisation locales ;

- Les conditions d'utilisation exigent une surveillance clinique ou biologique spécialisée qui n'est pas disponible ou accessible sur l'ensemble du territoire.

4. Contraintes réglementaires nationales :

L'AMMPS peut s'écarter d'une décision de sécurité internationale en raison de spécificités réglementaires nationales, notamment :

- L'incompatibilité avec la législation nationale en vigueur, incluant des restrictions particulières ou le statut spécifique de certaines substances ;
- La nécessité d'imposer des conditions spécifiques de prescription, de dispensation ou de suivi, non prévues dans l'autorisation accordée à l'international.

3. Inspections de Bonnes Pratiques de Fabrication :

- Médicaments et vaccins fabriqués au Maroc pour le compte d'un tiers :

L'AMMPS peut reconnaître les inspections BPF effectuées par une autorité de réglementation étrangère reconnue si les conditions suivantes sont respectées :

- Les pharmaciens inspecteurs du Pôle Inspections de l'AMMPS assistent à l'inspection menée par l'autorité de réglementation étrangère ;
- Les rapports d'inspection concluent à la conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication ;
- Le certificat BPF délivré par l'autorité de réglementation étrangère reconnue est valide.

- Médicaments et vaccins fabriqués à l'étranger :

Considérant l'article 9 de la loi 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie, les établissements étrangers déjà inspectés par leurs autorités de réglementation ou par un organisme étranger reconnu par l'AMMPS, peuvent être dispensés des inspections BPF marocaines (AMMPS), sous réserve de fournir :

- Le certificat BPF valide délivré par l'autorité étrangère reconnue ;

A défaut,

- Le rapport d'inspection comportant les conclusions desdites autorités attestant de la conformité aux BPF.

4. Contrôle qualité de médicaments/ Libération de lot de vaccins et sérums à usage humain :

Le Laboratoire national de contrôle des médicaments (LNCM), relevant de l'AMMPS et conscient de son rôle sécuritaire, a toujours accordé une importance au développement, à l'amélioration de ses performances et son équipement, ainsi qu'à la formation et l'encadrement

de son personnel. Cette mise à niveau technique et l'investissement de son personnel ont permis au LNCM d'être :

- Préqualifié par l'OMS ;
- Accrédité par la Direction européenne de la qualité des médicaments (EDQM), organe du Conseil de l'Europe, selon la norme de qualité internationale ISO 17025;
- Et membre du réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL).

Cette notoriété acquise et cette reconnaissance internationale ont permis au LNCM de s'appuyer sur les rapports d'analyse de laboratoires pré-qualifiés par l'OMS ou accrédités ISO/IEC 17025 : 2017 par des organismes d'accréditation reconnus à l'échelle internationale. Dans ce cas, les produits qui peuvent être dispensés du contrôle analytique sont les médicaments en produit fini ou en produit intermédiaire, les vaccins et les substances actives.

▪ **Contrôle de la qualité des substances actives :**

L'AMMPS, sous certaines conditions, peut reconnaître le certificat de conformité aux monographies de la pharmacopée européenne (CEP) d'une substance active.

Les substances actives rentrant dans la fabrication des médicaments enregistrés au niveau des pays du réseau des laboratoires officiels de contrôle des médicaments européens (OMCLs) ne font pas l'objet de contrôle analytique.

Les substances actives rentrant dans la fabrication des médicaments enregistrés dans d'autres pays ou celles concernant les médicaments fabriqués localement font l'objet des contrôles analytiques suivants : L'identification par spectroscopie Infra-rouge, la teneur en eau et/ou la recherche des solvants résiduels, ainsi que le dosage des substances apparentées.

▪ **Contrôle qualité des produits finis, intermédiaires et vaccins :**

-Vérification de la concordance des tests analytiques aux spécifications du dossier technique et de la pharmacopée en vigueur ;

-Vérification de la concordance entre le dossier technique et le bulletin d'analyse ;

-Vérification des résultats par rapport aux spécifications des données techniques.

▪ **Certificat de libération officielle de lot d'un vaccin ou d'un sérum à usage humain :**

Lorsque le vaccin ou le sérum importé objet du dossier de demande de certificat de libération officielle de lot dispose d'un certificat de libération de lot délivré par une autorité réglementaire stricte reconnue par l'AMMPS; Le contrôle analytique n'est pas réalisé de manière systématique. Le recours à des essais indépendants est décidé par l'AMMPS selon une approche fondée sur le risque, notamment en fonction du statut du fabricant, des antécédents de non-conformité, de la nature du vaccin ou de tout autre facteur pertinent. Le délai imparti pour l'examen du dossier de demande de certificat de libération d'un lot de vaccin ou de sérum est fixé à sept (7) jours. Ce délai peut être prolongé en cas de non-conformité documentaire ou lorsque la réalisation d'analyses complémentaires s'avère nécessaire.

5. Autorisation de Recherches biomédicales :

Lorsqu'il s'agit d'une recherche biomédicale enregistrée et autorisée par une autorité de référence, l'AMMPS peut reconnaître et/ou utiliser les décisions, les rapports et toutes autres informations pertinentes relatifs aux recherches biomédicales émanant des autorités réglementaires ou d'organismes régionaux ou internationaux reconnus par l'AMMPS.

Le promoteur est tenu de communiquer immédiatement à l'AMMPS toutes informations pouvant impacter la balance bénéfices – risques et l'innocuité du produit médical expérimental, obtenues au cours de la recherche ou reçues de toute autre source internationale ou nationale, y compris les informations provenant des recherches biomédicales ou des études épidémiologiques, d'expérimentations animales, de rapports de la littérature et d'articles scientifiques, ainsi que les rapports des autorités réglementaires internationales.

L'AMMPS peut appliquer une procédure de reconnaissance pour l'autorisation d'une recherche biomédicale :

-La recherche biomédicale interventionnelle devant être réalisée au Maroc a été dûment enregistrée et autorisée par l'(les) autorité(s) réglementaire(s) de référence.

-Les documents (exemple : protocole de la recherche, la brochure de l'investigateur, les rapports non cliniques, les rapports d'études antérieures et autres documents pertinents...) sont identiques à ceux soumis, évalués et approuvés par l'(les) autorité (s) réglementaire (s) de référence.

Le dossier de demande de l'autorisation de recherche biomédicale interventionnelle doit répondre aux exigences en vigueur.

Les dossiers objet de reconnaissance passent par une vérification du dossier d'autorisation du pays d'origine ainsi que du dossier relatif au médicament expérimental. La documentation locale fait l'objet d'une évaluation selon la procédure en vigueur.

Le dossier de demande est présenté à la commission nationale de l'octroi des autorisations des recherches biomédicales interventionnelles pour la prise de décision.

VI. AUTORITES REGLEMENTAIRES RECONNUES PAR L'AMMPS

Les autorités réglementaires reconnues par l'AMMPS sont :

- a) Les autorités répertoriées par l'OMS (WLA) et les autorités des niveaux de maturité 3 et 4 (ML3 et ML4) ;
- b) WLA (WHO-listed Authority) : Une autorité réglementaire ou un système réglementaire régional dont il a été établi qu'il respecte tous les indicateurs et exigences pertinents spécifiés par l'OMS pour le champ demandé, sur la base d'un processus établi de comparaison et d'évaluation des performances ;
- c) Les organisations internationales dont le Maroc est membre telle l'Organisation Mondiale de la Santé notamment dans le cadre de la procédure d'enregistrement collaboratif ;

- d) Laboratoires ou institutions Collaborateurs OMS contractés par cette organisation pour effectuer des contrôles de qualité sur les vaccins, particulièrement dans le cadre de son programme de préqualification des vaccins ;
- L'AMMPS accorde également une importance considérable aux médicaments et vaccins préqualifiés ou approuvés par l'OMS notamment dans le cas d'urgence sanitaire.

VII. REFERENCES :

- Loi n°10-22 relative à la création de l'Agence marocaine du médicament et des produits de santé.
- Loi n°28-13 relative à la protection des personnes participantes aux recherches biomédicales.
- Décret n° 2-20-326 du 22 chaabane 1442 (05 avril 2021) pris pour l'application de la loi n° 28-13 relative à la protection des personnes participant aux recherches biomédicales
- Loi n°17-04 relative au code du médicament et de la pharmacie.
- Décret n° 2-14-841 relatif à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain.
- Décret-loi n° 2-24-728 complétant la loi n°17-04 portant code du médicament et de la pharmacie, chapitre II, section I bis. Libération officielle des lots de vaccins ou de sérums à usage humain.
- Décret 2-24-729 fixant les conditions et les modalités d'octroi du certificat de libération officielle du lot
- Arrêté du Chef du Gouvernement n° 3.25.25 du 29 hijja 1446 (26 juin 2025) pris pour l'application de l'article 10 du décret n° 2-24-729 du 26 rabii I 1446 (30 septembre 2024) fixant les conditions et les modalités d'octroi du certificat de libération officielle du lot.
- Décret n° 2-07-1064 du 5 rejeb 1429 (9 juillet 2008) relatif à l'exercice de la pharmacie, à la création et à l'ouverture des officines et des établissements pharmaceutiques.
- Décret n° 2.24.327 du 5 décembre 2024 relatif au certificat de libre vente et au certificat de conformité aux bonnes pratiques de fabrication
- Ligne directrice relative aux Mécanismes de reconnaissance « reliance » appliqués à l'enregistrement des médicaments
- Lignes directrices sur les exigences des données non cliniques & cliniques d'un dossier CTD
- Lignes directrices sur les exigences des données qualité d'un dossier de médicament expérimental
- WHO Annex 10 Good reliance practices in the regulation of medical products: high-level principles and considerations.
- Bonnes pratiques de confiance dans la réglementation des produits médicaux : principes et considérations de haut niveau (annexe 10, série de rapports techniques de l'OMS, n° 1033, 2021).
- Bonnes pratiques de réglementation des produits médicaux (Annex 11, WHO Technical Report Series, No.1033, 2021).
- [1] OMS, 2020. Draft Good regulatory practices for regulatory oversight of medical products. Working document QAS/16.686/Rev.3<https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/current-projects/qas16-686-rev-3-good-regulatory-practices-medical-products.pdf>.

-[2] Contexte et cadre juridique. Certification de Conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne. Strasbourg: Conseil de l'Europe, Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé; 2020 (<https://www.edqm.eu/fr/contexte-juridique-certificationDEQM-77.html>, consulté le 29 janvier 2021)

Historique des révisions

Version	Date	Modification apportées
1.0		Création



Adresse

Rue Lamfadal Charkaoui B.P. 6206
Rabat Instituts - Maroc

Tel. +212 5 37 68 22 89 / +212 5 37 77 06 45

E-mail: contact@ammeps.gov.ma