

2023-2024

Thèse

Pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

**Réglementation de
l'enregistrement des produits de
santé dans les pays du Golfe**

État des lieux des modèles en place et perspectives

--

**Regulation of registration of health
products in Gulf countries**

State of play of existing models and prospects

Khayata Aya

Née le 24 Mars 1996 à Angers (49)

Sous la direction de M. Beauchesne Corentin
Et la co-direction de M. Séraphin Denis

Membres du jury

CLERE Nicolas | Président

BEAUCHESNE Corentin | Directeur

SERAPHIN Denis | Co-Directeur

EL MAIMOUNI Dounia | Membre

DAMERDJI Selma | Membre

Soutenue publiquement le :
05 Décembre 2023



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) **KHAYATA Aya**
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **06/11/2023**

Aya Khayata

**Cet engagement de non plagiat doit être signé et joint
à tous les rapports, dossiers, mémoires.**

Présidence de l'université
40 rue de rennes – BP 73532
49035 Angers cedex

Tél. 02 41 96 23 23 | Fax 02 41 96 23 00



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

"La Faculté de Santé déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation."

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien Faure

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Mathieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LARCHER Géraud	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRES	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VERERELOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHARD Isabelle	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
RICHOME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine



MAÎTRES DE CONFÉRENCES

BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIE Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

RIOU Jérémie	BIostatistiques	Pharmacie
RIQUIN Elise	PEDopsychiatrie ; Addictologie	Médecine
RONY Louis	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique	Médecine
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SCHMITT Françoise	Chirurgie Infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	Médecine Générale	Médecine
VIAULT Guillaume	Chimie Organique	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER		
ELHAJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
FISBACH Martine	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Héliène	ANGLAIS	
PAST		
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	OFFICINE	Pharmacie
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
PICCOLI Giorgia	NEPHROLOGIE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué au bon déroulement de cette thèse.

À mon président de thèse, le professeur Nicolas CLERE, je vous remercie de l'honneur de présider cette thèse.

À mon co-directeur de thèse, le professeur Denis SERAPHIN, je vous remercie d'avoir accepté de co-diriger ma thèse. Votre soutien et votre aide précieuse m'ont permis de mener à bien cette thèse.

À mon directeur de thèse, Monsieur Corentin BEAUCHESNE, je te remercie de m'avoir accompagnée tout au long de cette thèse. Tes conseils avisés, ta disponibilité, tes encouragements et ta bienveillance m'ont permis d'élaborer cette thèse.

Aux membres de mon jury, Madame Dounia EL MAIMOUNI et Madame Selma DAMERDJI, chefs de projets en affaires réglementaires, je vous remercie de votre participation à mon jury et la mise à disposition de vos conseils, votre savoir et votre expérience.

À l'ensemble de mes professeurs, je vous exprime ma gratitude pour la qualité de vos enseignements et votre pédagogie tout au long de mes études.

À l'équipe GRA IC du laboratoire pharmaceutique Ipsen, je vous exprime ma reconnaissance pour votre partage au quotidien.

À toutes mes amies, je vous remercie pour tous nos moments passés ensemble.

À toute ma famille, mes grands-parents, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines, je vous remercie pour tout ce que vous m'avez apporté et pour m'avoir soutenue tout au long de ces études.

À mes sœurs, merci pour votre humour et votre enthousiasme. Vos encouragements au quotidien ont été un pilier toutes ces années. Votre affection et votre bienveillance m'ont permis de m'épanouir. A Mounia j'ajoute, bon courage à ton tour pour ta thèse de pharmacie !

À mes parents, merci pour vos attentions et votre amour inconditionnel. Les valeurs que vous m'avez inculquées et l'amour reçu m'ont permis de grandir et de devenir la femme que je suis aujourd'hui.

À mon mari, merci pour ton soutien dans le parcours qu'a été cette thèse. Ta patience, ton humour et ta joie de vivre font de toi le soleil de ma vie. J'espère que tu seras fier de moi.

Table des matières

TABLE DES MATIERES	8
TABLE DES ILLUSTRATIONS	12
TABLE DES TABLEAUX.....	14
LISTE DES ABREVIATIONS	15
INTRODUCTION	17
PARTIE 1 : ENVIRONNEMENT REGIONAL ET HISTORIQUE DES PAYS DU GOLFE.....	19
1. Contexte régional des pays du Golfe	19
1.1. Contexte régional global : régional et politique, démographique et social, économique	19
1.1.1. Situation régionale et politique.....	19
1.1.2. Situation démographique et sociale	20
1.1.3. Situation économique.....	20
1.2. Arabie Saoudite	25
1.2.1. Situation régionale et politique.....	25
1.2.2. Situation démographique et sociale	25
1.2.3. Situation économique.....	26
1.3. Bahreïn.....	26
1.3.1. Situation régionale et politique.....	26
1.3.2. Situation démographique et sociale	27
1.3.3. Situation économique.....	28
1.4. Émirats Arabes Unis.....	28
1.4.1. Situation régionale et politique.....	28
1.4.2. Situation démographique et sociale	29
1.4.3. Situation économique.....	29
1.5. Koweït	30
1.5.1. Situation régionale et politique.....	30
1.5.2. Situation démographique et sociale	31
1.5.3. Situation économique.....	31
1.6. Oman	32
1.6.1. Situation régionale et politique.....	32
1.6.2. Situation démographique et sociale	32
1.6.3. Situation économique.....	33
1.7. Qatar	33
1.7.1. Situation régionale et politique.....	33
1.7.2. Situation démographique et sociale	34
1.7.3. Situation économique.....	34
1.8. Yémen.....	34
1.8.1. Situation régionale et politique.....	34
1.8.2. Situation démographique et sociale	35
1.8.3. Situation économique.....	36
2. Contexte politique, géopolitique et mondialisation	36
2.1. Conflits au sein des pays du Golfe	37
2.1.1. Contexte religieux.....	37
2.1.2. Printemps arabe	38
2.1.3. Guerre civile au Yémen	39
2.1.4. Crise du Golfe	39
2.2. La mise en place de réformes	40
2.2.1. Réformes politiques limitées	41
2.2.2. Réformes socio-économiques	41
2.2.3. Droits de l'Homme	43
2.3. La place des pays du Golfe dans la mondialisation	44
2.3.1. La mondialisation par le commerce.....	44
2.3.2. La mondialisation par la culture et le tourisme.....	45
3. Le Conseil de Coopération du Golfe (GCC).....	47

3.1.	La construction du GCC	48
3.2.	Structure et fonctionnement	49
3.3.	Les principales réalisations du GCC.....	50
3.3.1.	Coopération économique et commerciale	50
3.3.2.	Coopération en matière de sécurité, militaire et géopolitique.....	51
3.3.3.	Autres domaines de coopération	51
3.4.	Limites de la coopération.....	52
4.	Santé	53
4.1.	Situation épidémiologique et de santé publique	53
4.2.	Systèmes de santé des pays du Golfe	55
4.2.1.	Les dépenses de santé	55
4.2.2.	Les systèmes de santé	57
4.2.3.	Évolution des systèmes de santé.....	60
4.3.	Marché pharmaceutique des pays du Golfe.....	61
4.3.1.	Le marché pharmaceutique.....	61
4.3.2.	Opportunités d'évolution du marché pharmaceutique	64
PARTIE 2 : LA REGLEMENTATION PHARMACEUTIQUE DANS LES PAYS DU GOLFE		66
1.	Autorités réglementaires nationales des pays du Golfe et procédures d'enregistrement national des médicaments	66
1.1.	Arabie Saoudite	69
1.2.	Bahreïn.....	77
1.3.	Émirats Arabes Unis.....	80
1.4.	Koweït.....	83
1.5.	Oman	85
1.6.	Qatar	88
1.7.	Yémen.....	90
2.	La coopération en santé dans le GCC.....	92
2.1.	Présentation du Conseil de la Santé du GCC (GHC)	92
2.1.1.	Mise en place	92
2.1.2.	Structure	93
2.1.3.	Vision, mission et objectifs	94
2.1.4.	Réalisations dans le domaine de la santé	94
2.2.	Grands programmes	95
2.2.1.	Achats conjoints (« <i>Tenders</i> »).....	97
a)	Mission et objectifs	97
b)	Conditions.....	98
c)	Avantages.....	99
d)	Limites	99
2.2.2.	Enregistrement central	100
2.3.	La procédure d'enregistrement centrale des médicaments	100
2.3.1.	Le Comité GCC-DR.....	100
a)	Contexte.....	100
b)	Organisation.....	101
c)	Mission et objectif	102
d)	Fonctions et responsabilités	102
2.3.2.	Processus d'enregistrement central d'un médicament.....	103
a)	L'enregistrement central de la société pharmaceutique et du site fabricant.	103
b)	L'enregistrement central du produit pharmaceutique	104
c)	La standardisation des prix	108
d)	La phase d'enregistrement national	110
e)	Gestion du cycle de vie du produit	111
3.	Comparaison des réglementations nationales et centralisée.....	111
3.1.	Similitudes et différences des structures des autorités réglementaires et des procédures d'enregistrement	112
3.1.1.	Structure et fonctionnement des autorités nationales de santé.....	112
3.1.2.	Ressources et expertises	112
3.1.3.	Vers une harmonisation et une standardisation des requis réglementaires.....	113
3.2.	Disparités dans l'harmonisation et l'implémentation des réglementations pharmaceutiques.....	118

3.2.1.	Processus d'harmonisation régionale du GHC.....	118
3.2.2.	L'implémentation du format eCTD	118
3.2.3.	Les systèmes de fixation des prix	120
3.2.4.	La sérialisation et l'étiquetage.....	120

PARTIE 3 : PERSPECTIVES ET EVOLUTION DES REGLEMENTATIONS DANS LES PAYS DU GOLFE124

1.	Évaluation de la procédure centralisée du GCC	124
1.1.	Forces et opportunités de la procédure centralisée du GCC-DR.....	125
1.1.1.	Collaboration.....	125
1.1.2.	Harmonisation de la réglementation	126
1.1.3.	Stratégie de confiance.....	127
1.1.4.	Appels d'offres du SGH.....	128
1.2.	Limites et menaces de la procédure centralisée du GCC-DR	128
1.2.1.	Délais d'approbation	128
1.2.2.	La Standardisation	131
	a) La qualité du processus de revue du dossier d'enregistrement.....	131
	b) Qualité de la prise de décision	132
	c) Guidelines.....	132
1.2.3.	Expertise et ressources humaines et financières	133
1.2.4.	Standardisation des prix.....	134
2.	Parallèle entre la procédure centralisée du GCC et la procédure centralisée de l'Union Européenne.....	134
2.1.	L'Union Européenne (UE).....	135
2.1.1.	La construction de l'Union Européenne.....	135
2.1.2.	Situation démographique, économique et épidémiologique	136
2.1.3.	Structure et fonctionnement de l'UE	137
	a) Les institutions de l'UE	137
	b) Les pouvoirs de contrôle au sein de l'UE	138
	c) Les Actes juridiques	138
2.1.4.	Réalisations de l'UE.....	139
	a) Union économique et monétaire	139
	b) Le marché intérieur et la libre circulation des biens et des personnes	139
	c) Les grandes politiques de l'UE	139
	d) Politique de santé	140
2.2.	L'Agence Européenne du Médicament (EMA)	141
2.2.1.	Informations générales	141
	a) Mise en place	141
	b) Structure	141
	c) Vision, mission et objectifs.....	143
2.2.2.	Les procédures européennes d'enregistrement des médicaments	144
2.2.3.	La procédure centralisée européenne.....	147
	a) Objectif.....	147
	b) Comités scientifiques.....	148
	Le CHMP.....	148
	Le PRAC	148
	c) Eligibilité.....	149
	d) Procédure centralisée d'enregistrement d'un médicament	149
	e) Tarification et remboursement	152
2.2.4.	Stratégie de l'EMA	153
2.3.	Comparaison entre la procédure centralisée de l'EMA et la procédure centralisée du GHC	154
2.3.1.	Structure du GHC et de l'EMA	154
2.3.2.	Procédures d'enregistrement de l'EMA et du GHC.....	155
2.3.3.	Structure des comités d'enregistrement centralisé de l'EMA et du GHC.....	156
2.3.4.	Prérequis à la soumission du dossier d'enregistrement	156
2.3.5.	Requis du dossier d'AMM et analyses de contrôle qualité.....	157
3.	Perspectives d'évolution des procédures	160
3.1.	Perspectives d'évolution des réglementations nationales.....	161
3.1.1.	L'Arabie Saoudite et la SFDA : le moteur dans l'évolution de l'environnement réglementaire dans la région GCC.....	161

3.1.2.	Perspectives d'évolution des réglementations nationales des autres pays GCC.	163
3.2.	Perspectives d'évolution de la procédure centralisée du GHC.....	166
3.3	Avantages et inconvénients pour les industriels	167
CONCLUSION		169
ANNEXES.....		172
	Annexe I : Module 1 - The GCC Data Requirements for Human Drugs Submission - Content of the Dossier (v2.1).....	172
	Annexe II : Article II – Chapter II for pharmaceutical companies registration - Bylaws for registration of pharmaceutical companies and their products for the central registration system (2021).....	173
	Annexe III : Certificat de prix du GCC (Form 31).....	174
	Annexe IV : Volume 2B - Notice to Applicants - Medicinal products for human use - Presentation and format of the dossier - Common Technical Document (CTD) (249)	176
BIBLIOGRAPHIE		177

Table des illustrations

Figure 1. Carte des pays constitutifs du GCC (2)	19
Figure 2. Évolution de la population dans les pays du Golfe depuis 1965 (7)	20
Figure 3. Évolution du PIB dans les pays du GCC entre 1965 et 2021 (9)	21
Figure 4. Royaume d'Arabie Saoudite (23)	25
Figure 5. Royaume de Bahreïn (27)	27
Figure 6. Émirats Arabes Unis (32)	28
Figure 7. Koweït (37)	30
Figure 8. Sultanat d'Oman (41)	32
Figure 9. Qatar (44)	33
Figure 10. Yémen (47)	35
Figure 11. Proportion de la mortalité par maladie en 2019 (103) (NCDs : « Non-communicable Diseases », maladies non-transmissibles)	53
Figure 12. Situation épidémiologique des pays du Golfe en 2016 pour l'obésité, en 2020 pour le tabac, en 2021 pour le diabète (14)	54
Figure 13. Dépenses de santé par habitant et % du PIB dans les pays du Golfe en 2011 et 2019 (20).....	56
Figure 14. Évolution du reste à charge par habitant dans les pays du Golfe (en % des dépenses de santé) (20)	59
Figure 15. Marché pharmaceutique des pays du GCC entre 2015 et 2023 (en milliards de USD) (115)	61
Figure 16. Part des marchés pharmaceutiques des pays du GCC en 2022 (en %) (115)	62
Figure 17. Autorités réglementaires des pays GCC (138)	67
Figure 18. Étapes clés dans les procédures d'enregistrement des médicaments dans les pays du GCC.....	68
Figure 19. Organigramme de la Direction et du département du médicament de la SFDA (142)	69
Figure 20. Processus de soumission d'un dossier d'enregistrement par la SFDA (144).....	72
Figure 21. Processus d'approbation d'un dossier d'enregistrement par la SFDA (144)	73
Figure 22. Processus réglementaire global d'enregistrement d'un nouveau médicament en Arabie Saoudite (150)	77
Figure 23. Organigramme de la structure de la NHRA (152)	78
Figure 24. Organigramme de la structure du MOHAP (159)	81
Figure 25. Structure du KDFCA (164).....	83
Figure 26. Organigramme du Ministère de la Santé (168)	86
Figure 27. Organigramme du DGPA&DC (169)	86
Figure 28. Organigramme du Ministère de la Santé du Qatar(173).....	88
Figure 29. Organigramme du Ministère de la Santé Publique et de la population au Yémen (176)	90
Figure 30. Organigramme du SBDMA (178)	91
Figure 31. Structure organisationnelle du GHC.....	93
Figure 32. Processus d'attribution d'un appel d'offre (191)	99
Figure 33. Organisation du GCC-DR (193)	101
Figure 34. Principales étapes de la procédure centralisée au GCC-DR avec les délais indicatifs associés (195) 103	

Figure 35. Procédure simplifiée d'approbation de l'enregistrement d'un produit au niveau du GCC-DR(192) ..	107
Figure 36. Exemple d'un code-barres GS1 Data Matrix 2-D	121
Figure 37. Nombre total de médicaments approuvés par le GCC-DR entre 2015 et 2020 (192). (<i>NAS: Nouvelle Substance Active</i>)	129
Figure 38. Délai moyen d'approbation de toutes les AMM approuvées par le GCC-DR entre 2015 et 2020 (192)	129
Figure 39. Carte géographique de l'Union européenne des 27 (207).....	135
Figure 40. Organigramme de l'EMA (227)	143
Figure 41. Principales étapes de la procédure centralisée de l'EMA avec les délais indicatifs associés (239) ...	150

Table des tableaux

Tableau 1. Contexte régional des pays du Golfe	23
Tableau 2. Données sur les échanges commerciaux de biens et de services des pays du Golfe en 2021 (71)...	44
Tableau 3. Revenus liés au tourisme international dans les pays du Golfe en 2019 (80)	46
Tableau 4. Comparaison entre les procédures d'enregistrement des médicaments entre les pays du GCC et le GCC-DR	115
Tableau 5. Comparaison entre les procédures d'enregistrement centralisée du GCC-DR et de l'EMA	158

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CAF	Coût Assurance et Fret
CAT	Committee for Advanced Therapy (Comité pour les Thérapies Avancées)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human use (Comité des Médicaments à Usage Humain)
CMC	Chemistry, Manufacturing, Control (Chimie, Fabrication, Contrôle)
CMDh	Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (Groupe de Coordination pour la Reconnaissance Mutuelle et les Procédures Décentralisées – Humaines)
CMDv	Coordination group for mutual recognition and decentralised procedures for veterinary medicinal products (Groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées des médicaments vétérinaires)
CMS	Concerned Member State (État Membre Concerné)
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products (Comité pour les Médicaments Orphelins)
CPP	Certificat de Produit Pharmaceutique
CTD	Common Technical Document (Document Technique Commun)
DCD	Registration and Drug Control Department
DGPA&DC	Directorate General of Pharmaceutical Affairs and Drug Control
EAU	Émirats Arabes Unis
eCTD	electronic Common Technical Document (Document Technique Commun électronique)
EEE	Espace économique européen
EMA	European Medicine Agency (Agence Européenne du Médicament)
EPAR	European Public Assessment Reports (Rapports d'Évaluation Publics Européens)
eSDR	Saudi Drug Registration System
GCC	Gulf Cooperation Council (Conseil de Coopération du Golfe)
GCC-DR	Gulf Central Committee for Drug Registration
GHC	Gulf Health Council (Conseil de la Santé du GCC)
GMP	Good Manufacturing Practices (Bonnes Pratiques de Fabrication)
GRevP	Good Review Practices (Bonnes Pratiques de Revue)
GRP	Good Regulatory Practice (Bonnes Pratiques Réglementaires)
GS1	Global Standards 1
HTA	Health Technology Assessment (Évaluation des technologies de la santé)
ICH	International Conference of Harmonization (Conférence Internationale sur l'Harmonisation)
IDH	Indice de Développement Humain
KDFCA	Kuwait Drug and Food Control and Administration
LoA	Lettre d'autorisation (Letter of Authorization)
MOHAP	Ministry of Health and Prevention (Ministère de la Santé et de la Prévention - EAU)
NeeS	Non eCTD electronic submission
NHRA	National Health Regulatory Authority
ODD	Orphan Drug Designation (Désignation de Médicament Orphelin)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OPEP	Organisation des Pays Exportateurs de Pétrole
PAR	Public Assessment Reports (Rapports d'Évaluation Publics)
PDCD	Pharmacy and Drug Control Department
PDCO	Pediatric Committee (Comité des Médicaments Pédiatriques)

PGR	Plan de Gestion des Risques
PIB	Produit Intérieur Brut
PIP	Plans d'Investigation Pédiatrique
PPR	Pharmaceutical Products Regulation
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Comité d'Évaluation des Risques en Pharmacovigilance)
QCL	Contrôle Qualité au Laboratoire
RCP	Résumé des Caractéristiques Produit
RMS	Reference Member State (État Membre de Référence)
SBDMA	Directorate General Supreme Board for Drugs & Medical Appliances
SFDA	Saudi Food and Drug Authority
SGH	Secretariat of Gulf Health
SMR	Service Médical Rendu
SOP	Procédures Opérationnelles Standardisées
SRA	Stringent Regulatory Authority (Autorité de Réglementation Stricte)
UE	Union Européenne
US FDA	United States Food and Drug Administration
USD	Dollar américain (US)

Introduction

La réglementation pharmaceutique est la base de la politique pharmaceutique nationale de tout pays, garantissant une industrie pharmaceutique viable ainsi qu'un processus d'approbation des médicaments de haute qualité, sûrs et efficaces (1). Elle englobe notamment le développement des médicaments, l'évaluation et l'octroi d'AMM, l'inspection des sites de fabrication, la surveillance des effets indésirables, les tests de contrôle qualité, etc. Par conséquent, c'est un élément majeur de santé publique, qui peut toutefois être perçu comme un obstacle à la disponibilité des médicaments sur le marché. Ainsi, l'enjeu pour les autorités de santé est donc de mettre en place une évaluation efficace permettant aux patients un accès rapide à des traitements innovants pendant que les sociétés pharmaceutiques, dans un environnement hautement concurrentiel, optimisent les délais de mise sur le marché afin de générer des revenus le plus rapidement. Ces autorités réglementaires sont constamment mises au défi de développer et d'améliorer leur capacité à réglementer les produits pharmaceutiques, une telle réglementation devant être suffisamment large pour aborder tous les problèmes essentiels tout en étant suffisamment flexible pour couvrir des problématiques spécifiques.

Les structures réglementaires pharmaceutiques existantes ont évolué au fil du temps, et dans un contexte d'internationalisation et de mondialisation du secteur pharmaceutique, les industries du médicament et les autorités de santé ont eu besoin de rationaliser le processus d'approbation et de standardiser le format et le contenu des dossiers d'AMM pour maintenir des normes de qualité internationales. Cela a conduit à la création en 1990 de l'*International Conference of Harmonization* (ICH) par la *Food and Drug Administration* des États-Unis (US FDA), l'Union Européenne (UE) et le Japon. Depuis, l'organisation n'a eu de cesse de promouvoir l'harmonisation à l'échelle mondiale, dans le but d'assurer le développement et l'enregistrement de médicaments sûrs, efficaces et de haute qualité en élaborant des lignes directrices qui sont le résultat d'une collaboration entre les autorités réglementaires et les principaux acteurs de l'industrie pharmaceutique.

Aujourd'hui, grâce aux efforts déployés par l'ICH, les autorités de santé se pensent de plus en plus en termes de régionalisation. En effet, l'action de coopération permet un renforcement effectif de la capacité réglementaire au niveau national, et la création de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) est le meilleur modèle établi pour ces systèmes, bien que l'harmonisation ait mis plusieurs années à se développer jusqu'à son état actuel. Alors qu'un certain niveau de développement socio-économique et une uniformité raisonnable entre les systèmes réglementaires existants soient nécessaires, de nombreuses initiatives d'harmonisation régionale voient le jour. On peut citer à titre d'exemples l'APEC en Asie-Pacifique, l'ASEAN en Asie du Sud-Est, la CAE en Afrique de l'Est, la PANDRH dans les Amériques, le SADC en Afrique australe, l'Agence Africaine du Médicament, l'EAEU en Union Eurasiennne, ainsi que le *Gulf Health Council* (GHC) dans les pays du Golfe.

Dès lors, les pays du Golfe, coopérant au sein de l'organisation du *Gulf Cooperation Council* (GCC) et inspirés par le modèle de l'EMA et sa procédure centralisée, vont élaborer des politiques d'harmonisation et de standardisation des réglementations nationales afin de faciliter la mise sur le marché régional des produits pharmaceutiques et se positionner comme un acteur influent sur le marché pharmaceutique mondial. Malgré cette initiative, les réglementations régionales mises en place progressivement peinent à s'imposer auprès des régulateurs nationaux

et des sociétés pharmaceutiques. Pourtant, compte tenu de l'expansion économique et démographique spectaculaire, le marché pharmaceutique des pays du Golfe s'est considérablement renforcé et a permis des progrès significatifs dans de nombreux aspects de la santé publique tels que l'allongement de l'espérance de vie malgré la forte prévalence des maladies non transmissibles, associée à l'amélioration de la qualité des soins et de la prise en charge. La santé est donc une priorité pour ces gouvernements qui tentent de rester attractifs pour l'industrie pharmaceutique afin d'assurer à leur population un accès rapide à des médicaments innovants de haute qualité à des prix raisonnables.

L'objectif de cette thèse est de faire l'état des lieux sur la réglementation de l'enregistrement des produits de santé dans les pays du Golfe et d'en discuter ses perspectives d'évolution.

Dans un premier temps, la présentation de l'environnement régional et historique des pays du Golfe permettra de comprendre le contexte socio-économique et géopolitique qui a conduit à l'émergence d'une coopération régionale ainsi que ses limites. Les différents systèmes de santé et leurs évolutions seront également abordés afin de mieux appréhender les opportunités de développement du marché pharmaceutique et de l'industrie pharmaceutique. Puis, les réglementations pharmaceutiques nationales et régionale seront décrites pour mettre en évidence l'hétérogénéité entre les pays et les initiatives d'harmonisation régionale. Enfin, une évaluation de la procédure centralisée sera réalisée, en analysant ses forces et limites, notamment en regard de la procédure centralisée européenne et du modèle de fonctionnement politique de l'UE par rapport au GCC, ce qui amènera à discuter des perspectives d'évolution des procédures d'enregistrement national et centralisé à terme.

Partie 1 : Environnement régional et historique des pays du Golfe

1. Contexte régional des pays du Golfe

1.1. Contexte régional global : régional et politique, démographique et social, économique

1.1.1. Situation régionale et politique

Située au sud du croissant fertile, la péninsule Arabique est un espace géographique du Moyen-Orient à la convergence de l'Afrique, de l'Asie et de l'Europe. Bordée par la mer Rouge à l'ouest, par le golfe Persique à l'est et par l'Océan Indien au sud, sa situation géographique en fait un carrefour commercial incontournable de flux migratoires.



Figure 1. Carte des pays constitutifs du GCC (2)

Les États arabes du Golfe font référence à des États arabes riverains bordants le Golfe Persique et situés dans le Moyen-Orient au niveau de la péninsule arabique. Ils se composent de six monarchies arabes et musulmanes : Bahreïn, le Koweït, Oman, le Qatar, l'Arabie Saoudite et les Émirats Arabes Unis (EAU). Ces pays font partie d'une alliance régionale politique et économique : le Conseil de Coopération du Golfe (GCC), dont fait également partie le Yémen uniquement dans le cadre de la santé, du sport et de l'éducation.

Marqués par un climat désert et aride ou humide, avec des températures extrêmes, les pays du GCC couvrent un territoire de 2,57 millions de km², ce qui représente 1,79% de la surface habitable mondiale (3).

La découpe politique de ces pays est relativement récente et remonte au 20^{ème} siècle (après 1971 pour la plupart). Leur développement s'est accéléré en bénéficiant de revenus importants issus du pétrole avec la découverte des plus importantes réserves de pétrole au monde. Ces pays sont qualifiés de *pétromonarchies*, en référence à la contribution du pétrole à leur développement et à leur régime de monarchies.

Ces États arabes du Golfe partagent de nombreuses similitudes d'un point de vue géographique, historique, économique et culturel. En effet, leur langue officielle est l'arabe et la religion musulmane y est largement majoritaire. Ces pays sont en effet tous membres de la Ligue Arabe, et font partie de la « nation » arabe (4). Cette région est également le cœur et le berceau de l'islam, le berceau du monde arabe, le centre pétrolier du monde et un pôle géopolitique du Moyen-Orient.

1.1.2. Situation démographique et sociale

Les pays du Golfe comptent environ 89,6 millions d'habitants, ce qui représente 1,13% de la population mondiale (3), dont la moitié est constituée de travailleurs expatriés. L'Arabie Saoudite est le pays le plus peuplé du Golfe, avec 35,9 millions d'habitants en 2021 (5), dont 39% sont des travailleurs étrangers. Elle représente à elle seule 40% de la population totale du golfe.

Cette région a l'une des populations à la croissance la plus rapide au monde, avec une augmentation estimée à +30% par rapport à 2000 (6). L'espérance de vie en bonne santé a également fortement augmenté. Aujourd'hui, l'âge médian est de 29,1 ans et l'espérance de vie moyenne à 75,4 ans (1).

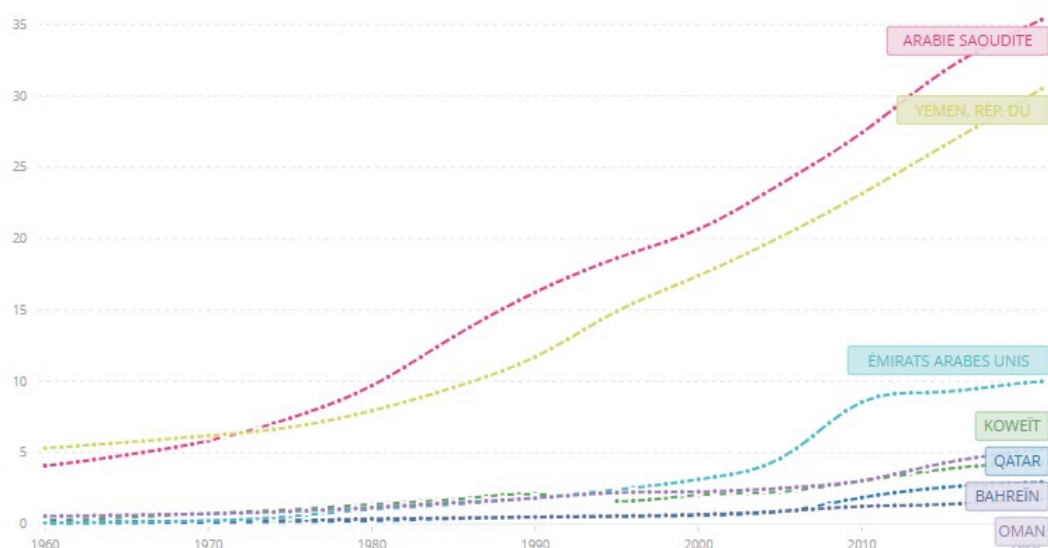


Figure 2. Évolution de la population dans les pays du Golfe depuis 1965 (7)

À l'exception du Yémen, ces pays sont très urbanisés et ont un Indice de Développement Humain (IDH) élevé. Ils bénéficient d'un système éducatif gratuit et obligatoire pour les citoyens, et le taux d'alphabétisation est élevé.

Ils ont connu un important développement social et politique avec le développement de services publics, la mise en place d'aides sociales pour leur population, et un accès généralisé aux soins gratuits.

1.1.3. Situation économique

Avec une performance économique de près de 2200 milliards de dollars US (USD), les pays du Golfe représentent environ 2% de la richesse mondiale. Le PIB par habitant est proche de 34 000 USD (8), ce qui en fait des pays

développés. De plus, La valeur de toutes les marchandises exportées par ces 6 pays s'élevait dernièrement à 502,29 milliards de dollars par an (3).

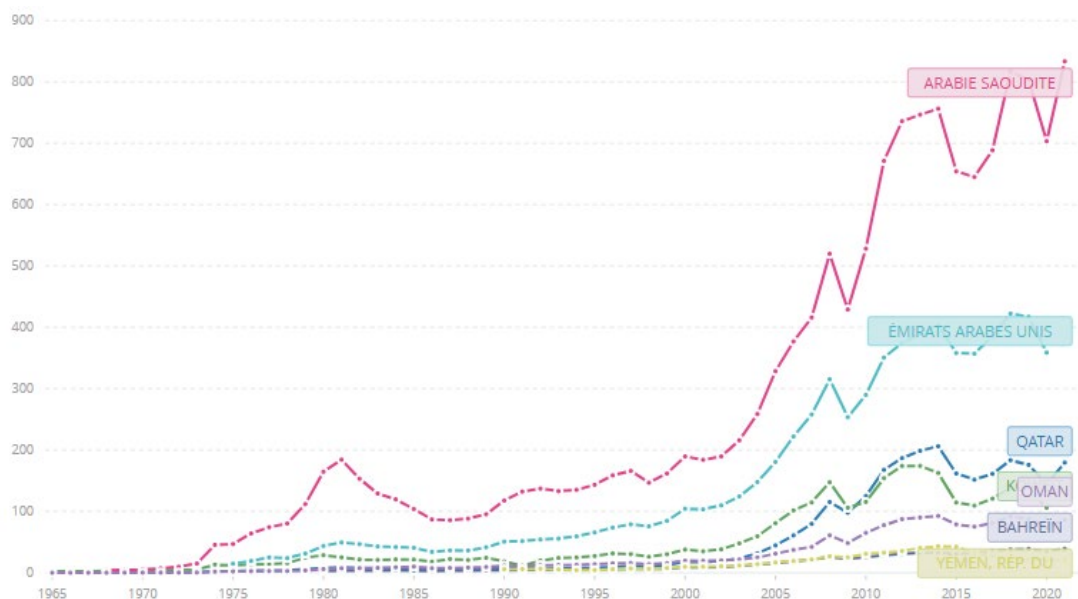


Figure 3. Évolution du PIB dans les pays du GCC entre 1965 et 2021 (9)

Pourtant, ces *pétromonarchies* sont économiquement différentes entre elles. L'Arabie Saoudite, qui est la première économie du monde arabe et la 18^{ème} économie mondiale, contribue à près de la moitié du PIB cumulé des pays du GCC, suivie de loin par les EAU. Ces 2 pays représentent à eux seuls plus de 75% du PIB cumulé de ces pays. Le Yémen quant à lui a un modèle économique complètement différent puisqu'il dispose d'une richesse et d'un développement significativement plus faible que celui de ses voisins.

En termes de ressources naturelles, ces pays disposent principalement d'hydrocarbures (pétrole, gaz naturel), de minerais (fer, or, cuivre), de produits halieutiques et de la pêche perlière. Le climat désertique est peu favorable à l'agriculture, toutefois, certains pays pratiquent des activités agricoles et de l'élevage, principalement le Yémen et Oman. Néanmoins, l'industrie et les services représentent la majeure partie de leur activité économique.

La découverte et l'exploitation des hydrocarbures ont permis à ces *pétromonarchies* de connaître une prospérité importante. Elles sont passées de petites principautés désertiques à des États modernes au niveau de vie élevé avec des infrastructures développées et très modernes. Cet essor économique conduit ces derniers à faire appel à de la main d'œuvre étrangère, principalement d'origine arabe ou asiatique.

Leur développement économique et industriel important s'est accompagné de nombreux investissements à l'étrangers, faisant de ces pays des partenaires privilégiés des pays industrialisés, voire des puissances politiques sur la scène régionale et internationale. Aujourd'hui ils continuent de faire face au défi de diversification de leur économie pour diminuer leur dépendance aux revenus pétroliers et élargir leurs secteurs d'activité, permettant ainsi de renforcer durablement leur modèle économique vulnérable aux fluctuations du pétrole.

Conscients des fluctuations des prix de pétrole et reconnaissant la nécessité de contrôler et de réguler le commerce pétrolier sur la scène internationale, l'Arabie Saoudite et le Koweït se sont regroupés avec 3 autres pays (Iran, Iraq, Venezuela) pour former l'Organisation des Pays Exportateurs de Pétrole (OPEP) à Bagdad en 1960 (10). L'OPEP est une « organisation intergouvernementale qui vise à garantir les intérêts des pays exportateurs de pétrole et à assurer la stabilité et l'approvisionnement des marchés pétroliers ». Sa mission est de garantir aux pays producteurs un prix « juste et stable » du pétrole en ajustant leur production et leurs exportations à travers des quotas afin de maintenir le cours du pétrole à un prix satisfaisant et d'en limiter la volatilité. À ce jour, l'OPEP compte 13 états membres. Depuis 1996, les membres de l'OPEP se sont associés avec dix autres pays producteurs de pétrole mais qui ne sont pas membres de l'OPEP, formant ainsi l'OPEP+. Cette alliance permet aux membres de l'OPEP+ de participer activement aux discussions sans être tenus de respecter les quotas de production de l'OPEP (11).

Aujourd'hui, la volatilité des cours du pétrole et la diminution progressive de leurs réserves démontrent la fragilité des économies basées exclusivement sur la rente pétrolière. Face au piège de la dépendance excessive, les pays du Golfe ont entrepris une politique de diversification économique à long terme en investissant dans de nombreux domaines d'activité afin de développer le secteur privé, plus enclin à l'innovation et la compétitivité (12). Cette diversification économique passe par une diversification industrielle, une diversification tertiaire, une diversification financière et une ouverture de leur économie aux investissements internationaux (13).

Tableau 1. Contexte régional des pays du Golfe

	Arabie Saoudite	Bahreïn	EAU	Koweït	Oman	Qatar	Yémen
Géographie et gouvernance des pays du Golfe (14)							
Capitale	Riyad	Manama	Abu Dhabi	Koweït	Mascate	Doha	<i>Sanaa</i>
Surface (en km²)	2,150 millions	760	83 600	17 818	309 500	11 568	<i>527 970</i>
Régime politique	Monarchie absolue	Monarchie constitutionnelle	Monarchie mixte (fédération)	Monarchie parlementaire	Monarchie absolue	Monarchie absolue	<i>République</i>
Religion majoritaire	Islam sunnite	Islam chiite	Islam sunnite	Islam sunnite	Islam ibadite	Islam sunnite	<i>Islam sunnite</i>
Situation démographique et sociale des pays GCC en 2021							
Population en 2021 (en millions) (5)	35,9	1,5	9,8	4,5	4,5	2,9	<i>30,5</i>
Proportion par rapport à la population totale du Golfe (%)	40%	1,7%	11%	5%	5%	3,3%	<i>34%</i>
Proportion d'étrangers	39%	45%	88,1%	70%	46%	88,4%	
Taux de croissance naturelle (%) (5)	1,1	1,2	0,8	1,0	1,6	0,9	<i>2,3</i>
Age médian (5)	30,8 ans	32,9 ans	38 ans	29,7 ans	26 ans	33,7 ans	<i>19,8 ans</i>
Espérance de vie à la naissance (5)	76 ans	78 ans	80 ans	82 ans	78 ans	80 ans	<i>66 ans</i>
Taux d'urbanisation (5)	84%	89 %	87,5 %	100 %	85 %	100%	<i>37 %</i>
Densité de population (habitant par km) (5)	1,043	91,217	19,604	56,625	6,531	20,562	<i>2,633</i>
Dépenses santé (%PIB) (14)	5,8%	4%	4,3%	5,5%	4,1%	2,9%	<i>4,3%</i>
Taux de Chômage (15)	6 %	6,6%	3,9%	3,7 %	3,1 %	0,1%	<i>13,6%</i>
IDH en 2021 (16)	0,875	0,875	0,911	0,831	0,816	0,855	<i>0,455</i>
Taux d'alphabétisation (14)	97,6 %	97,5%	97,6 %	96,5 %	95,7%	93,5%	<i>70,1%</i>

Données économiques des pays du GCC en 2022 (17)							
PIB (en milliards USD)	1 108,1	44,4	507,5	184,6	114,7	225,5	20,6
PIB / habitant (en USD)	31 850	28 780	51 310	38 330	24 770	84 420	620
Croissance du PIB (en % annuel)	8,2%	4,2%	7,4%	8,2%	4,3%	4,2%	1,5%
Taux d'inflation (%)	2,5%	3,6%	4,8%	3,9%	2,8%	5%	29,1%
Excédent/Déficit budgétaire (%PIB)	13,8 %	9,1%	11,7 %	28,5%	3,2%	26%	-9,6%
Devise	Riyal Saudien (SAR)	Dinar de Bahreïn (BHD)	Dirham des EAU (AED)	Dinar Koweïtien (KWD)	Riyal Omanais (OMR)	Riyal Qatari (QAR)	Riyal Yéménite (YER)
Données économiques liées aux hydrocarbures dans les pays du Golfe							
Réserves mondiales de pétrole en 2022 (19)	17,2%	0,01%	5,6%	5,9%	0,3%	1,5%	0,2%
Part du PIB en 2011 (20)	51%	23%	29%	58%	46%	30%	23%
Part du PIB en 2020	18%	7%	12%	32%	19%	12%	5%
OPEP	Membre fondateur	OPEP+	OPEP	Membre fondateur	OPEP+	Ex-membre	Non membre
Réserves mondiales de gaz naturel en 2022 (21)	3,2%	0,05%	3,2%	0,9%	0,3%	13,1%	0.2%
Part du PIB en 2011 (20)	1,1%	3,9%	1,3%	0,7%	3,5%	7,9%	2,5%

1.2. Arabie Saoudite

1.2.1. Situation régionale et politique

Bordé par le Golfe Persique à l'est, la mer Rouge à l'ouest, le Royaume d'Arabie Saoudite est limitrophe du Yémen et de Oman au nord, et de la Jordanie et de l'Irak au Sud. Sa superficie d'environ 2.150 millions de km² en fait le plus grand pays de la péninsule arabique (22), occupant 80% de la péninsule arabique. La capitale et la plus grande ville est Riyad.

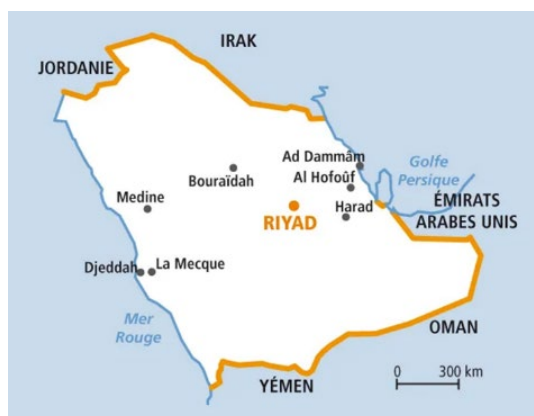


Figure 4. Royaume d'Arabie Saoudite (23)

Le royaume d'Arabie Saoudite fut fondé en 1932 par Ibn Saoud après 30 ans de campagne pour unifier la plus grande partie de la Péninsule Arabique. C'est une monarchie absolue islamique dirigée par la dynastie des Saoud, et le principe du régime est celui de la consultation (Choura). Depuis le 23 janvier 2015, le pays est dirigé par le roi Salman ben Abdelaziz Al Saoud et le prince héritier Mohammed ben Salman (23).

L'islam sunnite est la religion d'État, bien qu'il y ait une minorité chiite, et l'arabe est la langue officielle. En effet, la loi fondamentale sur le gouvernement indique clairement que la Constitution du royaume est toujours fondée sur le Coran et la Sunna (Tradition) (24). Berceau de l'islam, ce pays abrite deux des trois plus grands lieux saints de l'islam : la mosquée al-Haram à la Mecque et la mosquée du Prophète à Médine.

1.2.2. Situation démographique et sociale

L'Arabie Saoudite est le pays le plus peuplé du Golfe, avec 35,9 millions d'habitants en 2021 (5), dont 39% sont des travailleurs étrangers. Elle représente à elle seule 40% de la population totale du golfe. C'est le pays du Golfe le moins densément peuplé avec 1,043 habitant par km². L'âge médian de la population est de 30,8 ans, et l'espérance de vie à la naissance estimée à 76 ans.

Historiquement peuplée de nomades ou semi-nomades, la population saoudienne s'est sédentarisée depuis la découverte du pétrole dans les années 1930, avec en 2022 une population urbaine de près de 84% de la population totale (5). C'est aujourd'hui un pays développé dont l'IDH est de 0,847 en 2021 (16) et le taux d'alphabétisation de 97,6% (22).

Le système éducatif est obligatoire et accessible pour les hommes et les femmes. Il est gratuit pour les nationaux, mais des frais sont appliqués pour les étrangers. La population est majoritairement active, avec un taux de chômage estimé à 6% de la population totale en 2017, dont plus du double parmi les ressortissants saoudiens. Le taux de chômage, plus élevé chez les jeunes de 15 à 24 ans, est à 27%, dont 44% chez les femmes (22).

Avec un taux de croissance de 1,1%, on estime que la population saoudienne augmentera rapidement pour atteindre 50 millions d'ici 2050 (5). La proportion de personnes âgées de plus de 65 ans passera alors de 3% aujourd'hui à 15%. Les dépenses publiques liées à l'âge pour les retraites et les soins de santé pourraient alors atteindre jusqu'à 14% du Produit Intérieur Brut (PIB) d'ici 2050 contre 6% aujourd'hui (6).

1.2.3. Situation économique

Avec un PIB à plus de 1 108,1 milliards de USD par an et un PIB par habitant 31 850 USD par an (17), l'Arabie Saoudite connaît une croissance en 2022 exceptionnelle de 8,2%. C'est la première économie du monde arabe et la 18^{ème} économie mondiale, qui contribue à près de la moitié du PIB cumulé des pays du GCC. Sa richesse provient principalement du pétrole, dont elle est le 1^{er} exportateur (18% des exportations) et le 2^{ème} producteur à l'échelle mondiale. Elle détient 17% des réserves mondiales de pétrole (2^{ème}) (19), ce qui lui donne un rôle de premier plan au sein de l'OPEP (22). Elle possède également des réserves de gaz, et se place au 8^{ème} rang mondial des réserves mondiales (21).

Son économie dépendait encore très fortement du pétrole en 2011 puisqu'il représentait 51% du PIB contre 18% en 2020 (20). Jusqu'à récemment, son industrie était principalement pétrochimique. Sa politique de diversification économique a débuté suite à la chute du prix du pétrole entre 2014 et 2016, avec la mise en place de la « Vision 2030 » impulsée par le prince héritier, et dont l'objectif est de mettre en place une politique de privatisation de l'économie pour favoriser l'émergence du secteur privé et attirer les investissements étrangers (25). Ses grands axes sont la diversification des ressources avec ses fonds d'investissements publics souverains, la saoudisation de l'emploi, la libéralisation et l'insertion dans la mondialisation économique ainsi que le développement du tourisme jusqu'alors limité au tourisme religieux.

1.3. Bahreïn

1.3.1. Situation régionale et politique

Le Royaume de Bahreïn est un État insulaire comprenant un petit archipel dans le golfe Persique, à l'est de l'Arabie Saoudite. La superficie totale du pays est de 760 km² répartis sur 33 îles, dont certaines inhabitées, centrées autour de l'île de Bahreïn qui représente environ 83% de la masse continentale du pays. Manama est la capitale de Bahreïn, qui concentre la majorité de la population du royaume (26).



Figure 5. Royaume de Bahreïn (27)

Par sa position stratégique au milieu du golfe Persique, le Bahreïn est dès le 16^{ème} siècle objet de luttes d'influence entre Ottomans et Portugais, puis sous domination Perse, avant d'être sous protectorat Britannique. Le royaume acquiert son indépendance en 1971 avec la fin du protectorat britannique, et intègre les EAU, puis en devient finalement rapidement indépendant suite aux renoncements des revendications iraniennes sur le Royaume (27).

Depuis 2002 c'est une monarchie constitutionnelle divisée en 4 gouvernorats. Le pays est dirigé par un roi, et le pouvoir est héréditaire et détenu par la dynastie des Al Khalifa depuis le 18^{ème} siècle (26). Le gouvernement repose sur une séparation des pouvoirs législatifs, exécutifs et juridiques, conformément à la Constitution (28). Le chef d'état est le roi Cheikh Hamad bin Issa Al-Khalifa depuis le 6 mars 1999.

L'islam est la religion officielle qui fonde le système juridique et législatif. La population est majoritairement chiite, bien que la famille régnante soit sunnite. La langue officielle est l'arabe.

1.3.2. Situation démographique et sociale

La population actuelle de Bahreïn est de 1,5 millions d'habitants (5), dont près de la moitié sont des immigrants majoritairement asiatiques venus travailler, principalement des hommes, créant ainsi un déséquilibre dans la proportion hommes-femmes dans le pays, avec 163 hommes pour 100 femmes (26). Malgré cela et à l'inverse de ses voisins, le taux de migration net est devenu négatif ces dernières années. Il s'agit du pays le moins peuplé du Golfe, et dont le taux d'urbanisation avoisine le 90%. L'extrémité nord de l'île, dans la région de Manama concentre la plus grande densité de population. C'est également le pays le plus densément peuplé du Golfe avec 91,217 habitants par km². Il représente 1,7% de la population totale du Golfe.

La population est majoritairement active, avec un taux de chômage estimé à 6,6% de la population totale en 2021 (29). Ce dernier a presque doublé depuis 2017 (26).

L'âge médian est de 32,9 ans et l'espérance de vie à la naissance est de 78 ans (5). Le Bahreïn est un pays développé dont l'IDH est de 0,875 en 2021 (16) et le taux d'alphabétisation de 97,5% (26), soutenu par un système éducatif performant et gratuit pour tous.

Avec un taux de croissance de 1,2%, la population devrait augmenter pour atteindre 1,8 millions d'habitants d'ici 2050 (5). La proportion de personnes âgées de plus de 65 ans passera de 3% aujourd'hui à 13% (30).

1.3.3. Situation économique

Le Bahreïn, premier pays du Golfe à avoir exploité le pétrole, a rapidement entrepris une politique de diversification économique dès les années 1980 en raison de l'épuisement précoce de ses réserves de pétrole dès les années 1970 du fait d'un domaine d'exploitation restreint (25). Bahreïn n'est pas membre de l'OPEP, mais uniquement de l'OPEP+, et la part des revenus générée par les activités pétrochimiques ne représente que 8% du PIB en 2020.

Les autorités ont développé l'appareil industriel du pays dans le secteur de l'aluminium et la sidérurgie, du tourisme, ainsi que dans le secteur des finances islamiques, des banques et des assurances, grâce à l'implantation des firmes transnationales qui ont attiré les investissements étrangers. Il détient ainsi l'économie la plus ouverte et la plus libérale de la région grâce à des accords de libre-échange, avec une volonté constante et ancienne de diversifier son tissu économique. Cette diversification a permis la création d'emplois dans le secteur privé, l'investissement dans les secteurs à valeur ajoutée et l'amélioration du niveau de vie des habitants. En 2022, le pays a un PIB de 44,4 milliards de USD par an, soit 28 780 USD par habitant, avec une croissance de 4,2% (17).

1.4. Émirats Arabes Unis

1.4.1. Situation régionale et politique

Les Émirats Arabes Unis sont un pays situé à l'extrémité nord-est de la péninsule arabique, limitrophe d'Oman à l'est et de l'Arabie Saoudite au sud et à l'ouest, et dont les frontières maritimes sont communes avec le Qatar à l'ouest et l'Iran au nord. Abu Dhabi est la capitale fédérale des Émirats. La superficie totale du pays est de 83 600 km² (31).

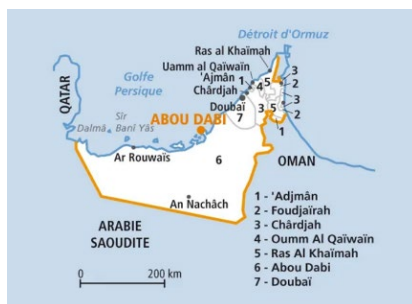


Figure 6. Émirats Arabes Unis (32)

Les EAU forment un État fédéral souverain et indépendant depuis leur création en 1971 à la fin du protectorat britannique. Ils se composent d'une fédération des monarchies, divisée en sept Émirats avec leurs domaines de souveraineté qui leur confère une grande autonomie (Abu Dhabi, Ajman, Fujairah, Sharjah, Dubaï, Ras al Khaimah, Oumm al Quwaïn) les uns des autres (33). Le pouvoir est donc héréditaire, et chaque Émirat est gouverné par un émir. L'ensemble des souverains de chaque Émirat forment le Conseil suprême fédéral qui est la plus haute autorité des EAU (33). Le chef d'État est le Cheikh Mohammed ben Zayed Al Nahyane depuis le 14 mai 2022, Président de la Fédération et Émir de Abu Dhabi, et le premier ministre est Mohammed ben Rachid Al Maktoum, émir de Dubaï, depuis le 5 janvier 2006 (34).

L'islam est la religion officielle, et la liberté de culte est garantie (33). La population est composée de 75% de musulmans, avec une majorité sunnite et une minorité chiite. Une minorité chrétienne représente 12% de la population (34). Le système juridique et législatif est basé sur du droit islamique et du droit civil. L'arabe est la langue officielle, bien que l'anglais soit largement utilisé dans le monde des affaires.

1.4.2. Situation démographique et sociale

Les EAU sont le troisième pays le plus peuplé du Golfe, derrière l'Arabie Saoudite et le Yémen, avec 11% de la population totale du Golfe. La population des EAU en 2021 est de 9,8 millions d'habitants (5), dont 88,1% sont des travailleurs immigrés provenant majoritairement du monde arabe et de l'Asie du Sud-Est (34). Les expatriés représentent en effet 85% de la main-d'œuvre, ce sont majoritairement des hommes. La population est donc fortement active, avec un taux de chômage estimé à 3,9% de la population totale en 2021 (35).

C'est le pays ayant l'âge médian le plus élevé, s'élevant à 38 ans, et son espérance de vie à la naissance est de 80 ans (5). Avec l'IDH le plus élevé des pays GCC s'élevant à 0,911 (16) et un taux d'alphabétisation de 97,6%, les EAU sont considérés comme un pays développé (34).

La population est fortement concentrée au nord-est du pays, avec près de 85% de la population concentrée dans les trois plus grands émirats (Abu Dhabi, Dubaï et Sharjah). C'est un pays fortement urbanisé, avec une population urbaine estimée à 87,5% de la population totale (5).

Avec un taux de croissance de 0,8%, la population devrait augmenter rapidement pour atteindre 10,2 millions d'habitants d'ici 2050 (5). La part de personnes âgées de plus de 65 ans passera alors de 1% à 16,2 % (30).

Le contrat social aux EAU repose sur un système de redistribution des biens et des recettes du pétrole en faveur des nationaux moins favorisés des Émirats du nord. Les nationaux ont en effet le droit à l'attribution de logements, l'accès gratuit aux soins et à l'éducation, des aides aux jeunes mariés, et ont la quasi-exclusivité des recrutements dans le secteur public qui emploie plus de 90% des émiratis. Aussi, la parité est obligatoire depuis le décret présidentiel de décembre 2018 sur la parité au sein du Parlement (13), et de nombreux postes de Ministres sont occupés par des femmes. La loi rend obligatoire l'égalité salariale à poste égal entre hommes et femmes.

1.4.3. Situation économique

Avec leur PIB de 507,5 milliards de USD, les EAU sont la deuxième économie de la région, loin derrière l'Arabie Saoudite. Cela représente plus de 51 310 USD par habitant en 2022 et une croissance de 7,4% (17). Pays membre de l'OPEP, il représente 5,6% des réserves mondiales de pétrole en 2022 (19). Les revenus liés à ces activités représentent 12% du PIB en 2020 (20).

L'économie des EAU est dominée par l'émirat d'Abu Dhabi qui assure l'essentiel de la production d'hydrocarbures et qui gère la quasi-totalité de l'épargne accumulée dans les fonds souverains. Les autorités d'Abu Dhabi financent sur les revenus des hydrocarbures un modèle économique de diversification destiné à préparer l'après-pétrole, centré sur l'industrie, les hautes technologies et le tourisme.

Les EAU sont également un des premiers pays à avoir introduit une politique de diversification économique, passant d'un PIB financé à 50% par les hydrocarbures en 1981 à 12% en 2020 (20). C'est le pays le plus avancé dans ce processus de diversification et de compétitivité de son économie, principalement avec les services qui se concentrent à Dubaï (25). En effet, Dubaï a réorienté son économie depuis les années 2000 vers les secteurs de la santé, de l'éducation, de la recherche, de l'immobilier et de la finance. L'émirat a investi massivement en faveur des nouvelles technologies, du développement du secteur privé ainsi que du tourisme, prévoyant de devenir la première destination touristique au monde, notamment pour le tourisme de luxe. Les secteurs des transports et de la construction d'infrastructures connaissent également un essor considérable. Étant la première plateforme aéroportuaire de la région, l'émirat de Dubaï a su développer son activité de commerce international et créer des zones franches, lui permettant ainsi de libéraliser son économie. L'émirat d'Abu Dhabi, qui concentre l'essentiel des activités pétrolières du pays, s'inspire de la stratégie de diversification et de libéralisation de l'économie suivie par Dubaï en développant ses capacités aéroportuaires, industrielles, de haute technologie et touristiques, supporté par l'*Abu Dhabi Investment Authority* (25).

1.5. Koweït

1.5.1. Situation régionale et politique

Situé à l'extrémité nord de l'Arabie orientale, à un emplacement stratégique à la tête du golfe Persique, l'État du Koweït borde l'Irak au nord et l'Arabie Saoudite au sud. La superficie totale du pays est de 17 818 km² et la capitale est Koweït (Koweït-city) (36).



Figure 7. Koweït (37)

Depuis son indépendance du protectorat britannique en 1962, le Koweït est Émirat souverain constitutionnel et doté d'un système politique semi-démocratique. C'est une monarchie parlementaire héréditaire divisée en 6 gouvernorats. Le chef d'état est depuis le 24 Juillet 2022 l'Émir Cheikh Nawaf al-Ahmad al-Jaber al-Sabah (38).

Le gouvernement repose sur une séparation des pouvoirs fonctionnants en coopération les uns avec les autres selon les dispositions de la Constitution, et la souveraineté réside dans le peuple qui élit au suffrage universel les membres de l'Assemblée nationale (39).

L'islam est la religion d'État, et le système législatif et juridique repose sur le droit islamique. 85% de la population est musulmane, avec une importante minorité chiite, et une majorité sunnite. La langue officielle est l'arabe (39), bien que l'anglais soit largement parlé.

1.5.2. Situation démographique et sociale

La population actuelle du Koweït est de 4,5 millions d'habitants (5), dont 70% d'étrangers. La population se concentre principalement le long du golfe Persique, en particulier à Koweït-City. C'est l'un des pays du Golfe avec la plus forte densité de population derrière le Bahreïn, avec 56,625 habitants par km². C'est un pays fortement urbanisé, avec une population urbaine estimée à 100% de la population totale (5). Il représente 5% de la population totale du Golfe.

L'âge médian est de 29,7 ans, et l'espérance de vie à la naissance est la plus élevée des pays du Golfe, soit de 82 ans (5). Avec un IDH de 0,831(16) et un taux d'alphabétisation de 96,5%, le Koweït est considéré comme un pays développé (38). L'instruction est obligatoire et gratuite pour les citoyens sans distinction entre les garçons et les filles. Cependant, elle n'est pas gratuite pour les non-ressortissants.

La population est fortement active, avec un taux de chômage estimé à 3,7% de la population totale en 2021 (40). Le chômage chez les jeunes 15-24 ans s'élève à plus de 15% dont près du double pour les femmes (38).

Avec un taux de croissance de 1,0%, on estime que la population augmentera pour atteindre 5,6 millions d'habitants d'ici 2050 (5). La proportion de personnes âgées de plus de 65 ans passera alors de 4% à 19,9 % (30), et le rapport entre la tranche d'âge des 15-64 ans et les personnes âgées de 65 ans passera de 19 à 3,15.

Les citoyens koweïtiens disposent de nombreuses aides de la part de l'État : gratuité scolaire, gratuité des soins de santé, prestations sociales. Les bénéfices liés au pétrole ont permis cette politique sociale (27).

1.5.3. Situation économique

Membre fondateur de l'OPEP, le Koweït a un PIB de 184,6 milliards de USD en 2022, soit 38 330 USD par habitant. La croissance annuelle est de 8,2%, et l'excédent budgétaire de 28,5% (17).

L'économie du Koweït reste la plus dépendante au secteur pétrolier qui représente 32% du PIB (20), avec un retard par rapport à ses voisins pour la diversification de son économie, l'attraction des investisseurs et le renforcement de son secteur privé qui ont été adoptés en 2010. Les principales raisons sont les retards dans l'attribution des contrats installant un climat des affaires défavorable, un secteur public important employant 74% des citoyens et une impasse politique entravant les réformes économiques au niveau du gouvernement (37). Le pays dispose du fonds d'investissement souverain le plus ancien de la région, ce qui lui permet de diversifier son portefeuille d'investissements et de soutenir son économie.

1.6. Oman

1.6.1. Situation régionale et politique

Le Sultanat d'Oman est un pays situé au sud-est de la péninsule arabique, bordant la mer d'Oman, le golfe d'Oman et le golfe persique, entre le Yémen et les EAU. Mascate est la capitale d'Oman. La superficie totale du pays est de 309 500 km² (41).



Figure 8. Sultanat d'Oman (41)

Après l'expulsion des Portugais au milieu du 17^{ème} siècle, le sultanat d'Oman est fondé et devient la première force politique et militaire de l'Océan Indien. Passant sous protectorat britannique à la fin du 19^{ème} siècle, le sultanat devient indépendant en 1970 avec à sa tête le Qabus ibn Saïd qui règne jusqu'en 2020.

C'est une monarchie absolue divisée en 11 gouvernorats. Le système de gouvernement est le sultanat héréditaire de la dynastie Al Said. Le chef d'état et du gouvernement est aujourd'hui le Sultan Haitham bin Tareq bin Taimur Al-Said depuis le 11 janvier 2020, le cousin du précédent sultan. Bien que le régime soit autoritaire, il reste le plus démocratique de toute la péninsule arabique.

L'islam est la religion d'État, et le droit islamique est la base du système juridique et législatif. La liberté de culte est totalement reconnue, et le courant dominant dans la population et la famille royale est l'islam ibadite, ce qui en fait le seul pays musulman où ce n'est ni le sunnisme ni le chiisme. La langue officielle est l'arabe.

1.6.2. Situation démographique et sociale

La population actuelle d'Oman est de 4,5 millions d'habitants (5), dont 46% d'étrangers. La grande majorité de la population est située dans le nord du pays ou dans l'extrême sud, le reste du pays étant peu peuplé. C'est un pays fortement urbanisé, avec une population urbaine estimée à 85% de la population totale (5). Il représente 5% de la population totale du Golfe.

L'âge médian est de 26 ans, ce qui en fait le pays avec une population globalement plus jeune que ses voisins, à l'exception du Yémen. L'espérance de vie à la naissance est quant à elle de 78 ans (5). Avec un IDH de 0,816 (16) et un taux d'alphabétisation de 95,7%, Oman est considéré comme un pays développé (41).

La population est fortement active, avec un taux de chômage estimé à 3,1% de la population totale en 2021 (42). Le chômage chez les jeunes 15-24 ans s'élève à près de 14% dont plus du double pour les femmes (41), malgré l'accès de ces dernières au système éducatif gratuit sans distinction entre les garçons et les filles.

Oman a un fort taux de croissance s'élevant à 1,6%, avec lequel on estime que la population augmentera pour atteindre 5,9 millions d'habitants d'ici 2050 (5). La proportion de personnes âgées de plus de 65 ans passera alors de 3% aujourd'hui à 12,6 % (30).

1.6.3. Situation économique

À Oman, le PIB en 2022 s'élève à 115 milliards de USD, soit 24 700 USD par habitant, soit une croissance annuelle de 4,3% (17). Alors que ses réserves d'hydrocarbures s'amenuisent, le secteur représente encore 20% du PIB (20). Membre de l'OPEP+, Oman a, au cours des années 2010, pu réduire sa dépendance au secteur pétrolier en poursuivant son plan de développement axé sur la diversification, l'industrialisation et la privatisation. Cette diversification économique passe par l'omanisation de l'emploi, le développement du tourisme, du transport aérien et maritime, des infrastructures, de l'exploitation minière et sidérurgique ainsi que de l'aquaculture (41).

1.7. Qatar

1.7.1. Situation régionale et politique

L'État du Qatar est un pays arabe péninsulaire bordant le golfe Persique et l'Arabie Saoudite. Cette péninsule occupe un emplacement stratégique dans le centre du golfe à proximité des principaux gisements de pétrole. La superficie totale du pays est de 11 586 km² (43). La capitale, Doha, regroupe la majeure partie de la population qatarie à l'est de la péninsule.

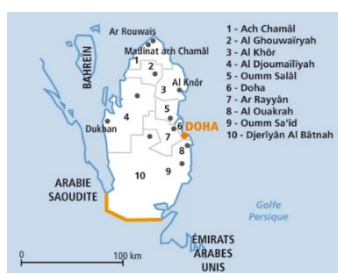


Figure 9. Qatar (44)

Depuis son indépendance du Royaume-Uni en 1971, l'émirat est une monarchie absolue. L'émirat est héréditaire dans la famille des Al Thani. Le chef d'état est l'émir Cheik Tamim bin Hamad Al Thani depuis le 25 juin 2013.

La population est à majorité sunnite de rite wahhabite. La religion officielle est l'islam, et le système juridique et législatif trouve sa source dans le droit islamique. L'arabe est la langue officielle, bien que l'anglais soit couramment utilisé.

1.7.2. Situation démographique et sociale

La population du Qatar en 2022 est estimée à 2,9 millions d'habitants (5), dont seulement 11,6% de Qataris. C'est le pays avec la plus forte proportion d'étrangers de la région, majoritairement des hommes, qui fait que ces derniers sont 5 fois plus nombreux que les femmes. Avec une densité de population s'élevant à 20,562 habitants par km², la majeure partie de la population du Qatar est regroupée dans ou autour de la capitale de Doha, à l'est de la péninsule. 100% de la population est urbaine. Il représente 3,3% de la population totale du Golfe.

L'âge médian est de 33,7 ans, et l'espérance de vie à la naissance est de 80 ans (5). Avec un IDH de 0,855 (16) et un taux d'alphabétisation de 93,5%, le Qatar est considéré comme un pays développé (43). L'accès à l'éducation est gratuit pour les enfants qataris seulement.

La population est fortement active, avec le taux de chômage le plus faible de la région estimé à 0,1% de la population totale en 2021 (45).

Avec un taux de croissance de 0,9%, la population devrait augmenter pour atteindre 3,8 millions d'habitants d'ici 2050 (5). La proportion de personnes âgées de plus de 65 ans passera alors de 2% aujourd'hui à 12,9 % (30).

1.7.3. Situation économique

Avec un PIB de 225,5 milliards de USD en 2022, le Qatar a l'un des plus forts PIB par habitant au monde, s'élevant à 84 420 USD (17). Malgré l'inflation de 5%, la croissance annuelle est de 4,2% et l'excédent budgétaire représente 26% du PIB. Bien qu'il dispose de revenus pétroliers importants, il n'est plus membre de l'OPEP depuis 2019 suite à la crise du Golfe, préférant alors se concentrer sur ses réserves en gaz dont il détient 13% des réserves (3^{ème} mondial) et qui représentent 3,3% de son PIB en 2020 (20).

Le Qatar a dès les années 1970 commencé son processus de diversification économique en développant son infrastructure, le transport, l'industrie et le tourisme, entraînant une diminution de la part du PIB liée au pétrole à 12% en 2020 (20). Le pays a, grâce à la *Qatar Investment Authority*, largement investi dans les nouvelles technologies, les services financiers, les sports et les médias ainsi que l'éducation. De plus, le blocus mis en place par ses pays voisins entre 2017 et 2021 lui a permis de diversifier ses voies d'approvisionnement et de développer le secteur agricole grâce à l'apport de techniques scientifiques et technologiques innovantes (46).

1.8. Yémen

1.8.1. Situation régionale et politique

La République du Yémen occupe le sud-ouest jusqu'à l'extrémité sud de la péninsule arabique. Elle est bordée par l'Arabie Saoudite au nord, la mer Rouge à l'ouest, le golfe d'Aden, la mer d'Oman au sud, et Oman à l'est. Le territoire du Yémen comprend plus de 200 îles. La superficie totale du pays est de 527 970 km² (27) et la capitale est Sanaa.



Figure 10. Yémen (47)

C'est le seul État de la péninsule arabique à avoir une forme de gouvernement purement républicaine. L'unification yéménite a eu lieu le 22 mai 1990, lorsque le Yémen du Nord a été uni au Yémen du Sud, formant la République du Yémen, qui est administrativement divisée en 22 gouvernorats. Le gouvernement est actuellement en transition suite à la révolution de 2011 qui s'est accompagnée de la chute de l'ancien président Ali Abdallah Saleh et l'éclatement de nombreux conflits tribaux, notamment le mouvement houthiste chiite, qui ont déstabilisé le nouveau président Abdrabbo Mansour Hadi élu en 2012 (48).

La religion officielle est l'islam, et la population est à majorité sunnite, avec une importante minorité zaydite chiite (49). Le droit est basé sur un système juridique qui mixte droit islamique, droit britannique et coutumes locales (47). La langue officielle est l'arabe.

1.8.2. Situation démographique et sociale

La population du Yémen est estimée à 30,5 millions en 2021 (5), avec la grande majorité de la population se trouvant à l'extrême ouest du pays. C'est le deuxième pays le plus peuplé de la péninsule arabique, représentant 34% de la population totale du Golfe. Cependant, contrairement à ses voisins, la proportion d'étrangers y est beaucoup moins importante. Le taux de migration net y est par ailleurs négatif. Le Yémen se distingue également par son taux d'urbanisation à 37%, ce qui en fait un pays majoritairement rural, à l'inverse des autres pays du Golfe qui sont très urbanisés. La densité de population est de 2,633 habitants par km² (5).

La population y est très jeune, avec 39% de la population ayant moins de 15 ans et un âge médian de 19,8 ans. L'espérance de vie à la naissance est de 66 ans, soit 10 à 15 ans plus faible que les autres pays du GCC (5), et la mortalité infantile est élevée en conséquence de la malnutrition dont souffrent les enfants depuis la guerre.

De même, c'est un pays peu développé, avec un IDH de 0,455 (16) et un taux d'alphabétisation à 70,1%, avec une forte disparité entre les hommes à 85% et les femmes à 55% (47). La population est impactée par un chômage de 13,6%, beaucoup plus important chez les jeunes de 15-24 ans, chez qui il est de 24,5%.

Le Yémen a le taux de croissance le plus important de la région, de 2,3%. On estime que la population augmentera pour atteindre 48,1 millions d'habitants d'ici 2050 (5), soit l'augmentation la plus importante. La proportion de personnes âgées de plus de 65 ans passera alors de 3% aujourd'hui à 6% (30).

1.8.3. Situation économique

Le Yémen a un modèle économique complètement différent : il dispose d'une richesse et d'un développement significativement plus faible que celui de ses voisins. Avec un PIB de 20,6 milliards de USD en 2022, et un PIB par habitant de 620 USD, près de la moitié de la population vit sous le seuil de pauvreté (17). La croissance du PIB est de 1,5%, face à un taux d'inflation de 29,1% entraînant un déficit budgétaire de 9,6% du PIB.

Le Yémen souffre d'une importante insécurité alimentaire avec un manque d'accès généralisé aux denrées alimentaires et fait face à des défis à long terme pour stabiliser et développer son économie. C'est un pays majoritairement rural qui n'est pas autosuffisant sur le plan alimentaire, et le conflit actuel n'a fait qu'exacerber ces problèmes. En effet, en raison des conflits, de la pauvreté, des inondations, des prix élevés des denrées alimentaires et du carburant, le nombre de personnes en situation d'insécurité alimentaire est proche des 19 millions en 2022. Les conditions économiques dans le pays restent désastreuses, et le conflit entrave davantage les activités de subsistance et l'accès humanitaire déjà limités. Les perturbations des activités liées à la pandémie de Covid-19 ont également diminué les possibilités de revenus (47).

Le Yémen n'est pas membre de l'OPEP, la part des revenus générés par les activités pétrochimiques ne représente que 5% de son PIB en 2020 (20). Ce pays a vu ses revenus pétroliers chuter au cours de la dernière décennie en raison des conflits, bien que ses réserves ne soient pas importantes (0,2% des réserves mondiales) (19).

Avant le conflit, il dépendait fortement des revenus pétroliers et de ses fluctuations, représentant 23% du PIB en 2011 (20). Le pays était régulièrement confronté à des déficits budgétaires annuels et tentait donc de diversifier son économie par le biais d'un programme de réforme conçu pour renforcer les secteurs non pétroliers de l'économie et les investissements étrangers. La guerre en cours a bloqué ses réformes et les dommages aux infrastructures ont stoppé les exportations, accélérant l'inflation et limitant les importations de nourriture. Depuis, le pays fait face à une insécurité hydrique et alimentaire grave, des problèmes sanitaires importants, associés à une croissance démographique élevée et un chômage élevé. Il est de plus dépendant des aides financières, sociales et humanitaires internationales et n'a donc pas opéré de transition économique (47).

Les États du Golfe partagent donc des caractéristiques régionales et politiques communes. Ils connaissent une croissance démographique importante et s'attendent dans les prochaines années à un vieillissement de leur population avec l'allongement de l'espérance de vie et l'amélioration de leur qualité de vie. Leur économie, longtemps dépendante de la rente pétrolière se voit évoluer vers une diversification des activités. Cependant, d'un point de vue économique, ces pays ne se valent pas, puisque l'Arabie Saoudite qui est le plus grand pays avec le plus de revenus domine la péninsule arabique. Le Yémen est un cas à part avec sa situation économique et sanitaire dégradée du fait des conflits.

2. Contexte politique, géopolitique et mondialisation

Lieu de passage entre l'Europe, l'Afrique et l'Asie, la péninsule arabique s'est construite au gré des intérêts géopolitiques, à tel point qu'elle est aujourd'hui au cœur de la mondialisation des échanges. Espace convoité pour

son attractivité économique et stratégique, de nombreuses tensions ont émergé entre les pays de la région et ont exacerbé les divisions religieuses, ethniques, sociales et politiques existantes. Dans le même temps, les pays sont confrontés au défi de la fin de la rente pétrolière et doivent entreprendre une diversification rapide de leur économie et une modernisation afin de s'ouvrir à la mondialisation.

Afin de comprendre le contexte géopolitique de la région, les tensions au sein de cette région vont être abordées dans un premier temps, avant de traiter la mise en place de réformes politiques et socio-économiques progressives. Enfin, l'insertion des pays du Golfe et leur place dans la mondialisation seront décrites.

2.1. Conflits au sein des pays du Golfe

2.1.1. Contexte religieux

Les pays du Golfe sont à forte majorité musulmane, avec cependant la coexistence de plusieurs courants islamiques en fonction des pays. On y retrouve donc une majorité sunnite et une minorité chiite et ibadite. Ces disparités peuvent expliquer la majorité des tensions et conflits dans la région.

Le Qatar et l'Arabie Saoudite ont une forte tradition conservatrice avec leur doctrine wahhabite, courant du sunnisme rigoriste. Ils n'en restent pas moins opposés d'un point de vue idéologique, l'Arabie Saoudite soutenant les salafistes d'un côté, et le Qatar, moins rigoriste et plus ouvert, se voit reprocher de soutenir le mouvement des Frères Musulmans et d'être complaisant avec l'Iran, créant ainsi de nombreuses tensions entre les pays du Golfe (50).

Au Yémen, au Koweït, et aux EAU, la majorité de la population est sunnite, bien qu'une communauté chiite reste présente, de même qu'en Arabie Saoudite. Le Yémen, où le tribalisme est important, subit aujourd'hui des conflits internes pour les luttes d'influence et de pouvoir entre le gouvernement sunnite soutenu par l'Arabie Saoudite et les EAU, et les Houthis, minorité chiite Zaydi soutenue par l'Iran.

Bahreïn est dirigée par un pouvoir sunnite, mais contrairement à ses voisins, la population est majoritairement chiite, entraînant des conflits internes plus importants avec la famille royale sunnite qui a longtemps lutté pour gérer les relations avec sa population à majorité chiite.

Le Sultanat d'Oman est dominé par l'ibadisme, un courant ne relevant ni du sunnisme ni du chiisme, ce qui en fait le seul pays de la région non dirigé par un gouvernement sunnite. La liberté de culte y est totalement garantie.

Globalement, l'Arabie Saoudite se présente comme la puissance sunnite de la région, alliée avec le bloc sunnite composé du Bahreïn et des EAU, en rivalité continue avec l'Iran comme puissance du bloc chiite, cherchant à déstabiliser les pays du golfe en étendant son influence sur la minorité chiite qui subit des discriminations.

2.1.2. Printemps arabe

Le « Printemps arabe » désigne un ensemble de contestations populaires d'une ampleur et d'une intensité variable qui se produisent à partir de décembre 2010 dans plusieurs pays du monde arabe. Il débute en Tunisie et s'étend peu à peu à l'Égypte, le Maghreb et le Moyen-Orient en 2011 par effet domino.

Ces mouvements contestataires ont une forte dimension sociale. À l'origine, les manifestants dénoncent le taux de chômage important associé à un coût de la vie élevé et une inflation sur les produits alimentaires et de première nécessité. Ils ont été suivis par des revendications pour plus de libertés individuelles et publiques avec la dénonciation des régimes autoritaires et de la corruption. Les manifestants demandent alors le départ des dictateurs, l'instauration d'une démocratie, et surtout le partage des richesses afin que les citoyens puissent bénéficier de meilleures conditions de vie, d'emplois et de la dignité. Alors qu'elles débutent par des contestations pacifiques, elles font souvent l'objet d'une répression de la part des gouvernements autoritaires.

Ainsi, les pays du GCC ont été touchés par ces revendications, notamment le Yémen, le Bahreïn, l'Arabie Saoudite, et dans une moindre mesure Oman et le Koweït (51).

Au Koweït, quelques manifestations organisées par les Arabes apatrides (Bidoon) pour exiger d'avantage de citoyenneté ont eu lieu (38). Par la suite, le gouvernement et le parlement ont présenté leur démission, et des élections ont suivi. À Oman, des mouvements de grèves et de manifestations voient le jour, auxquels le gouvernement répond en annonçant des mesures sociales de création d'emplois publics et d'indemnisation des chômeurs, ainsi qu'un remaniement du gouvernement. Celui-ci est accompagné d'une réforme constitutionnelle donnant d'avantage de pouvoir au Conseil législatif. En Arabie Saoudite, le gouvernement annonce des mesures sociales en faveur des fonctionnaires, des étudiants et des chômeurs. Les quelques manifestations qui y ont lieu sont réprimées par les forces de sécurité (52).

À Bahreïn où la population est majoritairement chiite, des manifestations importantes de contestations populaires sociales et politiques ont eu lieu, demandant plus de droits et un partage plus équitable des richesses. La répression du mouvement par les autorités sunnites va être soutenue par l'Arabie Saoudite et les EAU qui envoient des troupes en soutien, accusant l'Iran chiite de vouloir déstabiliser le pays.

Au Yémen, le mouvement sous la forme de manifestations importantes violemment réprimées a conduit à la démission du président Saleh conformément au plan de sortie de crise réalisé par le GCC, mais s'est par la suite transformé en conflit tribal et confessionnel.

Le Qatar n'a pas connu ces troubles, du fait de la meilleure redistribution de la rente pétrolière par les autorités à la population qui par conséquent conserve son allégeance (50). De même, les EAU n'ont pas connu de troubles grâce au versement par le gouvernement d'un plan d'investissement dans les infrastructures pour les émirats du nord, plus pauvres, ainsi que du fait de la poursuite des partisans de la réforme politique.

D'un point de vue diplomatique, les positions des pays du Golfe divergent également. L'Arabie Saoudite et les EAU, hostiles aux révolutions soutiennent les pouvoirs en place dans le monde arabe, alors que le Qatar soutient plutôt les révolutionnaires. Ces positions sont principalement dictées par des considérations économiques et sécuritaires, avec la lutte contre la menace de l'Iran et de l'extrémisme religieux.

2.1.3. Guerre civile au Yémen

Suite aux mouvements de contestations pacifiques du printemps arabe en janvier 2011 dénonçant les conditions socio-économiques et la corruption qui se sont soldés par une violente répression, les manifestants appellent à l'éviction immédiate du Président Saleh au pouvoir depuis 1978 (47). Une tentative de médiation à l'initiative du GCC est alors proposée afin que le président se retire et qu'un gouvernement d'union nationale et des élections soient mis en place. Un accord est signé en novembre 2011. Le vice-président Mansour Hadi prend alors la tête du gouvernement de transition et est élu en février 2012 pour un mandat de 3 ans afin de mettre en place des réformes constitutionnelles, politiques et sociales.

En parallèle, le processus de transition politique pacifique s'est enrayé et a débouché sur une guerre civile : les Houthis, groupe armé chiite issu du nord du pays, percevant que leurs revendications n'étaient pas prises en compte dans le dialogue national et craignant l'influence croissante de l'Arabie Saoudite sur le Yémen, vont s'unir pour étendre leur influence au nord-ouest du Yémen. Ils vont jusqu'à prendre la capitale Sanaa en septembre 2014, conduisant Hadi à démissionner en janvier 2015, puis à annuler sa démission après son exil en Arabie Saoudite. En mars 2015, et sur demande de Hadi, l'Arabie Saoudite, à la tête d'une coalition de 9 États arabes sunnites dont les États membres du GCC, à l'exception de Oman, intervient militairement au Yémen lors de l'opération « Tempête décisive » en lançant des frappes aériennes pour soutenir le gouvernement légitime contre les Houthis séparatistes soutenus par l'Iran. Les combats se sont poursuivis depuis sans terrain d'entente, alors que les Houthis continuent de gagner du territoire.

Plusieurs années après l'intervention de la coalition, le conflit s'est enlisé. De nombreuses tentatives de réconciliation initiées par le Koweït n'ont pas trouvé d'issues au conflit, et sur le plan diplomatique, les négociations sont dans l'impasse. D'un point de vue humanitaire, ce conflit a suscité de nombreuses critiques du fait de l'interventionnisme de l'Arabie Saoudite qui souhaite préserver ses intérêts dans la région au détriment des exactions commises à l'encontre des populations civiles par les différentes parties. Cela a entraîné une escalade de la violence et l'aggravation de la crise humanitaire et sociale qui se poursuit. En outre, des factions terroristes se sont développées au Yémen, déstabilisant encore plus le pays. Aujourd'hui, plus de la moitié de la population au Yémen vit sous le seuil de pauvreté et une grande partie souffre de famine et d'une insécurité alimentaire critique (49).

2.1.4. Crise du Golfe

La crise du Golfe désigne la crise diplomatique qui a opposé la Qatar à ses voisins l'Arabie Saoudite, les EAU, le Bahreïn, ainsi que l'Égypte entre le 5 juin 2017 et le 5 janvier 2021.

La rivalité entre l'Arabie Saoudite et le Qatar date des années 1990 lorsqu'à la suite du coup d'État de l'Émir Hamad ben Khalifa al-Thani contre son père, il décide de faire passer le pays du statut de pétromonarchie insignifiante à celui d'acteur diplomatique influent sur la scène régionale et internationale. Le Qatar se présente alors comme une menace pour l'hégémonie de l'Arabie Saoudite et prend de plus en plus son indépendance vis-à-vis de celle-ci et des autres pays du GCC. Depuis, ils se sont opposés de nombreuses fois sur la scène internationale, notamment sur la question du Liban en 2006, du Yémen en 2009, de l'Égypte en 2011 (50).

Le Qatar a profité des tensions du printemps arabe dès 2011 pour favoriser l'accès au pouvoir des Frères musulmans avec qui il est allié alors que l'Arabie Saoudite leurs était hostile. Cela a finalement abouti à une phase de rupture en mars 2014 lorsque l'Arabie Saoudite, le Bahreïn et les EAU ont rappelé leurs ambassadeurs. Ces derniers accusent le Qatar de soutenir des groupes terroristes et sectaires (dont les Frères musulmans, le Hamas et le Hezbollah chiite, l'État Islamique, Al Qaida, les Houthis, etc), de financer des groupes liés à l'Iran, ainsi que de porter atteinte à la souveraineté de ses voisins et d'y encourager la dissidence politique, craignant ainsi que la vague de contestation secouant le monde arabe ne les atteigne.

En juin 2017, l'Arabie Saoudite, les EAU, le Bahreïn et l'Égypte, suivis d'autres pays, annoncent la rupture des leurs relations diplomatiques avec le Qatar et entreprennent un blocus et des sanctions économiques avec la fermeture de ses frontières terrestres, maritimes et aériennes ainsi que des restrictions aux déplacements des ressortissants qataris qui sont expulsés. S'en suit alors une vague d'arrestation de journalistes, religieux et intellectuels proches du Qatar et la fermeture de l'accès de la chaîne d'information qatarie Al-Jazeera dans ces pays. En conséquence, le Qatar soutenu par la Turquie et l'Iran dénonce la volonté de l'étouffer économiquement et de le placer sous tutelle comme une atteinte à sa souveraineté en s'ingérant dans sa politique étrangère.

Le Koweït et Oman, dont la politique étrangère est fondée sur la volonté de stabilité et d'assurer la sécurité régionale, ne s'impliquent pas dans les conflits régionaux et entretiennent des relations de bon voisinage avec leurs voisins, notamment l'Iran. Ils ont pris une position indépendante et neutre sur cette crise, et ont contribué à jouer un rôle diplomatique de facilitateur afin d'apaiser les tensions avec le Qatar. En janvier 2021, suite à la médiation du Koweït, l'Arabie Saoudite, suivie par les EAU et Bahreïn, rouvre son espace aérien mettant ainsi un terme à la crise diplomatique et permettant le rétablissement des relations diplomatiques et la réconciliation (53).

Le Qatar a réagi à cette crise en investissant dans des moyens pour assurer sa sécurité alimentaire avec son autosuffisance qui est passée de 1% à 70% en 2023 et plus globalement pour se recentrer sur sa population et sa souveraineté (54). Finalement, cette crise a permis au Qatar de renforcer sa légitimité sur le plan national et son influence sur la scène internationale.

2.2. La mise en place de réformes

Les tensions et les conflits successifs dans la région sont à l'origine de réformes politiques et socio-économiques dans les pays du Golfe, qui tentent de continuer à répondre au défi de concilier leurs traditions conservatrices profondément ancrées et la modernisation inévitable.

2.2.1. Réformes politiques limitées

Si tous les pays du GCC sont des monarchies, à l'exception du Yémen, il n'en reste pas moins que leur fonctionnement diffère selon les pays.

Dès le début des années 2000, le Qatar (55), le Bahreïn (56) et Oman (57) ont mis en place des élections législatives, afin d'élire au suffrage universel direct des représentants du peuple au sein des Conseils consultatifs respectifs. Au Koweït, bien que des élections parlementaires à l'Assemblée nationale aient lieu depuis l'indépendance, le droit de vote des femmes n'a été accordé qu'en 2005 (58).

Aux EAU, la mise en place des premières élections n'a eu lieu qu'après 2006, avec un scrutin indirect via un collège électoral restreint afin d'élire le Conseil national fédéral qui n'est que consultatif. Depuis 2018, la parité est obligatoire au sein de ce Conseil et du gouvernement. En Arabie Saoudite, les premières élections n'ont eu lieu qu'en 2005, et il s'agit d'élections municipales au suffrage masculin (58). Ces pays n'autorisent pas les partis politiques et le pouvoir est autoritaire.

Dès 2011 et afin de maîtriser les potentielles répercussions des différents soulèvements du printemps arabe, les monarchies du Golfe ont mis en place des politiques préventives et des mesures répressives, notamment à Bahreïn et en Arabie Saoudite (51). En Arabie Saoudite, le roi accorde alors le droit de vote et d'éligibilité aux femmes, avec leur premier vote lors des élections municipales de décembre 2015 (59). De même, 20% des membres du Conseil consultatif nommés par le roi sont des femmes (60). A Bahreïn, suite aux soulèvements de 2011, de nombreux partis politiques d'opposition en particulier favorables aux chiites ont été interdits, avec une répression de la liberté d'expression. À Oman, le gouvernement s'est lancé dans une réforme constitutionnelle donnant davantage de pouvoir au Conseil législatif. Il a également lancé un effort de décentralisation de l'autorité par l'organisation des premières élections municipales en décembre 2012 (41). Au Koweït, un dialogue national a été lancé en septembre 2021 afin de résoudre l'impasse politique entre le législatif et le gouvernement suite aux manifestations et aux élections qui ont entraîné des remaniements successifs. Dans ce cadre, plusieurs opposants en exil ont été graciés et ont pu retourner au Koweït (38).

Malgré les réformes politiques successives, ces monarchies disposent d'un pouvoir autoritaire bien ancré et sont dirigées par les dynasties gouvernantes. Les indices de démocratie des pays sont dans la catégorie « autoritaire », mais ils sont variables d'un pays à l'autre, avec Oman et le Koweït qui sont plus avancés (41). Ces pays rentiers du Golfe, autonomes fiscalement, redistribuent les richesses du pétrole en échange de la dépolitisation de la population et de la paix sociale, d'où leur stabilité.

2.2.2. Réformes socio-économiques

Depuis la découverte du pétrole, les pays du GCC ont mis en place un vaste programme de modernisation et d'ouverture au monde extérieur. Les richesses produites par la rente de pétrole ont permis aux gouvernements de mettre en place de vastes réalisations sur le plan économique et sociétal, notamment dans les domaines de la santé avec la gratuité des soins et de l'éducation qui est gratuite et obligatoire pour les ressortissants.

Face au défi de la croissance démographique et de l'urbanisation les marchés du travail et les villes sont incités à se réorganiser. De plus, les fluctuations du cours du pétrole et sa volatilité ont amené les populations arabes du golfe à se lancer dans des revendications socio-économiques qui ont pris plus ou moins d'ampleur en fonction des pays. À Oman et en Arabie Saoudite, des mesures socio-économiques sont instaurées par les gouvernements pour répondre à ces revendications populaires. Cependant, les chutes des prix du pétrole entre 2008 et 2009 et entre 2014 et 2016 ont conduit les gouvernements à mettre en place des mesures d'austérité sur leurs subventions pour combler les déficits budgétaires et à se projeter plus en avant sur la diversification de leur économie hors-pétrole. Les gouvernements ont ainsi mis en place des visions pour définir les objectifs à long terme des pays et fournir un cadre dans lequel les stratégies nationales sont mises en œuvre pour les atteindre.

Dès 2007, les EAU introduisent leur « *Abu Dhabi Vision 2030* » afin d'accompagner leur développement économique avec sa diversification via l'investissement dans le secteur privé, le développement des services publics, l'amélioration du cadre de vie des citoyens, et la restructuration des opérations gouvernementales (61). En plus de la diversification économique, le plan se concentre sur la promotion des EAU en tant que plaque tournante mondiale du commerce et du tourisme, ainsi que sur le développement de l'industrie.

En 2008, Bahreïn lance sa « *Vision Economique 2030* » fournissant une directive pour continuer à soutenir le développement économique et offrir un meilleur cadre de vie aux citoyens (62). Elle est basée sur 3 principes : la durabilité avec le développement du secteur privé, l'équité en soutenant le secteur social, et la compétitivité avec l'augmentation de la productivité et l'attractivité pour les investisseurs.

De même en 2008, la « *Vision nationale du Qatar 2030* » vise à ce que le Qatar devienne une société avancée capable de soutenir son développement et d'offrir un niveau de vie élevé à sa population (63). Elle aborde 5 défis majeurs à travers les piliers de développement économique, social, humain et environnemental. Durant le blocus, les autorités sont parvenues à préserver la population des effets négatifs et à diversifier leurs voies d'approvisionnement et contenir l'inflation malgré un déficit commercial transitoire.

C'est plus tardivement, en avril 2016, que le gouvernement saoudien annonce également un vaste ensemble de réformes socio-économiques connues sous le nom de « *Vision 2030* » et dont l'objectif est d'assurer la transition vers un modèle de développement économique plus libéral et plus ouvert sur le monde (64). Il comprend un volet économique, un objectif de transformation sociétale, de valorisation de l'héritage historique et culturel et le développement du tourisme et des investissements. Elle reflète ainsi la volonté de passer d'une économie de rente et de redistribution à une économie productive reposant sur le secteur privé et caractérisée par sa capacité d'innovation. Elle implique des réformes structurelles, des efforts de diversification, la suppression progressive des subventions et l'instauration de taxes jusque-là inexistantes. Un des objectifs est de créer de nouveaux emplois pour la jeunesse saoudienne dont le tiers est au chômage et de promouvoir une image plus douce et plus laïque du pays en accordant plus de droits aux femmes.

Au Koweït, la « *Vision 2035* » lancée en 2017 prévoit de transformer le pays en un grand centre commercial et financier régional et international afin d'attirer les investisseurs étrangers (65). Ce plan de développement national repose sur le développement d'une économie diversifiée et durable avec une fonction publique efficace et des infrastructures développées dans le but de soutenir durablement le développement humain et social. Ainsi, l'État cherche à réduire son intervention afin de développer le secteur privé, le capital humain et favoriser la modernisation des infrastructures.

À Oman, la « *Vision 2040* » définie en 2020 repose également sur le développement d'une économie compétitive, une société d'individus créatifs, un environnement avec des composants durables et des agences étatiques responsables (66). La priorité est donc mise sur l'éducation, la santé, la protection sociale et environnementale, la diversification économique et le développement du secteur privé ainsi que le soutien au marché du travail.

En 2019, le Yémen définit sa « *Vision 2030* » visant un État moderne, démocratique, stable et unifié avec des institutions solides et une justice solide (67). Le but est de promouvoir le développement économique et social afin d'assurer la dignité et la qualité de vie pour les citoyens. La politique étrangère et de sécurité nationale est également abordée, avec la protection de l'indépendance nationale, de la paix dans le monde et de la coopération internationale.

2.2.3. Droits de l'Homme

Malgré ces réformes socio-économiques porteuses d'ouverture et de modernité et qui cherchent à attirer les investisseurs étrangers en redorant l'image conservatrice des pays, les monarchies du Golfe peinent à respecter les droits de l'homme et voient leur image entachée sur le plan international. La liberté d'expression et d'opinion n'est pas acquise, l'État de droit n'est pas garanti et la peine de mort reste en vigueur bien qu'elle soit plus ou moins appliquée en fonction des pays. Les opposants civils, religieux ou journalistes sont menacés de poursuites et de détention arbitraire, et les États pratiquent la répression, la censure et la propagande. On peut notamment citer l'assassinat du journaliste dissident Jamal Khashoggi au consulat saoudien d'Istanbul le 2 octobre 2018 (68).

De même, les conditions des femmes posent également question. Alors que le droit d'élire a été mis en place dans les années 2000 dans de nombreux pays du Golfe, il n'a été accordé aux femmes qu'en 2015 en Arabie Saoudite (59). Depuis 2018, les femmes sont autorisées à conduire, et depuis 2019 et 2020 elles obtiennent le droit de voyager et d'habiter seules, mais restent sous tutelle légale d'un homme (69). De plus, l'espace public saoudien s'ouvre progressivement à la mixité avec la possibilité d'assister ensemble à des manifestations culturelles ou sportives, mais pas pour l'éducation. Aux EAU, la parité est obligatoire depuis le décret présidentiel de décembre 2018 sur la parité au sein du Parlement (13), et l'égalité salariale est obligatoire.

Les autres pays du Golfe accordent également une place aux femmes dans la vie professionnelle et politique, et il n'est pas rare de les voir occuper des postes de ministres ou de direction. Ainsi, des disparités existent entre les pays, avec certains plus progressistes que d'autres. Cependant, dans le domaine familial et privé, les inégalités perdurent.

Les conditions de vie et de travail des immigrés principalement originaires d'Asie et d'Afrique fait également polémique en raison des nombreuses atteintes à leurs droits dénoncées comme étant de la traite des êtres humains. Cette main d'œuvre étrangère occupe souvent des emplois peu qualifiés. Avec le système de parrainage ou « *kafala* », ces travailleurs font face à des conditions d'exploitation et d'abus pouvant s'apparenter à de l'esclavage des temps modernes, laissant les employés à la merci de leurs patrons, confrontés à la discrimination à l'emploi et à l'accès limité au logement, à l'éducation et aux soins de santé. Certains pays ont tout de même entrepris des réformes du système de parrainage, mais les conditions de travail et de vie restent toujours très précaires, à l'instar du Qatar dans le cadre des chantiers de la Coupe du monde de football de 2022 (70).

2.3. La place des pays du Golfe dans la mondialisation

Aujourd'hui, les États du Golfe sont intégrés à la mondialisation grâce à leur développement urbain de classe mondiale, à des projets futuristes et à des plateformes aéroportuaires majeures. Leur insertion dans la mondialisation leur a permis de renforcer leur aura politique en profitant de l'internationalisation des échanges tout en restant attachés au conservatisme politique. Cette ouverture au monde garantit leur prospérité économique et renforce leur légitimité.

2.3.1. La mondialisation par le commerce

Depuis leur adhésion à l'Organisation Mondiale du Commerce, les pays du Golfe continuent de s'intégrer à la mondialisation par le commerce. La région du Golfe est un carrefour commercial, et les pays ont entrepris la construction de hubs avec les aéroports internationaux et les grands ports maritimes mondiaux tout au long du Golfe permettant la circulation des pétroliers et méthaniers, mais aussi des navires porte-conteneurs empruntant la route maritime majeure du détroit d'Ormuz.

Tableau 2. Données sur les échanges commerciaux de biens et de services des pays du Golfe en 2021 (71)

	Arabie Saoudite	Bahreïn	EAU	Koweït	Oman	Qatar	Yémen
Échanges commerciaux entre 2019 et 2021 (en % du PIB)	28,1%	74,7%	88,0%	45,3%	47,7%	44,8%	-
Biens à l'export (en milliards USD)	276,2	22,4	425,2	63,1	44,6	87,2	0,7
- Part dans les exportations mondiales de marchandises (%)	1,24%	0,10%	1,90%	0,28%	0,20%	0,39%	0,00%
Services à l'export (milliards USD)	9,7	13,2	100,8	9,5	2,2	17,7	0,2
- Part dans les exportations mondiales de services (en %)	0,16%	0,22%	1,68%	0,16%	0,04%	0,29%	0,00%
Total à l'export (milliards USD)	285,9	35,6	526,0	72,6	46,8	104,9	0,9
Biens à l'import (en milliards USD)	152,9	14,2	347,6	31,9	31,0	28,0	5,2
- Part dans les importations mondiales de marchandises (%)	0,68%	0,06%	1,54%	0,14%	0,14%	0,12%	0,02%
Services à l'import (milliards USD)	62,0	10,3	74,7	19,8	8,3	33,0	1,4

- Part dans les importations mondiales de services (en %)	1,12%	0,19%	1,35%	0,36%	0,17%	0,60%	0,02%
Total à l'import (milliards USD)	214,9	24,5	422,3	51,7	39,3	61,0	6,6

Les pays du Golfe restent aujourd'hui d'importants exportateurs de combustibles et de produits d'extraction qui représentent la plus grosse proportion de leurs exportations, principalement vers la Chine, l'Inde, l'Union Européenne (UE), le Japon, la Corée du Sud et les États-Unis (71). Les importations quant à elles concernent principalement les produits manufacturés de l'industrie automobile et aéronautique, les équipements de radiotéléphonie et d'information, l'or et les bijoux ainsi que les médicaments et les produits agricoles, en provenance principalement de l'UE, la Chine, les États-Unis ou le Japon.

Les principaux exportateurs de la région sont les EAU et l'Arabie Saoudite. En 2021, les EAU génèrent près de 526 milliards de USD de revenus liés à l'exportation des biens et des services, soit 88% du PIB (72). Leur stratégie de diversification de leur économie a été favorisée par la construction d'infrastructures majeures telles que l'aéroport de Dubaï qui est le 3^{ème} mondial et le port de Jebel Ali à Dubaï qui est le 9^{ème} port à conteneurs au monde qui permet les échanges commerciaux avec les pays du Golfe comme l'Arabie Saoudite mais également de l'Europe et l'Asie.

En Arabie Saoudite, l'exportation des biens et des services représente 28% des échanges commerciaux, soit 286 milliards de USD en 2021 (73). En tant que gardienne des lieux saints de l'islam, l'Arabie Saoudite a une part importante de ses services dédiés aux voyages et aux transports. C'est aussi un acteur régional incontournable en tant qu'initiateur du GCC et se positionne de plus en plus en acteur international en étant leader dans l'OPEP+. C'est également le seul pays membre du sommet économique mondial du G20, dont il a accueilli pour la première fois le sommet en novembre 2020.

Pour le Bahreïn, l'exportation des biens et des services représente près de 36 milliards, soit 75% du PIB (74), c'est donc un pays exportateur également qui a un accord de libre-échange depuis 2004 avec les États-Unis, son principal partenaire commercial après les pays voisin du Golfe (75). Pour le Koweït, Oman, et le Qatar, les échanges commerciaux de biens et de services représentent près de 45% du PIB (76-78). Le Yémen est le seul pays de la région où la balance commerciale est déficitaire, avec les importations qui sont supérieures aux exportations, ce qui reflète par sa difficulté à créer de la richesse et sa position différente de ses voisins dans la mondialisation (79).

2.3.2. La mondialisation par la culture et le tourisme

Les pays du Golfe misent également sur leur image pour s'intégrer dans la mondialisation. Ces dernières années, les plans de visions nationales cherchent à investir dans la construction d'infrastructures modernes et dans le *soft-power* à l'international.

Tableau 3. Revenus liés au tourisme international dans les pays du Golfe en 2019 (80)

	Arabie Saoudite	Bahreïn	EAU	Koweït	Oman	Qatar	Yémen
Revenus liés au tourisme international (en % du PIB)	2,5%	10,0%	9,2%	0,9%	3,5%	8,9%	-
Revenus liés au tourisme international (en milliards USD)	19,9	3,9	38,4	1,2	3,1	15,7	-
Nombre d'arrivées (en millions de personnes)	20,3	11,1	25,3	8,6	3,5	2,1	-

Les EAU sont la première destination touristique de la région, avec des revenus liés au tourisme international proches de 40 milliards de USD, soit près de 10% du PIB. L'activité touristique est principalement portée par Abu Dhabi, et surtout par Dubaï, qui bénéficie de nombreux complexes hôteliers de luxe, de célèbres centres commerciaux (« *malls* »), de parc d'attractions à thèmes et de nombreuses activités balnéaires et touristiques. Les architectures sont démesurées, symbolisant le pouvoir financier et la modernité des EAU, à l'instar du Burj Al Arab, hôtel le plus étoilé au monde ou encore le Burj Khalifa, plus haute tour du monde. Les EAU cherchent également à devenir un centre culturel à l'échelle régionale et mondiale, afin d'attirer plus de touristes et combler leur manque de patrimoine historique. Ainsi, les projets de l'Exposition universelle de 2020, l'ouverture du musée du Louvre à Abu Dhabi, ou encore l'organisation de la coupe du monde de cricket 2020 sont des facteurs d'attractivité touristique. De même, ils ont investi dans le sport en rachetant le club de football Manchester City, et subventionnent massivement la compagnie aérienne Emirates, concurrent direct de Qatar Airways (13).

Le Qatar bénéficie également d'un rayonnement à l'internationale et d'une médiatisation de son ambitieuse politique sportive qui participe à sa modernisation. Le pays a construit sa visibilité sportive mondiale par l'organisation de compétitions internationales, parmi lesquels la coupe du monde de football 2022, ainsi que dans les investissements constants dans l'économie du sport, à l'image du symbole fort qu'est l'achat du club Paris Saint-Germain en 2011 ou la création de la chaîne *Bein Sport*. D'un point de vue médiatique, le Qatar a investi massivement avec la création de la chaîne Al-Jazeera, première chaîne d'information continue du monde arabe qui lui permet d'accroître son leadership régional (43). Le pays mise également sur l'éducation, avec la construction de la Cité de l'éducation, un centre universitaire accueillant les plus grandes universités du monde ainsi que le Musée arabe d'arts modernes et autres installations artistiques (81). Ce complexe permet au Qatar de former ses citoyens dans les secteurs à intérêt et ne plus dépendre de l'expertise des étrangers. En 2019, le tourisme international représente 8,9% du PIB et un revenu de près de 16 milliards de USD. La préparation de la coupe du monde de football a impliqué un investissement massif dans l'hôtellerie de luxe et le tourisme, ce qui a considérablement augmenté les revenus liés au tourisme international en 2022. Aujourd'hui, le pays souhaite se positionner en tant que pôle culturel et destination touristique, à mi-chemin entre l'Europe, l'Asie et l'Afrique.

L'Arabie Saoudite ne s'est ouverte que récemment au tourisme, avec le premier visa touristique délivré en septembre 2019 pour le site Al-Ula, sous l'impulsion de la stratégie nationale de diversification de l'économie

« Vision 2030 » avec l'objectif d'en faire une destination touristique, culturelle et artistique internationale (82). Auparavant, le tourisme était uniquement religieux, accueillant les millions de pèlerins musulmans tous les ans dans les villes saintes La Mecque et Médine. Afin de renforcer sa position et son rayonnement international, le gouvernement a investi dans des « giga-projets » de nouvelles infrastructures modernes, à l'exemple de la construction de la cité futuriste de NEOM, de la ville de divertissement Qiddiya ou encore les îles luxueuses Amaala ou du Projet Mer Rouge (83). Le pays cherche également à développer une politique sportive, avec l'organisation de compétitions sportives internationales tels que la Coupe d'Asie du football 2027 et les Jeux asiatiques d'hiver 2029. De plus, il cherche à développer le sport saoudien à l'international, avec notamment le recrutement de célèbres joueurs de football en 2023 pour les clubs nationaux. De plus, l'Arabie Saoudite tente de pallier le manque de qualification de ses citoyens en réformant l'éducation et en nouant des partenariats avec des universités internationales, telles que la Sorbonne qui y a une annexe. La société reste encore très liée à la famille, aux clans et tribus, mais est aussi de plus en plus individualiste. Les femmes se sont appropriées la mode occidentale et les modes de vie consuméristes avec les grands *malls*.

Au Bahreïn, le secteur de l'économie dont la croissance est la plus rapide est celui des services et plus particulièrement le tourisme. Les touristes proviennent encore majoritairement des pays du Golfe, attirés par le climat et la richesse culturelle unique. À Oman et au Koweït, le tourisme est moins développé que dans les autres pays du Golfe, bien que les plans stratégiques nationaux cherchent à favoriser leur rayonnement pour les intégrer dans la mondialisation par le tourisme. Le Yémen quant à lui est en situation d'instabilité en termes de sécurité, le tourisme n'est que très peu présent.

Les conflits internes à la région du Golfe et du Moyen-Orient ont poussé les pays du Golfe à adopter des positions et des alliances sur le plan géopolitique qui ont parfois fragilisé leur équilibre économique ou renforcé leur positionnement sur la scène internationale. Leur modèle d'États rentiers et autoritaires ont fait face à des revendications populaires auxquelles des réformes politiques, sociales, économiques et de justice sont venues répondre. En parallèle, les pays sont confrontés au défi de concilier société traditionnaliste et société moderne et libérale, et prennent de plus en plus de place sur la scène internationale et dans le cadre de la mondialisation et des échanges. Cette ouverture sur le monde se veut non plus uniquement par le commerce, mais également par la culture et le tourisme.

3. Le Conseil de Coopération du Golfe (GCC)

Le Conseil de Coopération du Golfe, ou GCC, est une organisation intergouvernementale regroupant six monarchies arabes et musulmanes du Golfe : l'Arabie Saoudite, le Koweït, les EAU, le Qatar, Bahreïn, et Oman.

Cette alliance régionale politique, économique et sociale a été créée en mai 1981 à Riyad, en Arabie Saoudite. L'objectif du GCC est de promouvoir l'unité entre les nations membres sur la base d'objectifs partagés et de visions politiques et culturelles similaires. Ces pays partagent des liens particuliers et des caractéristiques

communes dont des structures gouvernementales semblables, la langue arabe, la religion musulmane, une proximité géographique et une économie historiquement basée sur la rente pétrolière (2).

Le Yémen ne fait pas partie de l'alliance du GCC, mais son processus de candidature a débuté en 2007. Cependant, son adhésion fait débat au sein du GCC, en raison notamment de son économie fragile et son climat politique instable. Aujourd'hui il est membre dans le domaine de la santé, le sport et l'éducation seulement.

3.1. La construction du GCC

La coopération régionale entre les États du Golfe débute dans les années 1970 dans le contexte de la guerre du Kippour opposant Israël à une coalition arabe, lorsque ces pays dans le cadre de l'OPEP se sont accordés à augmenter unilatéralement le prix du pétrole et à réduire leur production afin de faire pression sur les États-Unis qui soutiennent Israël. Mais ce n'est réellement qu'au début des années 1980, dans un contexte mondial de guerre froide et un contexte régional de révolution en Iran avec l'arrivée au pouvoir d'un régime chiite, que l'idée d'une coopération entre les États du Golfe se concrétise.

En réponse à la guerre Irak-Iran et pour établir un front unifié (2), les pays du GCC se sont alors alliés afin de former une coopération régionale pour renforcer leur poids sur la scène internationale et géopolitique et faire face à la mondialisation écrasante.

Soucieux de servir les causes de la nation arabe et islamique, les objectifs fondamentaux (85) sont énoncés dans la Charte du GCC signée le 25 mai 1981 à Abu Dhabi, aux EAU (86):

- Assurer la coordination, l'intégration et l'interconnexion entre les États membres dans tous les domaines afin de réaliser l'unité entre eux
- Approfondir et renforcer les relations, les liens et les domaines de coopération entre leurs citoyens dans divers domaines
- Élaborer des réglementations similaires dans divers domaines, notamment dans les affaires économiques et financières, le commerce, les douanes, les communications, ainsi que dans le domaine de l'éducation et la culture, le tourisme, les médias, la sécurité, la politique, l'environnement, les affaires législatives et administratives, les affaires sociales et la santé
- Stimuler le progrès scientifique et technologique dans les domaines de l'industrie, l'exploitation minière, l'agriculture, l'eau et les ressources animales, ainsi que la création de centres de recherche scientifique
- Promouvoir la création de coentreprises et encourager la coopération du secteur privé.

La mise en place de l'institution du GCC est donc le résultat d'une histoire sociale et culturelle commune à une région géographique dont les citoyens partagent des valeurs et des caractéristiques homogènes. Elle permet de répondre aux défis de la sécurité et du développement économique dans la région et de concrétiser l'aspiration à une unité régionale arabe.

3.2. Structure et fonctionnement

Le GCC siège à Riyad, en Arabie Saoudite, avec 3 organisations principales : le Conseil Suprême, le Conseil Ministériel et le Secrétariat Général (86,87). Celles-ci permettraient de fournir « les moyens de réaliser la coordination, l'intégration et la coopération » dans les affaires économiques, sociales et culturelles.

Le **Conseil Suprême** est la plus haute autorité décisionnelle du GCC et est composé des chefs des 6 États membres. Sa présidence tourne annuellement selon l'ordre alphabétique des États membres. Il tient une session ordinaire annuelle et des sessions extraordinaires peuvent être convoquées sur demande. Ses décisions sont adoptées à l'unanimité pour les questions de fond. Son rôle est de réaliser les objectifs du GCC en définissant la politique et les lignes directrices du GCC.

La Commission de règlement des différends est rattachée au Conseil Suprême, et est chargée, de l'interprétation de la charte le cas échéant.

La Commission consultative est composée de 30 membres, 5 par États membres, choisis pour leur expertise et leur compétence pour un mandat de 3 ans afin d'examiner les questions soumises par le Conseil Suprême.

Le **Conseil ministériel** est formé des ministres des affaires étrangères des États membres ou d'autres ministres délégués. Sa présidence est assurée par l'État membre qui a présidé la dernière session ordinaire du Conseil Suprême. Il se réunit sur une base trimestrielle, et ses décisions sont adoptées à l'unanimité pour les questions de fond. Son rôle est de mettre en œuvre les décisions du Conseil Suprême et de formuler des politiques et des recommandations visant à développer la coopération et la coordination entre les États membres pour les projets en cours. Il est responsable de la préparation de l'ordre du jour de la réunion du Conseil Suprême auquel il soumet ses recommandations pour approbation.

Le **Secrétariat Général** est sous la responsabilité d'un secrétaire général qui est un citoyen d'un État membre du GCC nommé par le Conseil Suprême pour un mandat de 3 ans renouvelable, accompagné par 8 sous-secrétaires généraux nommés par le Conseil des Ministres pour le même mandat et de Directeurs Généraux nommés par le Secrétaire Général. Bras administratif du GCC dont il organise les réunions, il est chargé de suivre la mise en œuvre des politiques du GCC par les États membres et de préparer des rapports relatifs à la coopération et les travaux du GCC. Le personnel du secrétariat général bénéficie d'une indépendance dans l'exercice de ses fonctions, dans l'intérêt commun des États membres. Il dispose d'un budget approuvé par le Conseil Suprême auquel les États membres contribuent à parts égales.

Les membres du GCC bénéficient au sein de tous les États de la compétence juridique, des privilèges et des immunités nécessaires à l'exercice de leurs fonctions et la réalisation de leurs objectifs. Les relations entre le GCC et l'Arabie Saoudite sont organisées par un accord spécial, puisqu'il s'agit du pays où siège l'organisation.

Lorsqu'un texte législatif est adopté par le Conseil Suprême lors de sa réunion, le Secrétariat général va publier ce texte, suivi d'une période de transition permettant aux États membres de s'adapter à certains aspects du texte et à la fin de laquelle la loi doit être mise en œuvre et publiée au Journal officiel national. Il convient cependant

de noter que ces États conservent leur souveraineté et disposent de la liberté de transposer les décisions du GCC dans leur législation. Il n'existe donc pas de mesure contraignante et les États doivent voter à l'unanimité pour pouvoir adopter des questions de fond.

3.3. Les principales réalisations du GCC

3.3.1. Coopération économique et commerciale

L'intégration et la cohérence entre les États membres dans le domaine économique est l'un des objectifs fondamentaux de la charte du GCC. Le GCC a adopté de nombreuses stratégies et politiques générales servant de base aux politiques nationales et permettant l'unification des législations dans les domaines économiques. De nombreuses institutions conjointes du GCC ont également vu le jour, on peut citer par exemple le Bureau des brevets du GCC ou encore la Fédération des Chambres de Commerce et d'Industrie du GCC.

Rapidement après sa création, le GCC coordonne un accord économique unifié afin de réaliser progressivement l'intégration économique entre les États membres et augmenter les échanges commerciaux entre eux. L'une des premières réformes économiques lancée par le GCC fut la création dès 1983 d'une zone de libre-échange se caractérisant par une exonération des droits de douane des biens industriels, agricoles et des ressources naturelles, et qui a permis d'augmenter le volume des échanges intra-GCC de +330% entre 1983 et 2002 (88).

Elle s'est poursuivie par l'accord économique du GCC avec en 2003 la mise en place de l'union douanière du GCC basée sur un tarif douanier extérieur commun (5%), l'élimination des barrières commerciales tarifaires ou non tarifaires intra-GCC, l'uniformisation des réglementations douanières et des procédures d'import-export, la création d'un point d'entrée unique où des droits communs sont perçus et donc du traitement des 6 États du GCC comme un territoire douanier unique (89). La libéralisation des échanges commerciaux a un effet bénéfique pour le secteur privé, permettant le traitement national des marchandises du GCC et la création d'un pouvoir de négociation collective afin d'étendre les échanges avec d'autres blocs économiques internationaux tels que l'UE, les États-Unis ou le Japon (90).

À cette libre circulation des biens s'ajoutera une libre circulation des citoyens grâce à la mise en place du Marché commun du GCC aboutissant à la création d'une nationalité économique pour les citoyens du GCC en 2008 (91). Cette nationalité économique est la concrétisation d'une égalité de traitement totale entre les ressortissants du GCC dans tous les domaines économiques, tels que la liberté de circulation, de travail et de résidence, le droit à l'éducation, la santé et les services sociaux, le droit à la propriété privée, la libre circulation des capitaux, le droit à l'actionnariat et à la fiscalisation, et la liberté d'exercice et d'investissement dans toutes les professions et toutes les activités économiques. Il a ainsi favorisé les investissements mutuels et a contribué à l'élimination des obstacles au commerce intra-GCC en harmonisant les législations commerciales entre les pays.

La coordination économique a abouti en 2008 à la conclusion de l'accord de l'Union monétaire prévoyant le lancement d'une monnaie régionale unique, à l'instar de l'euro, à partir de 2010, afin d'achever l'intégration

économique du GCC et de former un bloc économique au niveau international. Cependant, ce projet n'a pas évolué depuis, en dehors de la mise en place du Conseil monétaire en 2009 (92).

Dernièrement, la coordination de la politique fiscale a abouti à la mise en place d'une taxe sur la valeur ajoutée de 5% en 2018 pour faire face à la diminution de la croissance observée suite à la chute des cours du pétrole. Elle a été rapidement implémentée par l'Arabie Saoudite et les EAU, suivie par le Bahreïn et Oman, alors que le Koweït et le Qatar ne l'ont toujours pas mise en œuvre.

Enfin, les pays du GCC planifient aujourd'hui de mettre en place un Marché Unifié du Golfe avec une liberté de circulation des personnes grâce à un visa unifié de type Schengen pour les touristes et les expatriés (93).

3.3.2. Coopération en matière de sécurité, militaire et géopolitique

La prospérité et la bonne coopération économique des pays du GCC est conditionnée par la stabilité politique et la sécurité des États membres. C'est la raison pour laquelle le GCC a développé une coopération en matière de sécurité, avec l'accord de sécurité global entre les États membres contre les agressions et les ingérences extérieures envers l'un des États membres, ainsi que la mise en place d'un pacte de partage de renseignements.

De plus, le GCC a mis en place une coopération dans le domaine de la politique étrangère afin d'adopter des positions unifiées sur les questions géopolitiques internationales, régionales, ou relatives aux pays arabes prenant en compte leurs intérêts communs. C'est le cas avec le soutien de la cause palestinienne, les questions arabes et islamiques, la lutte contre le terrorisme, et plus globalement la paix au Moyen-Orient et les pays arabes et musulmans (94).

C'est donc dans les années 1980 que suite à la menace que constituait la guerre Irak-Iran, le GCC a constitué une action collective contre sa propagation (95). Ils ont également mené une action diplomatique conjointe dans les années 1990 contre l'agression de l'Irak envers le Koweït lors de la 1^{ère} guerre du Golfe (96) et ont pris position avec la Ligue Arabe contre le régime syrien à partir de 2011 (97).

Leur alliance en matière de sécurité s'est donc soldée en 1984 avec la création de la *Peninsula Shield Force*, une force militaire conjointe basée en Arabie Saoudite et destinée à dissuader et répondre à une agression militaire contre l'un des États du GCC. Le premier déploiement militaire significatif du GCC s'est fait en 2011 à Bahreïn afin de protéger l'infrastructure gouvernementale contre un potentiel soulèvement lors des manifestations du Printemps arabe (98), avec l'Arabie Saoudite et les EAU qui ont été les premiers à envoyer leurs troupes là où le Koweït et Oman se sont abstenus. De même, des tentatives non fructueuses d'apaisement du conflit au Yémen en 2014 suite au Printemps arabe ont été instaurées pour accompagner la transition politique (99).

3.3.3. Autres domaines de coopération

Le GCC a lancé de nombreuses initiatives de coopération dans d'autres domaines, parmi lesquels (100) :

- La création du GHC, ou Conseil de santé du GCC ayant des objectifs de sensibilisation, prévention et d'harmonisation de la réglementation pharmaceutique

- Le domaine de l'agriculture et de l'eau pour assurer la sécurité alimentaire
- La fourniture d'aides régionales
- Le développement industriel du pétrole, gaz et ressources naturelles
- La préservation de l'environnement et les transports
- Le développement social, y compris l'éducation, les sports et la jeunesse
- Le domaine législatif et judiciaire
- Les politiques et pratiques commerciales

De plus, sur la scène internationale, le GCC est impliqué dans des coopérations régionales, stratégiques et économiques avec d'autres pays ou unions de pays. C'est par exemple le cas avec l'Union Européenne dont le partenariat a été conclu en 1989 en termes de dialogue politique, de diversification économique, d'éducation ou encore de droits de l'Homme.

3.4. Limites de la coopération.

Les politiques de coordination sont principalement dirigées par l'Arabie Saoudite en particulier, ainsi que par les EAU qui ont été les premiers pays à mettre en place la taxe sur la valeur ajoutée ou à procéder à un déploiement militaire au Bahreïn et au Yémen.

Ainsi, une initiative lancée en 2011 par l'Arabie Saoudite proposait une transformation du GCC d'une entité coopérative à une « Union du Golfe » qui approfondirait les liens entre les États membres en leur fournissant une meilleure stabilité économique et militaire afin de contrebalancer la propagation de l'influence de l'Iran chiite dans la région (101). Cette proposition s'est cependant heurtée aux craintes des autres pays concernant une perte de souveraineté au profit de la domination de l'Arabie Saoudite. Seul Bahreïn, avec sa population à majorité chiite et son gouvernement sunnite a accueilli la proposition avec enthousiasme.

Toutefois, le GCC ne parvient pas à se positionner en tant qu'acteur régional crédible face aux conflits de la région, principalement à cause de divisions internes dues à des positions divergentes entre les États membres pouvant conduire à des boycotts des sommets du GCC par certains États membres. De même, les conflits d'intérêts ont parfois conduit à des divisions, à l'instar du blocus instauré par l'Arabie Saoudite, les EAU et le Bahreïn avec l'Égypte contre le Qatar en 2017.

Bien que l'adhésion au GCC soit restée constante depuis sa création, les changements dans les relations régionales ont à bien des égards conduit à une ouverture des perspectives sur l'adhésion à d'autres monarchies arabes telles que la Jordanie et le Maroc en 2011 qui n'a finalement pas abouti, préférant d'abord renforcer un partenariat stratégique avec ces 2 pays. Le Yémen est depuis 2003 membre du GCC uniquement dans les domaines de la santé, des sports et de l'éducation. Il n'est donc pas membre du GCC à part entière, malgré sa demande d'adhésion en 2006 prévue pour 2016 mais qui n'a pas abouti du fait de son instabilité politico-économique.

Enfin, si à terme le GCC permet à la région de relever les défis de développement économique et de la sécurité en favorisant une unité dans le monde arabe, son rôle reste cependant limité face aux politiques nationales qui restent prioritaires.

4. Santé

Les pays du GCC ont accordé une priorité absolue à la santé au cours des dernière décennies durant lesquelles ils ont connu un développement et une croissance considérables. Face aux défis de la croissance démographique et de l'urbanisation, les dépenses de santé ont augmenté pour suivre la pression croissante sur l'infrastructure sociale et l'évolution des demandes de soins de santé.

4.1. Situation épidémiologique et de santé publique

Aujourd'hui, les principales préoccupations de santé publique sont les maladies non-transmissibles favorisées par des facteurs de risques liés à l'environnement ainsi que le mode de vie et les mauvaises habitudes alimentaires. D'après la fédération internationale du diabète, les pays GCC ont en effet la prévalence pour l'obésité et le diabète la plus élevée au monde (102). L'augmentation du diabète et de l'obésité associés à un syndrome métabolique peuvent notamment s'expliquer par l'évolution des modes de vie et de consommation avec une forte sédentarité et une alimentation peu équilibrée comprenant fast-food et sodas. Ces maladies ont des facteurs de risques liés à l'environnement, tels que la sédentarité, l'obésité, l'hypertension artérielle, l'hyperglycémie, l'hypercholestérolémie, le tabagisme, ou des prédispositions génétiques.

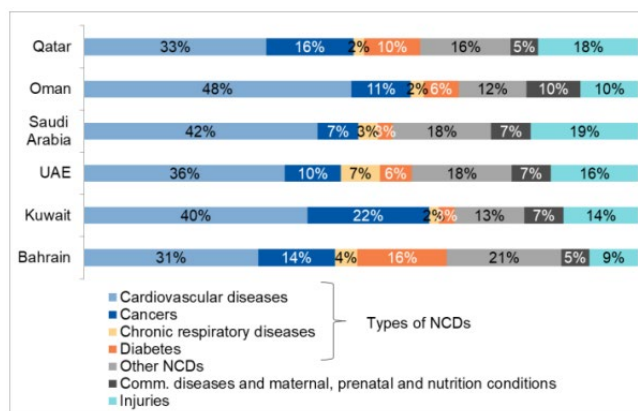


Figure 11. Proportion de la mortalité par maladie en 2019 (103) (NCDs : « *Non-communicable Diseases* », maladies non-transmissibles)

Globalement, les principales causes de morbi mortalité dans la région sont donc les cardiopathies ischémiques, les Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC), le diabète, le cancer et les maladies respiratoires. Les cardiopathies ischémiques désignent une maladie non-transmissible due à un rétrécissement des artères coronaires, généralement secondaire à l'athérosclérose, provoquant un défaut d'oxygénation du myocarde qui altère le fonctionnement cardiaque, entraînant une perte complète ou partielle de la contractilité et la relaxabilité du myocarde. Elles peuvent conduire à un infarctus du myocarde ou une insuffisance cardiaque.

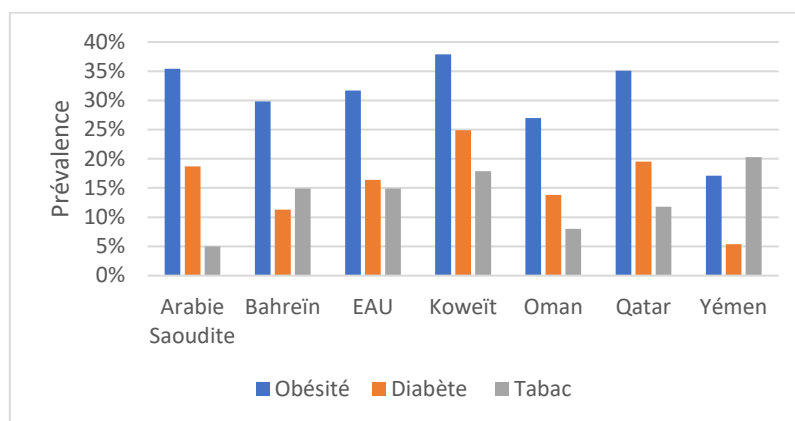


Figure 12. Situation épidémiologique des pays du Golfe en 2016 pour l'obésité, en 2020 pour le tabac, en 2021 pour le diabète (14)

En termes d'épidémiologie, la cardiopathie ischémique est la 1^{ère} cause de morbi mortalité en Arabie Saoudite (104). Les accidents de la route représentent la 2nd cause de mortalité (105). La 3^{ème} cause est l'AVC, suivi par les maladies rénales chroniques et le diabète. Le tabagisme concerne 14,3% de la population, mais les autorités ont ces dernières années mis en place des moyens afin de diminuer la proportion de fumeurs à 5% d'ici 2030 (106). En 2016, la prévalence de l'obésité en Arabie Saoudite est de 35,4%, ce qui la place au rang mondial 14/192 (22). Le diabète touche lui 18,7% des adultes en 2021 (20).

Au Bahreïn, la première cause de morbi mortalité est le diabète (107), la 2^{ème} étant la cardiopathie ischémique et la 3^{ème} les AVC. Comme l'Arabie Saoudite, l'obésité est un facteur de risque important, puisque 29,8% de la population souffre d'obésité, ce qui place Bahreïn au 25^{ème} /192 rang mondial (26). Cela est favorisé par le mode de vie sédentaire et l'alimentation peu équilibrée. Le diabète touche 11,3% des adultes en 2021 (20) et le tabagisme 14,9% de la population (14). Les cancers avec la plus grande mortalité sont le cancer du poumon, le cancer du sein et le cancer colo-rectal.

Aux EAU, la première cause de morbi mortalité est la cardiopathie ischémique (108), la 2^{ème} étant le diabète et la 3^{ème} les AVC. L'obésité est un facteur de risque important, puisque 31,7% de la population souffre d'obésité, ce qui place les EAU au 20^{ème} /192 rang mondial (34). Le diabète, lui, touche 16,4% des adultes en 2021 (20). Le tabagisme concerne 14,9% de la population (14), et les cancers avec la plus grande mortalité est le cancer pancréatique.

Le Koweït, à l'instar des EAU a pour première cause de morbi mortalité la cardiopathie ischémique (109), la 2^{ème} étant le diabète et la 3^{ème} les AVC. L'obésité est un facteur de risque important, puisque 37,9% de la population souffre d'obésité, ce qui place le Koweït au 11^{ème} /192 rang mondial (38). Le diabète, lui, touche 24,9% des adultes en 2021 (20). Le tabagisme concerne 17,9% de la population (14), et le cancer avec la plus grande mortalité est le cancer du poumon. Les accidents de la route représentent également la 2nd cause de mortalité (105).

À Oman, les trois premières causes de morbi mortalité sont respectivement la cardiopathie ischémique, les AVC et le diabète(110). L'obésité est un facteur de risque important, puisque 27% de la population souffre d'obésité (41). Le diabète touche lui 13,8% des adultes en 2021 (20). Le tabagisme concerne 8% de la population (14), mais les maladies transmissibles telles que les infections des voies respiratoires inférieures et les désordres néonataux sont des défis aujourd'hui (105).

Les trois premières causes de morbi mortalité au Qatar (111), sont respectivement le diabète, la cardiopathie ischémique, et les AVC. L'obésité est un facteur de risque important, puisque 35,1% de la population souffre d'obésité (43). Le diabète touche lui 19,5% des adultes en 2021 (20). Le tabagisme concerne 11,8% de la population (14), et le cancer avec la plus grande mortalité est le cancer du poumon.

Au Yémen, les préoccupations de santé publique sont différentes. Les trois premières causes de morbi mortalité au Yémen (112), sont respectivement la cardiopathie ischémique, la mortalité infantile et les AVC. Les maladies infectieuses représentent un défi majeur de santé publique au Yémen, avec un risque élevé (112). Les principales maladies infectieuses que l'on y trouve sont en partie dues aux conditions sanitaires défavorables, et sont une cause de mortalité importante. On peut notamment mentionner les maladies d'origine alimentaire ou hydrique telles que la diarrhée bactérienne, l'hépatite A ou la fièvre typhoïde, les maladies à transmission vectorielle telles que la dengue ou le paludisme, ou encore les maladies de contact avec l'eau telle que la schistosomiase. De plus, le Yémen est considéré comme un pays à haut risque pour les poliovirus circulants dérivés de vaccins. La prévalence de l'obésité y est de 17,1 % en 2016 et le tabagisme de 20,3% (47). Le diabète touche lui 5,4 % des adultes en 2021 (20).

4.2. Systèmes de santé des pays du Golfe

4.2.1. Les dépenses de santé

Les dépenses de santé dans les pays du Golfe ont augmenté au cours des dernières années. Aujourd'hui, elles correspondent en moyenne à 4,5% du PIB contre 3% il y a une dizaine d'années. Elles restent pourtant inférieures à la norme recommandée pour les économies émergentes qui est de 5% du PIB, que seuls l'Arabie Saoudite et les EAU ont dépassée. Cette différence est due à l'absence dans tous les pays de couverture d'assurance maladie obligatoire pour les expatriés qui représentent plus de 50% de la population totale du GCC. En comparaison, les dépenses de santé en France et aux États-Unis sont restées constantes, respectivement autour de 11% et 17% des PIB, la moyenne mondiale étant de 10% (20).

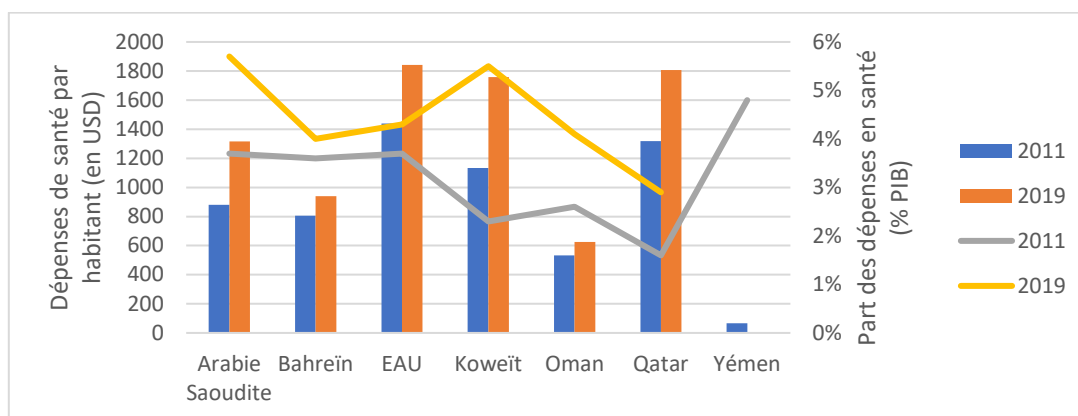


Figure 13. Dépenses de santé par habitant et % du PIB dans les pays du Golfe en 2011 et 2019 (20)

Les EAU, le Qatar et le Koweït sont les pays où les dépenses de santé par habitant sont les plus élevées, suivis par l'Arabie Saoudite, le Bahreïn, Oman et enfin le Yémen. L'ensemble des dépenses de santé des pays du Golfe s'élèvent à plus de 80 milliards de USD en 2019, alors qu'elles étaient à près de 50 milliards en 2011, soit une augmentation d'environ 60%. Cette augmentation est principalement due à la croissance démographique et à l'évolution de la demande en soins de santé. De plus, entre 2020 et 2022, la pandémie de covid-19 a contribué à une forte croissance annuelle de 9,5% passant alors à plus de 100 milliards de USD en 2022 (113).

La tendance à l'augmentation va se poursuivre puisqu'elles atteindraient 135,5 milliards de USD à l'horizon 2027 (114). Cette croissance continue s'explique par l'augmentation de l'espérance de vie et donc de la population vieillissante et du nombre de personnes souffrant de maladies liées au mode de vie, l'amélioration de l'activité économique, la transformation numérique, l'accent mis sur les soins de santé préventifs et l'assurance maladie obligatoire. Globalement, les EAU et l'Arabie Saoudite sont à la tête de la hausse des dépenses en santé dans la région (113). En 2027, ils représenteront près de 80% des dépenses en santé, en prévision de la croissance rapide de la population, du tourisme médical et du taux d'inflation médicale élevée.

Les principaux facteurs susceptibles d'impacter le système de santé des pays du Golfe à l'horizon 2050 sont :

- L'augmentation significative de la population âgée de plus de 65 ans
- La progression des maladies chroniques chez la population en âge de travailler, ce qui augmenterait l'incidence des problèmes de santé nécessitant des soins aigus
- La possibilité croissante d'utiliser la technologie pour accroître le bien-être et améliorer la santé des populations
- L'augmentation du coût des traitements et des soins.

La population du GCC a augmenté de plus de 30% depuis 2000 et devrait poursuivre son augmentation. À l'horizon 2050, on estime la part des personnes âgées à 15% de la population totale. Associées à l'augmentation prévue de l'incidence et du traitement des maladies chroniques, les dépenses publiques en matière de santé pourraient augmenter jusqu'à 20% du PIB (6).

4.2.2. Les systèmes de santé

Les principales dépenses de santé des pays du Golfe sont aujourd'hui financées par le secteur public (103). Pourtant, le secteur privé en croissance est aujourd'hui un partenaire clé pour les soins en santé. L'équilibre entre soutenir les besoins de santé croissants de la population et la nécessité de rationaliser les investissements et les dépenses en santé entraîne des changements continus dans le mode de financement des soins de santé.

L'Arabie Saoudite s'est dotée d'une infrastructure solide pour développer son secteur de la santé. Le système de santé en Arabie Saoudite est en cours de transformation, par rapport à la « Vision 2030 », avec l'objectif de mettre l'accent sur l'amélioration de la qualité des services de santé préventifs et thérapeutiques et sur les innovations numériques en matière de santé (115). C'est l'un des premiers pays de la région à mettre en place une couverture de santé obligatoire dès 2006. Aujourd'hui, le gouvernement prend en charge une couverture de santé complète et gratuite pour les citoyens saoudiens et les travailleurs du secteur public qui ont accès aux installations publiques. Les employeurs du secteur privé doivent quant à eux fournir une assurance maladie privée à leurs employés, expatriés et saoudiens (116). En 2016, le gouvernement planifie un projet de privatisation du secteur de prise en charge des soins en santé à l'horizon 2023 afin de réduire la charge qui lui pèse dessus et améliorer l'accessibilité aux soins, en transférant cette compétence au secteur privé pour tous les résidents et visiteurs, expatriés et nationaux, avec un système d'assurance maladie pour tous moyennant une contribution plafonnée et une liste de médicaments, de services et d'hôpitaux uniques. Plusieurs réformes majeures du secteur public se sont succédées, et le ministère de la santé qui était initialement le principal fournisseur de services en matière de santé, chargé de financer et de réguler le secteur de la santé a subi une importante restructuration afin de le recentrer sur la régulation et la supervision du secteur de la santé (103). Ainsi, le gouvernement promeut le partenariat public-privé afin d'élargir le rôle du secteur privé dans la fourniture de prestations de services en santé et de privatiser le secteur public aujourd'hui dominant. De plus, un programme de saoudisation est en place pour augmenter le personnel national dans le secteur de la santé qui emploie principalement des expatriés (117).

Le Bahreïn dispose d'un système de soins de santé universel (118). Le ministère de la santé a adopté une politique consistant à fournir des soins de santé complets à tous les citoyens et les résidents via un programme national d'assurance maladie obligatoire pour tous. Les soins sont entièrement pris en charge par le gouvernement pour les citoyens ou les ressortissants des pays du GCC dans les établissements publics mais ils doivent souscrire à une assurance supplémentaire pour accéder au secteur privé (119). À partir de 2023, les bahreïnais devront également souscrire à une assurance maladie obligatoire, bien qu'ils continuent de rester éligibles à la gratuité des soins publics. Les expatriés, depuis 2022, sont couverts par une assurance maladie obligatoire financée par l'employeur et qui s'intègre dans les frais de visa de travail (120). De plus, contrairement aux pays voisins du GCC, les professionnels de santé sont majoritairement des bahreïnais. Le ministère de la santé a également mis en œuvre un système national d'information sanitaire électronique et des programmes de soins préventifs, diagnostiques, curatifs et de réadaptation. De plus l'accent est mis dans le cadre de la « Vision économique 2030 » sur le développement du partenariat public-privé, permettant de favoriser les investissements pour l'utilisation de hautes technologies en santé (121).

Aux EAU, les services publics de santé sont administrés à la fois au niveau fédéral par le ministère de la Santé et de la Prévention, et à la fois au niveau de chaque Émirat par des autorités sanitaires, notamment *Health Authority-Abu Dhabi*, *Dubai Health Authority* et *Emirates Health Authority* (122). Il n'existe cependant pas de système de remboursement fédéral des soins en santé, ce dernier relevant de la compétence des autorités sanitaires de chaque émirat. Le gouvernement de chaque émirat fournit à tous ses citoyens une couverture gratuite et complète à un vaste réseau de prestations de soins de santé publics, sous condition d'avoir procédé à un bilan de santé complet (123). Concernant les expatriés qui représentent 90% de la population, seuls Abu Dhabi depuis 2006 et Dubaï depuis 2013 ont rendu obligatoire la couverture par une assurance médicale privée financée par les employeurs comprenant à minima les soins essentiels. Elle n'est pas obligatoire pour les autres émirats, mais elle est disponible moyennant une redevance (124). Cependant, les 5 autres émirats du nord, et notamment Sharjah, tendent à la rendre obligatoire. De plus, le gouvernement encourage le partenariat public-privé, avec aujourd'hui un secteur privé qui domine dans les soins primaires et emploie la majorité des professionnels de santé. Dans le cadre de la « *Vision 2030* », les EAU souhaitent opérer une transformation digitale et se positionner comme un système de soins en santé mondialement reconnu en termes d'innovation et de chirurgie pour en faire un hub de tourisme médical (115).

Au Koweït, la majorité des services de santé est fournie par le secteur public et financée par le gouvernement. Les citoyens et les ressortissants des pays GCC peuvent bénéficier des soins de santé gratuits dans les hôpitaux publics. Les expatriés, qui représentent près de 70% de la population, sont tenus de souscrire à une couverture d'assurance maladie privée obligatoire, en partenariat avec le ministère de la santé, leur permettant d'accéder à de nouveaux hôpitaux et cliniques privées qui leur sont exclusivement réservés, dans le but de désengorger le secteur public. Ils doivent également s'acquitter de frais d'assurance annuels afin de pouvoir accéder aux infrastructures publiques (125). Ces frais ont été significativement augmentés ces dernières années afin de réduire la charge des expatriés accédant aux établissements publics, et le gouvernement encourage le développement du secteur privé pour les non-nationaux dans le cadre de la « *Vision 2035* » pour une meilleure prise en charge (115).

À Oman, le gouvernement finance une assurance maladie universelle fournie par le ministère de la Santé aux les citoyens omanais. Un nouveau système d'assurance maladie obligatoire sera mis en place en 2023, permettant aux employés du secteur privé, d'être couverts par une assurance santé prise en charge par leur employeur (126). Il couvrira également les touristes et visiteurs étrangers. Le secteur public fournit la majorité des services de santé, mais le gouvernement entend soutenir le développement du secteur privé pour décongestionner le service public, par le biais de partenariat public-privé dans le cadre de la « *Vision Santé 2050* ».

Le Qatar dispose de deux organismes publics chargés de fournir les soins de santé publique pour les hospitalisations et les soins primaires, il s'agit respectivement de la *Hamad Medical Corporation* et de la *Primary Health Care Corporation* (127,128). Cette couverture maladie est gratuite pour tous les citoyens dans les établissements de santé publique, dans lesquels seuls des frais nominaux pour les médicaments sont facturés

(129). Les citoyens qataris ont également la possibilité de recevoir des soins et des traitements qui sont couverts à l'étranger, ce qui augmente la charge sur le secteur public. Depuis 2022, un nouveau système d'assurance maladie privé obligatoire financé par les employeurs a été mis en place pour tous les expatriés et les visiteurs, afin de réduire la pression sur les services publics de santé qui prenaient en charge leurs dépenses en santé (130). Le gouvernement s'emploie également à mettre en place un système de santé intégré et complet en encourageant le secteur privé à investir dans la prestation des soins de santé, et conformément à la « Vision 2030 », les partenariats public-privé sont développés pour répondre à la demande croissante de services. De plus, les professionnels de santé sont majoritairement des expatriés.

Concernant le Yémen, avant l'éclatement du conflit et son emballement en 2015, le système de santé parvenait à prodiguer des soins gratuitement grâce à une assurance maladie universelle dans les hôpitaux publics, ainsi qu'à assurer les médicaments nécessaires pour le traitement de maladies chroniques ou infectieuses. Pourtant, le système restait sous développé du fait du manque d'infrastructures, de ressources, de personnels et de matériels médicaux, plus particulièrement dans les zones rurales, et du fait du reste à charge s'élevant à plus de 70% des dépenses de santé. De ce fait, le Yémen avait une espérance de vie inférieure à ses pays voisins, connaissait une mortalité infantile plus élevée et les maladies infectieuses constituaient un problème de santé publique majeur (131). Avec l'installation des conflits et de la guerre, la situation économique et sanitaire du pays déjà fragilisée a conduit à une crise humanitaire avec un effondrement du système de santé. Aujourd'hui, seuls 50% des établissements de santé sont fonctionnels et les populations souffrent de malnutrition, de pénuries de ressources humaines et d'équipements, ainsi que d'une recrudescence de maladies transmissibles (131). Les soins de santé sont donc dépendant des aides humanitaires.

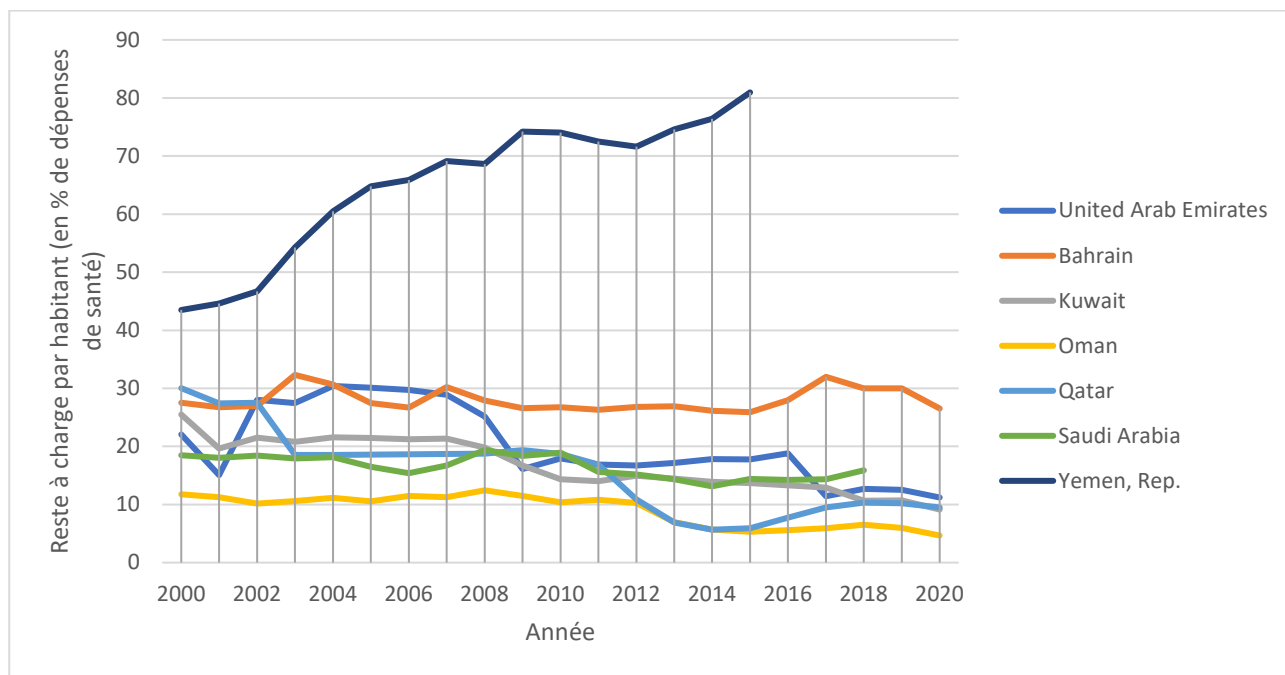


Figure 14. Évolution du reste à charge par habitant dans les pays du Golfe (en % des dépenses de santé) (20)

Dans l'ensemble, les pays du Golfe bénéficient de systèmes de santé de qualité avec une couverture gratuite et complète pour leurs ressortissants dans les établissements publics. Les restes à charge sont relativement faibles et concernent principalement les expatriés. Toutefois, les stratégies nationales tendent à la mise en œuvre de régimes d'assurance maladie obligatoire pour tous, financés par les employeurs. Le but est de réduire les dépenses du gouvernement, d'accroître le recours aux structures privées pour diminuer la pression sur les infrastructures publiques, ainsi que de réduire les dépenses directes des nationaux et des expatriés en services médicaux. À terme, cela permettra de développer le secteur de soins primaires et de décharger le secteur de soins secondaires et tertiaires.

4.2.3. Évolution des systèmes de santé

Depuis les 20 dernières années, le secteur de la santé des pays GCC a connu une croissance et une transformation importante dans le cadre de la transition des modèles économiques et des plans de transformation nationaux. Les gouvernements ont mis en place des réformes du système de santé, initialement dominé par le secteur public, afin d'en réduire la charge financière et de renforcer le secteur privé en développant des initiatives de partenariat public-privé, en mettant en place des assurances maladies obligatoires et en développant l'innovation technologique par la transformation numérique (103). Le partenariat public-privé désigne en effet un contrat sur le long terme entre une partie privée et une entité gouvernementale, pour la fourniture d'un bien ou d'un service public, dans lequel la partie privée assume un risque important et une responsabilité de gestion, et la rémunération est liée à la performance (132).

Ces réformes se sont avérées indispensables face à la demande croissante de soins en santé portée par une démographie croissante associée au vieillissement de la population et l'augmentation des maladies non transmissibles. Cela se traduit par un investissement massif pour augmenter la capacité des structures de soin, leur privatisation pour désengorger les infrastructures publiques, y compris des établissements de soins de longue durée et des soins à domicile. Un accent est mis sur l'amélioration de la qualité des soins, notamment les soins primaires, la prévention, la sensibilisation et le diagnostic, ainsi que l'expérience de soins centrée sur le patient. Ce besoin de collaboration et de diversification a été accéléré par la pandémie de covid-19.

En conséquence, les entreprises du secteur se concentrent sur l'intensification des initiatives de R&D pour mettre à niveau les outils technologiques pour un traitement et un diagnostic qui soient efficaces. En outre, elles se concentrent sur le lancement de nouvelles installations médicales et de nouveaux produits, susceptibles de contribuer à la croissance des revenus et de la rentabilité au cours des prochaines années. Cela se manifeste notamment par une croissance significative des activités de fusion et acquisitions dans le secteur de la santé, puisque les acteurs internationaux cherchent à entrer sur les marchés clés du GCC en acquérant de plus petites entreprises déjà installées et à étendre leurs réseaux (115).

Dans le cadre de leurs plans de diversification économique, les pays du GCC tendent à investir dans la construction de complexes de villes-médicales et de centres médicaux spécialisés afin de se promouvoir en tant que plaque tournante du tourisme médical. Ils promeuvent également la collaboration avec les acteurs internationaux de la région dans le domaine de la santé afin d'améliorer leur expertise, ainsi que l'utilisation de la haute technologie

et de l'innovation dans les soins. Cependant, le système reste fortement dépendant des travailleurs étrangers qui représentent près de 60% des professionnels de santé.

Enfin, la mise en place de l'assurance maladie privée obligatoire bénéficie au marché pharmaceutique puisqu'avec une meilleure couverture des dépenses en médicaments, une augmentation de la consommation est attendue.

4.3. Marché pharmaceutique des pays du Golfe

4.3.1. Le marché pharmaceutique

Le marché pharmaceutique de la région GCC a connu une croissance rapide ces dernières années grâce à des facteurs économiques et démographiques favorables. Le Yémen, qui connaît un accès difficile au marché pharmaceutique ainsi qu'un système de santé défaillant ne sera pas traité dans cette partie.

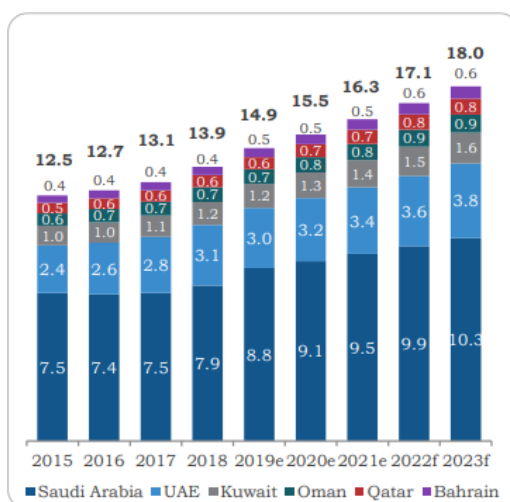


Figure 15. Marché pharmaceutique des pays du GCC entre 2015 et 2023 (en milliards de USD) (115)

Les pays du GCC représentent en 2022 un marché pharmaceutique de 17,1 milliards de USD, soit 1,2% du marché pharmaceutique mondial. Evalué à 12,5 milliards de USD en 2015, ce secteur à croissance rapide devrait générer plus de 20 milliards de USD en 2025, soit une croissance annuelle moyenne de 5% (115). Cette croissance est principalement conduite par la croissance démographie, la prévalence élevée des maladies non transmissibles et les efforts du gouvernement à développer l'industrie pharmaceutique et à réformer les systèmes de santé. A titre de comparaison, le marché pharmaceutique français en 2021 représente 63,1 milliards d'euros, soit 4,9% du marché pharmaceutique mondial (133).

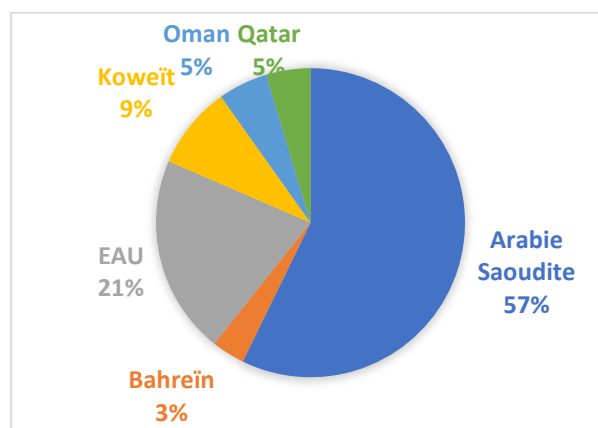


Figure 16. Part des marchés pharmaceutiques des pays du GCC en 2022 (en %) (115)

L'Arabie Saoudite et les EAU sont les deux plus gros marchés pharmaceutiques dans les pays GCC, représentant respectivement 57% et 21% en 2022, soit plus des $\frac{3}{4}$ du marché de la région. L'Arabie Saoudite représente 9,9 milliards de USD, la taille de son marché est principalement attribuée à son importante population qui représente 60% de la population du GCC bien que les prix y soient les plus bas, alors que la taille du marché des EAU qui constitue 3,6 milliards de USD est attribué à ses dépenses en médicament par habitant les plus élevées (115).

Les pays du GCC sont fortement dépendants des importations qui proviennent principalement de l'Europe puis des États-Unis, ce qui a augmenté les dépenses des gouvernements pour les médicaments et les rend exposés aux fluctuations des prix mondiaux en cas de perturbations de la chaîne d'approvisionnement, similaires à celles qui se sont produites lors des confinements imposés par la pandémie covid-19, ou encore au récent ralentissement des conditions économiques mondiales (103). En 2019, la fabrication locale en Arabie Saoudite ne représentait qu'environ 20% de la consommation pharmaceutique nationale. Pourtant, le ratio importation/production locale est encore plus élevé pour les autres pays GCC, à l'instar des EAU qui importent plus de 90% de leurs besoins pharmaceutiques. Toutefois, dans leur stratégie de transformation nationale, les pays du GCC encouragent le développement de l'industrie pharmaceutique locale afin de réduire les coûts ainsi que leur dépendance vis-à-vis des importations, notamment en Arabie Saoudite où elle est la plus développée, ainsi qu'aux EAU. Ces derniers commencent par ailleurs à se tourner vers l'export pour la région GCC et le Moyen-Orient (134).

Du fait de la mise en place des régimes d'assurance maladie obligatoire, la demande de médicaments en vente libre, déjà marginale, devrait encore diminuer avec la réduction de l'automédication par rapport à la prescription. Ainsi, ce marché est dominé par les médicaments brevetés qui représentent 58% du marché en 2020. En raison des niveaux de revenus élevés dans le GCC, les nationaux préfèrent davantage les médicaments de marque et étrangers, d'après une croyance commune selon laquelle les produits de marque coûteux et importés sont supérieurs aux médicaments génériques fabriqués localement. Cela a conduit à une augmentation des prix moyens des médicaments dans la région, qui sont parfois plus élevés que les prix dans les pays développés, à l'inverse des États-Unis ou de l'Europe où le taux de pénétration des génériques est plus élevé (134).

Ce taux de pénétration des génériques sur le marché représente environ 31% des revenus et 42% des ventes dans les pays du GCC. Il est encore considéré comme faible, mais devrait cependant augmenter à 60-65 % d'ici 2030 grâce au développement de l'industrie pharmaceutique locale et aux efforts des gouvernements pour promouvoir l'utilisation des médicaments génériques par la promulgation de nombreuses lois et stratégies de protection des prix. Ainsi, en 2018, les autorités de santé d'Abu Dhabi ont mandaté les pharmacies et les médecins pour prescrire et délivrer des médicaments génériques produits localement en première intention, sauf demande contraire du patient qui devra s'acquitter de la différence de prix pouvant atteindre 70% (135). De même, au Qatar où le prix des médicaments est l'un des plus élevés de la région du fait de la petite taille de son marché, le revenu élevé des nationaux entraîne une faible demande pour les médicaments génériques moins coûteux, ce qui a poussé le gouvernement à mettre en place des mesures telles que le plafonnement des prix de certains médicaments ainsi qu'un plafonnement sur la marge des grossistes et des pharmaciens. Oman et le Koweït ont également mis en place cette stratégie. En outre, les pays du GCC procèdent régulièrement à des baisses de prix pour certains médicaments clés afin de contrôler leurs prix sur les marchés intérieurs. En Arabie Saoudite, le gouvernement a mis en place une stratégie de protection des prix afin d'exempter la baisse des prix pour les médicaments fabriqués localement. De plus, le gouvernement saoudien est le plus gros acheteur du pays à travers la plateforme d'approvisionnement des hôpitaux publics Nupco (136). Il utilise cet effet de levier pour promouvoir davantage les industries pharmaceutiques locales avec de nombreux appels d'offre ouverts uniquement aux fabricants locaux. Ces industries pharmaceutiques locales se concentrent principalement sur la production de médicaments génériques du fait de leurs capacités de recherche et de développement internes limitées, ainsi que des coûts élevés requis pour le développement de médicaments princeps (134).

Afin de promouvoir les secteurs de la santé et de la pharmacie, les pays du GCC ont investi dans des parcs biotechnologiques et des zones franches qui peuvent être exploités par les sociétés pharmaceutiques, dans le but de réduire la dépendance à l'égard des importations et encourager la production nationale. Ces zones franches offrent des avantages tels qu'un allègement des exigences réglementaires, des assouplissements en matière de propriété et de fiscalité, des installations de recherche et de collaboration, ainsi qu'un soutien en matière de logistique. En fournissant une infrastructure moderne et un soutien réglementaire, ces parcs et zones franches visent à attirer les sociétés pharmaceutiques nationales et multinationales pour établir leurs bases régionales de recherche et de production. Bahreïn a par exemple mis en place des zones franches sans taxes, ni droits d'importation, pour encourager les sociétés pharmaceutiques à installer des entreprises de fabrication locale dont elles pourront être propriétaires à 100%. Cependant, les industries favorisent l'Arabie Saoudite ou les EAU qui sont des marchés plus attractifs (134).

Concernant le marché des technologies médicales, il représente 7 milliards de USD dans les pays GCC, soit 2,7% des revenus du marché mondial. Il est principalement porté par les dispositifs médicaux pour 70%, les dispositifs de diagnostic *in-vitro* pour 19% et les équipements d'imagerie médicale pour 11%, ce qui est élevé pour ces derniers, principalement en raison des investissements pour développer les infrastructures médicales, et il sera donc amené à diminuer d'ici 2030. La fabrication locale en est encore à ses débuts et représente moins de 20%

des revenus du marché (132). Tout comme le marché pharmaceutique, celui des dispositifs médicaux dépend donc à 80% des importations et est également sensible aux fluctuations des prix (103).

4.3.2. Opportunités d'évolution du marché pharmaceutique

Les pays du GCC font face à plusieurs défis socio-économiques qui vont impacter le marché pharmaceutique dans les prochaines années. L'environnement est donc source de grandes opportunités pour l'industrie pharmaceutique et le potentiel de croissance de l'industrie pharmaceutique dans la région est élevé.

La structure démographique des pays et leur fort afflux d'expatriés ont un impact sur l'augmentation de la demande et donc des coûts en santé. Ce contexte a entraîné une tension budgétaire sur les gouvernements finançant ces systèmes grâce à la rente du pétrole qui est en baisse, les poussant à diversifier leur économie d'une part, à transformer leur système de santé publique d'autre part et à mettre en place des stratégies de maîtrise des coûts liés à la santé.

Cette forte croissance démographique des pays du GCC est donc un facteur de développement pour l'industrie pharmaceutique dans la région, puisqu'avec le vieillissement prévu de la population, le marché devrait être dominé par la médecine gériatrique au cours des prochaines décennies, y compris les médicaments anti-diabétiques et anti-cancéreux, ce qui nécessitera l'augmentation des dépenses de santé.

En outre, l'augmentation de l'urbanisation et du revenu par habitant a favorisé la consommation d'une alimentation déséquilibrée et d'un mode de vie sédentaire, entraînant une incidence élevée des maladies connexes non transmissibles et leurs comorbidités, telles que les cancers, l'obésité, le diabète et les maladies cardiovasculaires. Les autorités misent alors sur le développement des systèmes de soins primaires et à la sensibilisation aux bonnes pratiques hygiéno-diététiques pour les prévenir, avec des campagnes de sensibilisation massive par exemple sur l'équilibre alimentaire ainsi que des mesures plus incitatives telles que l'instauration de taxes sur le tabac et les sodas en Arabie Saoudite et aux EAU (137). Ces modes de vie entraînent donc une demande élevée en soins médicaux et en consommation de médicaments. Il s'agit donc d'un facteur clé pour les industries pharmaceutiques qui stimule une opportunité de croissance importante.

En parallèle, les dépenses en médicaments par habitant, bien que supérieurs à la moyenne mondiale restent inférieurs à ceux de pays développés (134). Le marché est en effet tiré par le prix élevé des médicaments, dominé par les médicaments brevetés et les médicaments importés. Afin de réduire les dépenses et la dépendance vis-à-vis des importations, les gouvernements des pays du GCC encouragent les collaborations entre les sociétés multinationales et les acteurs nationaux pour développer l'industrie pharmaceutique locale, en particulier pour la fabrication des génériques. De plus, la collaboration en matière de santé du GHC a permis aux pays de définir une stratégie d'harmonisation des prix des médicaments et un plafonnement des bénéfices sur les marges (132).

La mise en place de zones-franches devrait stimuler la croissance du secteur et la création de partenariats, ainsi que contribuer à attirer les laboratoires régionaux et internationaux. Cela se manifeste notamment par la croissance significative des activités de fusions/acquisitions dans le secteur de la santé, puisque les acteurs

internationaux cherchent à entrer sur les marchés clés du GCC et à étendre leurs réseaux en acquérant de plus petites entreprises déjà installées (115). À l'avenir, les perspectives d'investissement devraient être dynamiques pour le marché pharmaceutique, contribuant à la croissance des revenus et de la rentabilité. Par conséquent, les sociétés pharmaceutiques internationales cherchent à capitaliser sur la tendance à la fabrication locale avec l'objectif de faire de la région GCC une plaque tournante potentielle pour la distribution au Moyen-Orient.

Avec leur population de plus de 60 millions d'habitants et leur économie tournée vers la privatisation et les investissements internationaux, la région des pays du Golfe abrite plusieurs puissances économiques émergentes. L'Arabie Saoudite et les EAU sont devenus des acteurs majeurs au niveau régional, notamment grâce à leurs revenus et leur place au centre des échanges internationaux et de la mondialisation. L'émergence de plusieurs facteurs tels que la croissance rapide de la population et les changements de mode de vie influencés par l'occident obligent les États à réformer leurs systèmes de santé, à multiplier les infrastructures et à s'appuyer sur le secteur privé pour réduire les dépenses en matière de santé (138). Les politiques nationales de transformation à l'horizon 2030 ont apporté une grande dynamique à la région dans tous les secteurs, y compris le secteur de la santé et de l'industrie pharmaceutique. Les caractéristiques communes des pays du Golfe et les conflits régionaux auxquels ils ont été confrontés les ont amenés à adopter une politique d'unité régionale à travers une coopération régionale. Cette dernière trouve cependant ses limites avec leurs prises de positions et conflits d'intérêts parfois divergents sur la scène politique régionale et internationale, l'Arabie Saoudite étant le poids lourd de la région.

Partie 2 : La réglementation pharmaceutique dans les pays du Golfe

Les pays du Golfe forment une communauté régionale dans sa religion, sa langue, sa population, sa géographie, ses valeurs, son histoire, ses traditions et sa culture. Partageant un contexte économique, un environnement social et des caractéristiques politiques similaires, leurs liens se sont renforcés par la concrétisation de l'institution du GCC rassemblant les six pays du Golfe en 1981. Cette coopération économique, politique et militaire couvre également le domaine de la santé y compris la réglementation pharmaceutique.

Au cours des trois décennies qui ont suivi la création du GCC, les États du Golfe ont été confrontés à des défis majeurs compte tenu de l'évolution rapide de l'environnement réglementaire dans le monde. Cependant, en raison de leur importance stratégique, de leur position dans le monde et de leurs riches ressources pétrolières, ils présentent un potentiel important pour la croissance du marché pharmaceutique. Cette croissance, associée à l'augmentation du prix des médicaments, a encouragé les autorités du GCC à construire leurs propres systèmes de réglementation pour faire face aux défis considérables de la croissance de leur marché pharmaceutique.

En effet, la responsabilité des organismes de réglementation est de mettre à la disposition des patients des médicaments de qualité, sûrs et efficaces le plus rapidement possible (1), conformément à leurs réglementations nationales. Bien que des tentatives d'harmonisation et de standardisation des réglementations aient été élaborées dans les pays du GCC depuis plusieurs années par les autorités des États membres, des disparités dans les réglementations nationales existent et sont perçues comme un obstacle à la disponibilité des médicaments sur le marché, d'où la pression constante sur les autorités de santé pour accélérer les délais d'évaluation et d'approbation tout en améliorant l'efficacité et la qualité de leur processus d'évaluation.

1. Autorités réglementaires nationales des pays du Golfe et procédures d'enregistrement national des médicaments

Depuis leur fondation, les états du Golfe ont mis la santé publique et le contrôle des maladies parmi les principales priorités de leurs gouvernements. En plus de suivre le rythme des derniers développements internationaux en matière de soins de santé, les gouvernements se sont concentrés sur la construction d'une infrastructure solide pour un secteur de la santé complet qui desservirait toute la région. Avec l'augmentation de la population et pour améliorer le cadre de vie de ses citoyens, il est devenu nécessaire de créer des organisations spécialisées à grande échelle pour mener à bien les affaires de santé de chacun des pays.

Les autorités de santé réglementent les produits pharmaceutiques à usage humain avec leur périmètre d'activité principal autour de l'AMM, la surveillance post-AMM et l'analyse de contrôle qualité. Elles ont également d'autres responsabilités en fonction de la taille et des ressources disponibles pour chacun de ces organismes.

Leur but commun est de protéger les patients locaux des effets nocifs des médicaments en garantissant la disponibilité de produit pharmaceutiques de qualité, sécurité et efficacité acceptable dans chaque pays.

<p>Arabie Saoudite Saudi Food & Drug Authority (SFDA)</p> 	<p>Bahreïn Ministry of Health – National Health Regulatory Authority (NHRA)</p> 
<p>Emirats Arabes Unis Ministry of Health – (Drug Control Department)</p>  <p>UNITED ARAB EMIRATES MINISTRY OF HEALTH & PREVENTION</p>	<p>Koweït Ministry of Health – (Drug & Food Control)</p>  <p>وزارة الصحة Ministry of Health</p>
<p>Oman Ministry of Health – (Directorate General of Pharmaceutical Affairs & Drug Control)</p>  <p>وزارة الصحة سلطنة عمان Ministry of Health Sultanate of Oman</p>	<p>Qatar Ministry of Public Health – (Pharmacy & Drug Control Department)</p> 
<p>Yémen Ministry of Public Health & Population – (Supreme Board of Drugs & Medical Appliances)</p>  <p>وزارة الصحة العامة والسكان Ministry of Public Health & Population</p>	<p>Gulf Cooperation Council (GCC) Gulf Health Council (GHC)</p> <p>مجلس الصحة لدول مجلس التعاون Gulf Health Council</p> 

Figure 17. Autorités réglementaires des pays GCC (138)

Toutes ces autorités nationales de santé dans les pays du GCC ont un procédé similaire pour l'enregistrement des médicaments, constitué de 3 étapes clés :

1. La phase de soumission et de recevabilité du dossier, qui comprend la réception du dossier et la validation administrative de la complétion du dossier en fonction des requis.
2. La phase d'évaluation qui comprend l'évaluation scientifique de la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit par des comités d'experts, les réponses aux questions si applicables, et l'étape d'analyse et de contrôle qualité au laboratoire (QCL) du produit. Ces évaluations peuvent se dérouler en parallèle ou en séquentiel.
3. La phase d'autorisation, qui comprend généralement la négociation et la fixation du prix, puis l'approbation finale par la délivrance du certificat d'enregistrement.

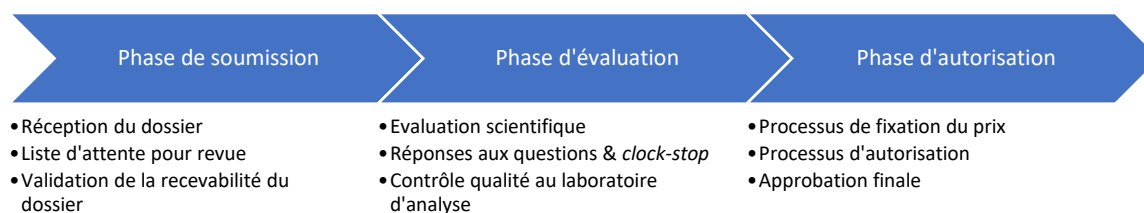


Figure 18. Étapes clés dans les procédures d'enregistrement des médicaments dans les pays du GCC.

Les délais associés à chacune de ces étapes clés sont en revanche extrêmement variables d'un État à un autre. De même, le détail d'évaluation scientifique du dossier est déterminé selon plusieurs modèles, dès lors que le produit pharmaceutique est enregistré et commercialisé dans un pays de référence.

Ces modèles d'évaluation sont définis en fonction du niveau de maturité de l'autorité réglementaire et ont pour origine le concept des « *Stringent Regulatory Authorities* » (SRA), ou Autorités Réglementaires Strictes qui a été développé par l'OMS. Ces SRAs sont soit membre de l'ICH avant le 23 octobre 2015 (EMA, US FDA, Ministère de la Santé du Japon (PMDA)), observateur de l'ICH avant le 23 octobre 2015 (SwissMedic, Health Canada) ou associé à un membre de l'ICH avant le 23 octobre 2015 par le biais d'un accord de reconnaissance mutuelle juridiquement contraignant (TGA Australienne, Islande, Liechtenstein, Norvège) (139). C'est ce concept qui a mené au processus de « *reliance* », ou stratégie de confiance permettant à une autorité réglementaire avec des ressources limitées de se baser sur le travail d'évaluation scientifique effectuée par l'une de ces SRA en tant qu'autorité réglementaire de référence (140).

Il existe en effet 3 modèles d'évaluation selon le type de produit et/ou son statut réglementaire et commercial auprès d'autres autorités (141).

- Le modèle de vérification (évaluation de type 1) : ce modèle permet de réduire la duplication des efforts d'évaluation, en acceptant la mise sur le marché local d'un produit dès lors qu'il a été autorisé et/ou commercialisé dans au moins deux agences de référence. La principale responsabilité des autorités est de vérifier que le produit destiné au marché local a été enregistré conformément à ce qui a été soumis, et que les caractéristiques et les informations sur le produit sont alignées avec ce qui a été approuvé dans le pays de référence.
- Le modèle abrégé (évaluation de type 2) : ce modèle permet également de réduire la duplication des efforts en ne réévaluant pas les données scientifiques qui ont déjà été examinées et acceptées par au moins une agence de référence, mais inclus une évaluation indépendante abrégée du produit en regard de son utilisation dans les conditions locales. Il s'agit principalement d'une évaluation du dossier de qualité pharmaceutique « *Chemistry, Manufacturing, Control* » (CMC) en lien avec les conditions climatiques et l'infrastructure de distribution, ainsi qu'une évaluation du rapport bénéfice-risque concernant l'utilisation du produit dans la population ethnique locale, la pratique et culture médicale, et les schémas de maladie et de nutrition.

- Le modèle de revue complet (évaluation de type 3) : dans ce modèle, l'autorité dispose de ressources appropriées, y compris l'accès à des experts internes et externes, pour effectuer une évaluation complète et indépendante des données scientifiques liées à la qualité, la sécurité (préclinique) et l'efficacité (clinique) pour une soumission majeure. Une évaluation de type 3 pourrait être effectuée sur une nouvelle demande qui n'a pas été approuvée ailleurs, mais dans la pratique, les exigences légales peuvent imposer que le produit soit autorisé par une autorité de référence avant que l'autorisation locale ne puisse être finalisée.

Le modèle d'évaluation mis en œuvre dans les États du GCC varie donc considérablement en fonction des pays.

1.1. Arabie Saoudite

La Saudi Food and Drug Authority (SFDA) est l'autorité compétente pour l'enregistrement des produits de santé en Arabie Saoudite. C'est un organisme indépendant ayant un budget autonome, qui reporte directement au président du Conseil des Ministres, crée en 2004 et dont les activités ont débuté depuis 2009. Sa vision est d'être un régulateur scientifique international de premier plan pour protéger et promouvoir la santé publique. Sa mission est de protéger la communauté par des réglementations et des contrôles efficaces pour assurer la sécurité des aliments, des médicaments, des dispositifs médicaux, des cosmétiques, des pesticides et des aliments pour animaux (142).

Elle est également responsable de l'analyse des médicaments importés ou fabriqués localement à l'aide du Laboratoire National de contrôle des médicaments et des cosmétiques afin de s'assurer que ceux-ci répondent bien aux spécifications standards obligatoires dans les conditions climatiques locales.

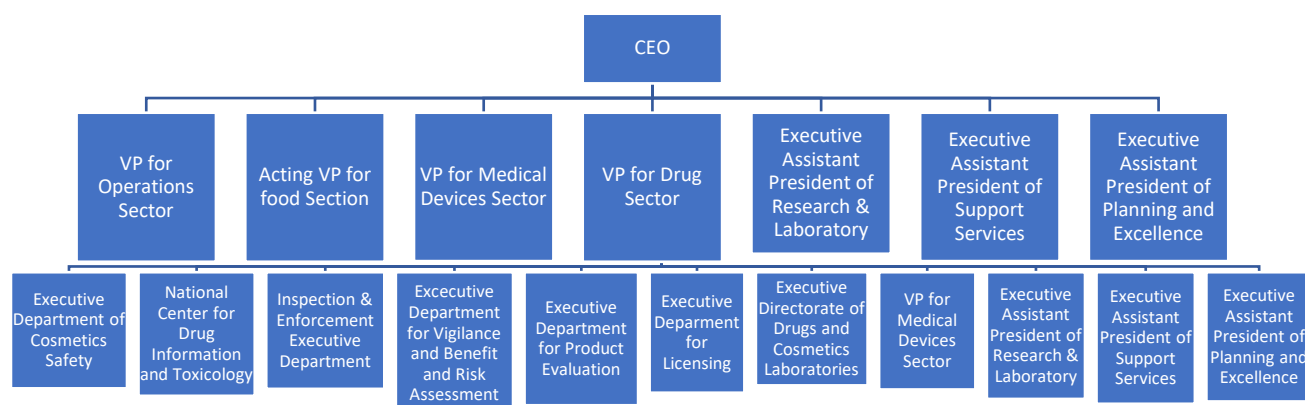


Figure 19. Organigramme de la Direction et du département du médicament de la SFDA (142)

Dans son plan 3^{ème} Plan Stratégique (2018-2022)(143), la SFDA a réaffirmé ses priorités qui sont la sécurité et l'efficacité de ses produits, l'excellence organisationnelle, la satisfaction de ses partenaires, l'efficacité de sa performance et la confiance du consommateur.

La SFDA est l'autorité la plus mature de la région. Elle a un rôle moteur dans la région, que ce soit à travers le « Gulf Central Committee for Drug Registration » (GCC-DR) ou via les guidelines. Elle suit le modèle de revue

complète qui porte sur une évaluation des données pré-cliniques, cliniques et de qualité du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Cette évaluation de type 3A repose sur la compétence d'experts internes et surtout externes hautement qualifiés.

La procédure permettant le dépôt d'un dossier d'enregistrement d'un médicament dans le cadre d'une AMM est décrit dans la guideline « *Regulatory Framework for Drugs Approval* » (144,145) dont la dernière version (V6.3) a été mise à jour en février 2022 sur le site de la SFDA (145). La réglementation décrit de manière précise les étapes et les délais. Un agent local doit être désigné afin de procéder à la soumission des dossiers auprès des autorités compétentes. De même, une étape préalable d'enregistrement du titulaire de l'AMM et du site de fabrication est nécessaire avant de soumettre la demande d'enregistrement d'un produit, et une inspection préalable du site de fabrication est possible. Le produit doit être enregistré et commercialisé dans le pays d'origine, dans le cas inverse, une justification doit être produite.

Le dossier d'enregistrement en format du *electronic Common Technical Document* (eCTD) est standardisé, avec un module 1 satisfaisant les requis GCC (Annexe I) et les modules 2 à 5 du *Common Technical Document* (CTD). Cette procédure se déroule en quatre étapes :

1. La première étape est celle de soumission (Figure 20). Elle se déroule en deux temps :
 - Le demandeur soumet le formulaire de demande d'enregistrement d'un médicament via le système en ligne « *Saudi Drug Registration System* » (eSDR) et s'acquitte des frais inhérents. Ces frais d'enregistrement s'élèvent à près de 30 000 euros, avec des frais d'évaluation de dossier et d'analyses de 95 000 SAR, soit 24 531 euros, auxquels s'ajoutent les frais d'enregistrement via la plateforme eSDR de 20 000 SAR, soit 5165 euros. Ces frais sont significativement plus élevés que les frais d'enregistrement appliqués par les autres pays du Golfe. Ceci s'explique par le fait que les autres autorités de santé sont sous la tutelle de leur Ministère de la Santé et donc financés par leur gouvernement respectif, au contraire de la SFDA qui est indépendante et autonome, et donc majoritairement financée par les frais de dossier d'AMM. Le demandeur peut alors télécharger le dossier d'enregistrement complet en format eCTD.
 - Le système eSDR procède ensuite automatiquement à la validation technique du dossier, avant que la validation administrative et légale qui dure 10 jours n'ait lieu. C'est au cours de cette dernière que l'opérateur vérifie que le dossier est complet et conforme vis-à-vis des requis et guidelines, tels que le statut du demandeur, le statut Good Manufacturing Practices (GMP) du fabricant, la conformité du format et des sections, ou encore la présence d'un Certificat de Produit Pharmaceutique (CPP) authentifié. Si le produit pharmaceutique n'a pas été approuvé dans un autre pays, ce dernier pourra être fourni au moment de l'autorisation plutôt qu'à la soumission (146). Dans le cas où le dossier doit être complété, le demandeur dispose d'un délai de 30 jours pour fournir les informations manquantes, avec un maximum de trois tours de questions / réponses.

Le dossier est ensuite mis sur la liste d'attente pour une durée de 2 à 8 semaines, avant d'être présenté à l'étape d'évaluation. L'éligibilité au « *Priority Review* », ou revue prioritaire du dossier pour les médicaments répondant à des critères stricts, tels que le traitement d'une maladie grave ou potentiellement mortelle ou la réponse à un besoin médical non couvert, permet d'outrepasser ce délai.

2. La seconde étape est celle de l'évaluation scientifique du dossier. Cette étape est la plus longue et dure 245 jours pour les médicaments approuvés dans un pays de référence et jusqu'à 370 jours pour ceux qui ne le sont pas. Elle se déroule en deux étapes parallèles afin de ne pas retarder l'enregistrement du produit :

- L'évaluation scientifique du dossier d'enregistrement qui est partagé dans les départements d'expertise pour évaluer respectivement la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. Les experts peuvent être internes à la SFDA, mais elle peut également solliciter une expertise externe pour supporter l'évaluation, notamment clinique. Le département en charge de l'inspection GMP du fabricant va vérifier que le site de fabrication est bien enregistré. Si ce n'est pas le cas, une inspection GMP du site sera alors programmée entre les inspecteurs et le fabricant, et le rapport d'inspection sera transmis au fabricant.

Les évaluateurs vont ensuite compléter leur rapport d'évaluation qui sera présenté aux comités scientifiques qui vont partager leurs commentaires et des questions seront soulevées.

Le demandeur pourra alors être sollicité pour fournir des informations additionnelles. Dans ce cas, il devra répondre dans les 60 jours. Il a également la possibilité de rencontrer le personnel de la SFDA pour discuter des questions soulevées lors de l'évaluation du dossier.

- L'analyse de QCL des échantillons et des références standards qui sera faite par les Laboratoires Centraux de la SFDA. Cette étape permet d'effectuer des études de stabilité et de valider les spécifications du produit pharmaceutique dans les conditions climatiques de distribution locale. C'est une étape critique pour la suite de l'obtention de l'AMM.

3. La troisième étape est la fixation du prix du produit par le département dédié qui est décrite dans la guideline « *SFDA Pricing Rules for Pharmaceutical Products* » de janvier 2021 (147). Celui-ci est influencé par le prix d'usine, le prix Coût Assurance et Fret (CAF), le prix grossiste et le prix public dans le pays d'origine et dans 20 autres marchés de référence, mais également en fonction de la valeur ajoutée thérapeutique et des études pharmaco économiques (148). Cette étape de fixation des prix est essentielle pour l'attribution d'une AMM. Au cours de cette évaluation par le département de fixation des prix qui dure 20 jours, le demandeur pourra être sollicité pour fournir des informations additionnelles. Dans ce cas, il devra répondre dans les 60 jours.

Dans tous les cas, le demandeur ne pourra prétendre à plus de quatre tours de questions / réponses pour l'évaluation et la fixation des prix.

4. La dernière étape est celle d'obtention du certificat d'AMM du produit. Le dossier d'enregistrement et le prix proposé sont envoyés au comité d'enregistrement pour revue. Ce dernier pourra alors émettre un

avis positif, négatif ou demander des informations complémentaires. Cette étape dure 15 jours. Suite à un avis positif du comité, le certificat d'enregistrement est signé par le directeur de la SFDA. L'AMM est accordée pour une durée de 5 ans.

Le demandeur a la possibilité de faire appel dans les 60 jours suivants la décision en cas de désaccord avec cette dernière.

Le procédé de demande d'une nouvelle AMM est relativement long et dure entre 15 à 24 mois en théorie comme en pratique. En dehors des « *clock-stop* », le délai d'évaluation est raccourci de 415 à 295 jours si le produit est déjà approuvé par une autorité de référence (i.e. US FDA, EMA, MHRA (UK), SwissMedic, Health Canada, ou TGA). En pratique, il arrive que les délais ne soient pas strictement suivis et que les tours de questions / réponses soient supérieurs à quatre. Il en résulte une difficulté dans l'évaluation précise du délai d'obtention d'une nouvelle AMM.

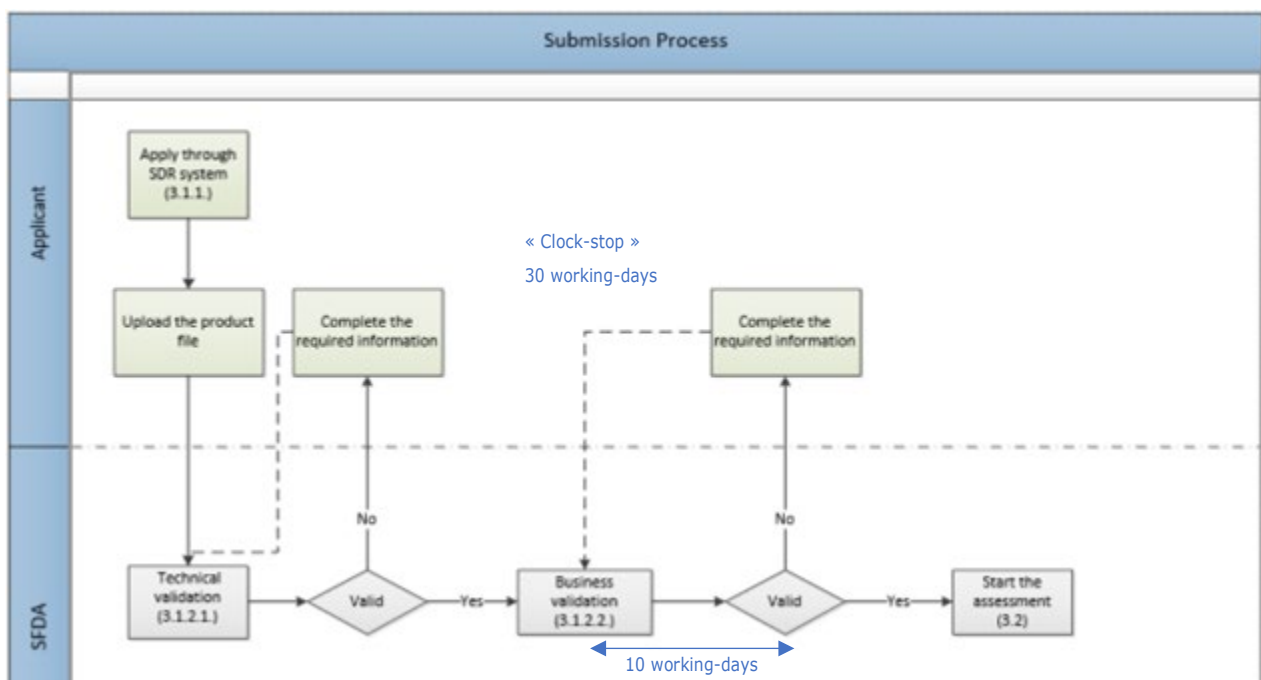


Figure 20. Processus de soumission d'un dossier d'enregistrement par la SFDA (144)

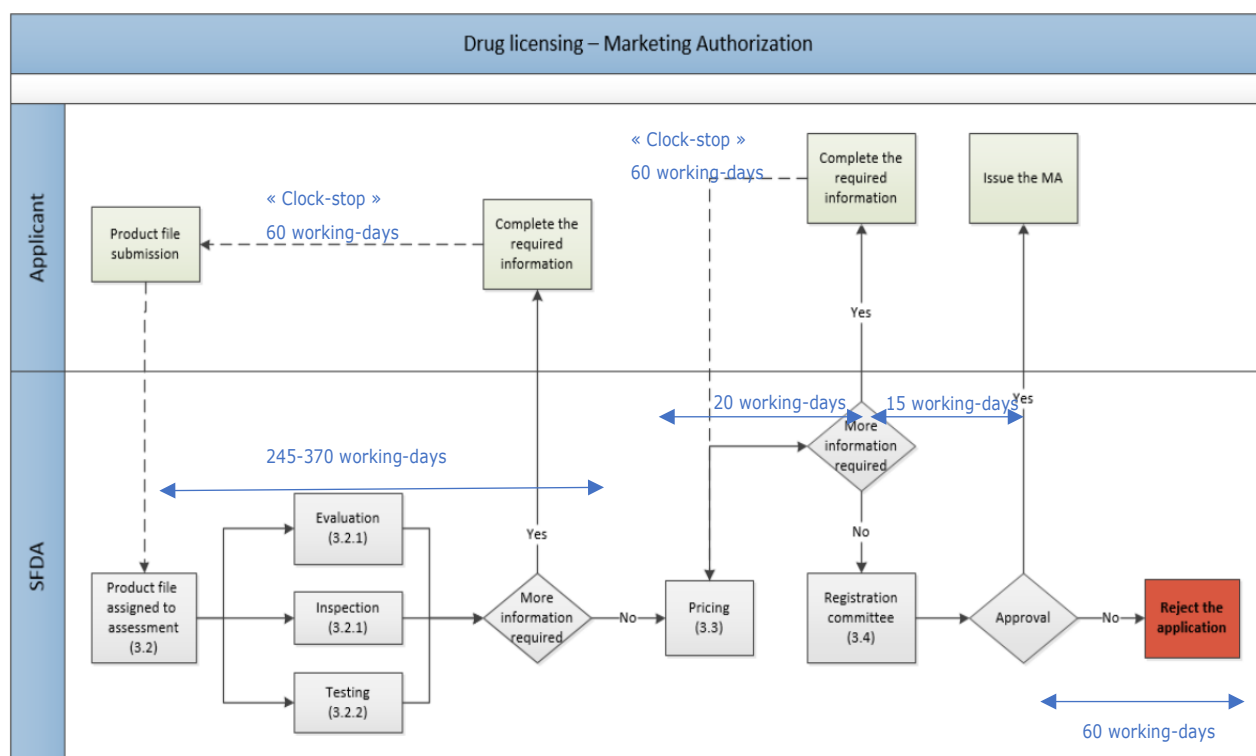


Figure 21. Processus d’approbation d’un dossier d’enregistrement par la SFDA (144)

Jusqu’en 2020, date de mise à jour de la guideline, ce procédé n’a pas toujours été évident. L’Arabie Saoudite effectuant une revue complète du dossier pharmaceutique, pré-clinique et clinique par des experts internes et externes, le procédé était extrêmement long et pouvait durer plusieurs années. Aujourd’hui, alors que le nombre de dossiers d’enregistrement d’un nouveau médicament ont augmenté, les délais d’évaluation du dossier a quant à lui diminué.

Cette amélioration de la qualité des procédés d’enregistrement par la SFDA coïncide avec son adhésion en juin 2021 à l’*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) (149) et autres groupes de travail qui permettent de partager des connaissances sur l’évaluation de haute qualité des médicaments et d’harmoniser les réglementations sur les dossiers d’enregistrement à l’échelle mondiale. Ceci en fait le premier membre ICH de la région.

Au cours des dernières années, la SFDA a émis de nombreuses guidelines qui lui ont permis de renforcer et de standardiser sa réglementation afin de rendre ses procédures réglementaires plus consistantes et transparentes. Ces lignes directrices ont été établies par des comités d’experts et des groupes de travail dans plusieurs domaines d’expertise, et s’inspirent des guidelines de la US FDA ou l’EMA. On peut notamment citer :

- La stratégie de confiance, ou *reliance strategy*, vis-à-vis de l’évaluation des autorités de référence avec en 2017 l’émission de la guideline « *Registration According to Verification and Abridged* » permettant de faciliter l’approbation du dossier d’enregistrement en réduisant significativement les délais. Le dossier d’AMM doit être soumise dans les 2 ans suivant l’enregistrement du produit par

l'EMA et/ou la FDA, avec au préalable une réunion de pré-soumission avec la SFDA. La procédure de vérification permet de diminuer l'étape de validation à 5 jours, l'étape d'évaluation scientifique du dossier à 15 jours, l'étape de fixation des prix à 5 jours, et l'étape d'émission du certificat d'AMM à 10 jours, à condition que le produit soit approuvé par la US FDA et l'EMA, soit un total de 30 jours. La procédure abrégée permet quant à elle de diminuer l'étape de validation à 5 jours, l'étape d'évaluation scientifique du dossier à 40 jours, l'étape de fixation des prix à 10 jours, et l'étape d'émission du certificat d'AMM à 10 jours, à condition que le produit soit approuvé par la US FDA et l'EMA, soit un total de 60 jours. En pratique, il faut compter 6 à 12 mois pour suivre cette procédure d'enregistrement. La guideline « *Registration Rules of Pharmaceutical, Herbal and Health Product Manufacturers and their Products Guidelines* » émise en 2022 précise que l'approbation de l'AMM par l'autorité de référence ne garantit par son approbation par la SFDA.

- Le développement de stratégies réglementaires facilitées avec :
 - En 2014 la « *Guidance for Priority review* », qui permet de faciliter et d'accélérer l'évaluation d'un médicament innovant destiné à traiter des affections graves ou potentiellement mortelles, à répondre à des besoins médicaux non satisfaits, à enregistrer un médicament inclus dans la liste des produits non disponibles de la SFDA, ou à lancer le premier générique ou biosimilaire d'un médicament innovant. Cette désignation permet de diminuer de 40% les délais de revue et d'approbation par les départements concernés sans modifier les normes scientifiques et la qualité des données requises pour l'approbation. L'étape d'évaluation scientifique du dossier est alors réduite entre 147 et 222 jours, et l'étape de fixation des prix à 12 jours, soit un total entre 168 et 243 jours.
 - En 2022, la guideline « *Conditional approval for Medicinal Products for Human Use* » permet de soutenir le développement de nouveaux médicaments pour répondre à un besoin médical non satisfait dans le traitement d'une affection grave ou potentiellement mortelle. Dans l'intérêt de la santé publique, il peut être nécessaire d'accorder des AMM sujettes à des obligations spécifiques et sur la base de données moins complètes que la norme. Cette approbation conditionnelle de l'AMM est délivrée lorsque les exigences techniques qui doivent être fournies dans le dossier ne sont pas remplies ou complètes et que les bénéfices du produit sont supérieurs à ses risques potentiels. Le titulaire de l'AMM est alors soumis à une obligation de soumettre régulièrement des données concernant la sécurité et l'efficacité du produit auprès de la SFDA. Il doit soumettre une demande de renouvellement de l'AMM tous les 6 mois pendant 2 ans.
 - En 2022 la « *Guidance for Orphan Drug Designation* » (ODD) est en cours de préparation, dans le but de développer et commercialiser des médicaments dits orphelins pour traiter des maladies orphelines. Les médicaments désignés peuvent, à condition de remplir certaines conditions, prétendre à des mesures incitatives pour soutenir les activités de recherche et développement, d'enregistrement et de commercialisation en Arabie Saoudite, telles que des réunions de pré-soumission, une revue prioritaire, un conseil scientifique et réglementaire, une exclusivité

commerciale, ou encore un prix avantageux. Cette guideline définit l'indication orpheline sur la base de critères de prévalence (< 5 /10 000) ou de manque de viabilité financière.

- En 2023, la guideline sur « *Breakthrough Medicine Program* » est en cours de rédaction et partagée avec les industriels pour commentaires. Le but est d'accélérer pour les patients l'accès à des médicaments prometteurs n'ayant pas d'AMM dans un pays de référence et donc pas de CPP, dans le cas de maladies potentiellement mortelles ou gravement débilitantes avec un besoin médical non satisfait. Ce programme, sous conditions d'éligibilité, est volontaire et basé sur une interaction renforcée et un dialogue précoce entre le laboratoire pharmaceutique et la SFDA dans le but d'optimiser les plans de développement du médicament et d'accélérer l'évaluation du dossier d'AMM et sa mise sur le marché. L'approbation peut être délivrée sur la base d'un dossier d'AMM incomplet après évaluation du rapport bénéfice-risque, et les négociations de prix peuvent être menées parallèlement à l'évaluation.
- La standardisation du dossier d'AMM au format eCTD depuis 2016, ainsi que la standardisation des rapports d'évaluation des dossiers.
- Le système de soumission, de surveillance et de communication électronique entre la SFDA et le demandeur grâce au système eSDR depuis 2022 (« *Guidance for Submission* »).
- Les nouvelles directives de tarification des produits pharmaceutiques de la SFDA (148) avec la guideline « *Princing Rules for Pharmaceutical Products* » en 2021 et « *The Procedure of Implementing Prices on Pharmaceutical Products* » en 2022 qui permettent la révision des critères de tarification des produits pharmaceutiques en Arabie Saoudite plaçant cette dernière comme étant une référence régionale. Les principaux changements dans la stratégie de fixation des prix sont la diminution de l'influence de l'International Reference Pricing au profit de la valeur thérapeutique ajoutée et des études de pharmaco-économie. De même, le nouveau modèle de certificat de prix comprend désormais 20 pays de référence internationaux au lieu de 30 auparavant (Australie, Autriche, Belgique, Canada, France, Allemagne, Italie, Japon, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Corée du Sud, Espagne, Suède, Suisse, Royaume-Uni). Par conséquent, la SFDA s'appuie moins sur d'autres pays, et l'évaluation des prix devient plus précise et équitable sur la base des 20 pays sélectionnés notamment en fonction de leur situation financière plus similaire, de leur système de santé. Cette liste des pays de référence peut être régulièrement revue par la SFDA en fonction des variables économiques et sanitaires internationales. Alors qu'auparavant la SFDA sélectionnait comme référence le prix le plus bas parmi les pays de référence, ce n'est plus forcément le cas avec cette nouvelle réglementaire. De plus, il est possible pour la société pharmaceutique de soumettre une proposition de prix pour un produit pharmaceutique avant même la demande d'enregistrement du produit sous réserve que l'enregistrement ait lieu dans les 9 mois suivant l'approbation par la SFDA du prix proposé, le cas échéant.

Dans la continuité de sa volonté de devenir un organisme international de réglementation scientifique de premier plan pour protéger et promouvoir la santé publique, de nombreuses guidelines ont été publiées par la SFDA ces derniers mois en vue de renforcer la transparence de son évaluation et l'indépendance de ses experts :

- La mise en place de la guideline sur les « *Good Regulatory Practice* » (GRP) en 2022, qui rappelle les principes et pratiques nécessaires pour établir une surveillance réglementaire efficace permettant de guider la SFDA à la prise de décisions claires, transparentes, cohérentes, impartiales, proportionnées, opportunes et fondées sur des données scientifiques et législatives solides. L'objectif pour la SFDA est de mettre en œuvre une réglementation des produits de santé saine, abordable et efficace, qui permette d'avoir un système de santé performant et efficace. Les GRP sont donc définis comme étant « un ensemble de principes et de pratiques qui sont utilisés pour le développement, la mise en œuvre et la révision des instruments réglementaires – lois, réglementations et directives – afin d'atteindre le plus efficacement possible les objectifs de la politique de santé publique ».
- La « *Guidance on Publication of Public Assessment Reports for Medicinal products for Human Use (Saudi-PAR)* » en 2022 dans le cadre de sa politique de transparence. Ces Saudi-PAR contiennent un résumé des informations sur la qualité, l'efficacité et la sécurité, et qui sont utiles aux professionnels de la santé, aux fabricants pharmaceutiques et au grand public. Ils peuvent également inclure des détails relatifs aux approbations conditionnelles d'AMM, ainsi que les délais de soumission associés, et sont publiés sur le site de la SFDA dans les 90 à 120 jours suivant l'attribution de l'AMM.
- La « *Transparency and Payments Disclosure* » en 2021 qui porte sur la transparence dans les conflits d'intérêts. Elle permet de mettre en place un cadre pour les entreprises pharmaceutiques pour la divulgation de toute interaction financière avec les professionnels de santé et les institutions de santé.
- La « *Policy of Appeal* » en 2022 qui permet d'établir une meilleure transparence de la politique d'appel des décisions de la SFDA par les entreprises pharmaceutiques.
- Les informations des produits enregistrés nationalement sont disponibles sur le site de la SFDA, mais les informations du produit n'y sont pas encore publiées bien qu'il y ait une initiative dans ce sens.

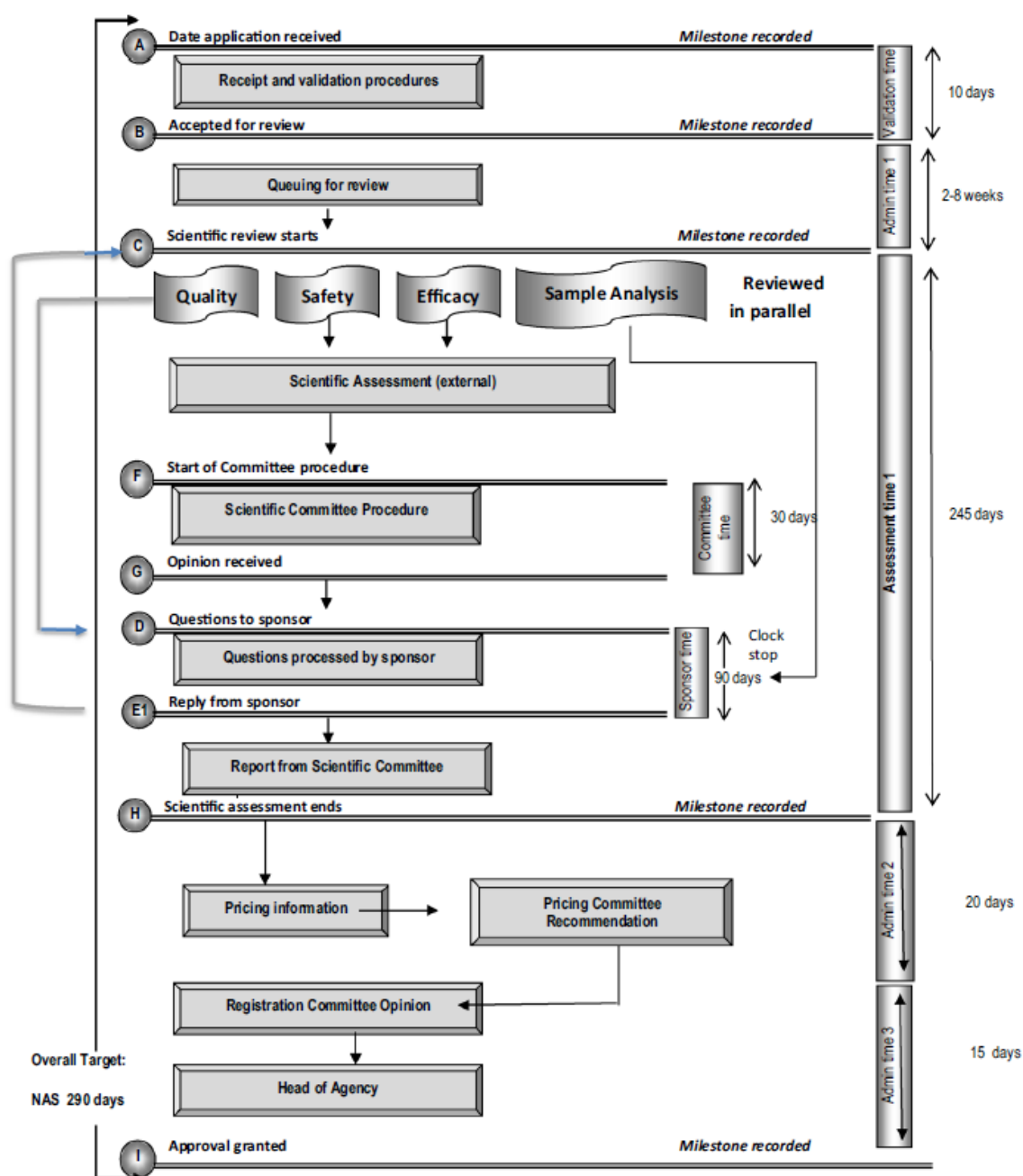


Figure 22. Processus réglementaire global d'enregistrement d'un nouveau médicament en Arabie Saoudite (150)

1.2. Bahreïn

La National Health Regulatory Authority (NHRA) est l'autorité compétente en matière de réglementation pharmaceutique au Bahreïn. C'est un organisme de réglementation indépendant affilié au Ministère de la Santé, créée en 2010 (151), et dont la mission est de réglementer la prestation des soins de santé à Bahreïn et d'en assurer la pertinence, la continuité, l'efficacité et la sécurité à la fois dans le secteur public et privé.

Sa vision est d'avoir une qualité sûre et élevée dans la prestation de soins de santé dans le royaume. Elle est responsable du développement des réglementations sanitaires dans les secteurs gouvernementaux et privés. Cela implique des procédures réglementaires liées à l'octroi de licences aux établissements de soins de santé, ainsi que l'agrément des professionnels de la santé au sein de ces établissements. La NHRA est également responsable

de l'enregistrement et de la tarification des médicaments, de l'octroi de licences aux usines pharmaceutiques, de l'octroi des approbations relatives à la conduite d'essais cliniques, de l'enquête sur les plaintes pour faute professionnelle et de la conduite d'audiences disciplinaires pour les professionnels de la santé dans le Royaume.

Dans son plan Strategy 2016-2020 (151), la NHRA a établi une infrastructure réglementaire régissant son travail et le secteur de la santé au Bahreïn, y compris dans la réglementation pharmaceutique. L'un des accomplissements majeurs de la NHRA ces dernières années fut la mise en place de son site Web devenu ainsi un portail complet pour toutes les procédures et réglementation pharmaceutique, ainsi que la mise en place d'un système électronique pour toutes ses procédures telles que l'enregistrement des médicaments.

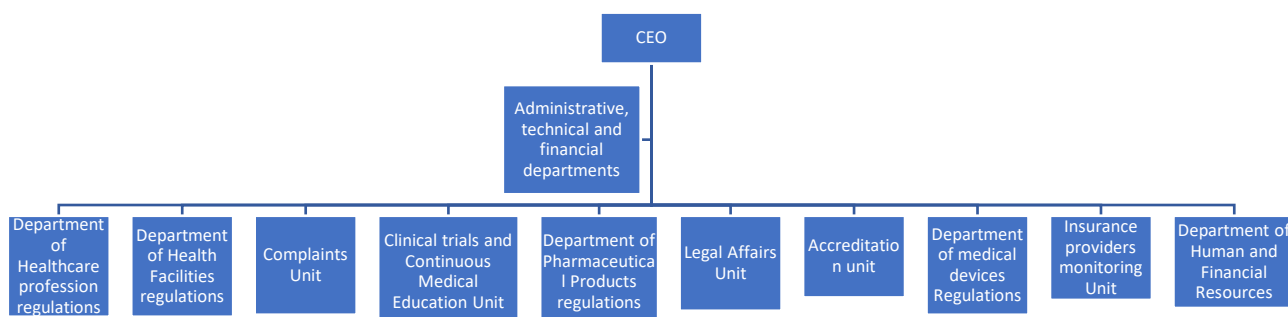


Figure 23. Organigramme de la structure de la NHRA (152)

Le département *Pharmaceutical Products Regulation* (PPR) de la NHRA garanti la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits pharmaceutiques au Bahreïn. Avant qu'un produit pharmaceutique puisse être vendu, une demande contenant toutes les données nécessaires à l'appui de sa qualité, sa sécurité et son efficacité sur la base des guidelines et des procédures en vigueur doit être déposée auprès du département PPR, qui se charge de la revue scientifique du dossier et évaluent la balance bénéfice-risque.

D'après l'« *International Manufacturing Site Licensing Procedure* » (153), l'enregistrement du site de libération d'un médicament est un requis obligatoire et préalable à la soumission du dossier de demande d'AMM et une inspection préalable du site est possible. Dans le cas d'un médicament stérile, l'enregistrement du site de fabrication est également obligatoire. Un agent local doit être désigné afin de procéder à la soumission des dossiers auprès des autorités compétentes et représenter le titulaire de l'AMM.

La procédure d'enregistrement d'un médicament est décrite dans la « *Medicine Licensing Guideline* » (154) et la « *Health Products Licensing Guideline* » (155) publiées sur le site de la NHRA. La réglementation permet de poser un cadre réglementaire qui précise les principales étapes de l'enregistrement, mais les durées de chacune des étapes ne sont pas toutes décrites.

Depuis le 1^{er} Novembre 2016, le dossier d'enregistrement est en format eCTD standardisé, avec un module 1 satisfaisant les spécifications GCC (Annexe I) et les modules 2 à 5 du eCTD. L'évaluation du dossier d'AMM est une évaluation de type 2 effectuée selon le modèle abrégé (1), qui exige au préalable que le produit soit enregistré et commercialisé dans le pays d'origine depuis au moins un an à la date de soumission.

La procédure d'enregistrement d'un médicament se déroule en trois étapes :

1. La phase de soumission et la validation. Le demandeur doit demander un rendez-vous en complétant un formulaire de demande en ligne. Ceux-ci sont attribués selon le principe du premier arrivé. Le jour du rendez-vous, l'opérateur du département PPR vérifiera le dossier eCTD pour s'assurer qu'il est valide et que tous les documents originaux demandés sont disponibles. En effet, bien que la soumission soit en eCTD, certains documents tels que les CPP et les GMP (à l'exception des EudraGMP) sont requis en format original et certifié par une légalisation auprès de l'ambassade du Bahreïn. Un échantillon du produit fini est également demandé. Si le dossier est valide et que la demande est acceptée, le demandeur s'acquitte des frais de soumission qui s'élèvent à 50 BD, soit 127 euros.
2. La phase d'évaluation et de questions, durant laquelle les experts du département PPR réalisent l'évaluation scientifique de la sécurité, la qualité et l'efficacité en parallèle. L'évaluation clinique et pré-clinique repose sur l'évaluation faite par le pays d'origine. En cas de questions, le demandeur est tenu d'y répondre sous 30 jours. Cette étape n'a pas de durée définie. Cependant, elle dure en général 3 à 6 mois sans compter les questions.

Finalement, les échantillons de produit fini et de standards de référence fournis sont envoyés au laboratoire de contrôle qualité pour réaliser des analyses. Ces analyses sont obligatoires.

Depuis la circulaire du 4 avril 2023 de la NHRA, le Laboratoire de Qualité du Ministère de la Santé n'est plus disponible pour procéder aux analyses. Une exemption de cette étape d'analyse en laboratoire a donc été mise en place pour les produits pharmaceutiques d'origine biologique, les biosimilaires, vaccins, cytotoxiques, radiopharmaceutiques, produits de contrastes, les médicaments contrôlés, les injectables et les inhalateurs sous pression. Tous les autres produits doivent soumettre un rapport d'analyse joint au dossier d'enregistrement auprès de la NHRA provenant des autorités de santé de l'Arabie Saoudite, des EAU, de Oman, du Koweït ou de la Jordanie ou bien provenant de laboratoires privés accrédités par la SFDA.

3. La phase d'approbation, qui intervient après l'achèvement de l'évaluation de l'analyse du laboratoire et la tarification du médicament. Cette fixation du prix prend en compte le prix CAF dans le pays d'origine, le prix CAF les pays du GCC, ainsi que le prix CAF dans 26 autres pays où le produit est commercialisé y compris des pays voisins (156)

Le comité d'homologation des médicaments prend la décision d'approuver l'enregistrement du produit, et le demandeur obtient le certificat d'enregistrement valable 5 ans, après s'être acquitté des frais d'enregistrement.

Bien qu'en théorie il n'y a pas de délai officiel d'obtention d'une nouvelle AMM, il est possible de fournir une estimation indicative basée sur la pratique. Ainsi, le délai moyen d'évaluation du dossier d'enregistrement dans cette procédure est estimé à 12 mois.

NHRA a cependant mis en place une procédure d'enregistrement urgente ou essentielle d'un produit pharmaceutique pour répondre à la pandémie Covid-19, et qui permet de faciliter, prioriser, accélérer et rationaliser l'évaluation du dossier d'AMM d'un médicament prometteur en période d'urgence de santé publique. Dans cette voie d'enregistrement, seuls les modules 1 et 3 sont à fournir en format eCTD ou CTD. Lorsque des données sont incomplètes, la NHRA peut émettre une approbation conditionnelle à condition que la balance bénéfices-risques soit favorable, et que le demandeur soumette les données manquantes lorsqu'elles seront disponibles (157).

1.3. Émirats Arabes Unis

Le Ministère de la Santé et de la Prévention (MOHAP) est le ministère du gouvernement fédéral des EAU qui est responsable de la mise en œuvre de la politique de soins de santé dans tous les domaines techniques, matériels et de la coordination avec les ministères d'État et de la coopération avec le secteur privé dans le domaine de la santé localement et internationalement.

Le MOHAP a pour vision d'avoir un système de santé efficace et durable pour une société heureuse. Sa mission est de gouverner un système intégré de soins de santé préventifs et thérapeutiques par le développement de politiques et de législations de classe mondiale, et la gestion de programmes de santé publique pour assurer des services de santé proactifs, interconnectés, complets et innovants basés sur des données numériques pour tous les segments de la communauté par des professionnels qualifiés et spécialisés (158).

Dans ses objectifs stratégiques de 2022, le MOHAP renforce sa volonté d'ancrer la culture de l'innovation dans son environnement, mais également améliorer les normes de qualité, d'efficacité et de transparence en appliquant les normes mondiales dans la gestion de son infrastructure.

Aujourd'hui, le MOHAP est en partenariat avec de nombreuses entités et organisations internationales dans le but d'améliorer la qualité des soins de services, et d'élargir son réseau d'accords sur l'échange d'informations et la mise en œuvre de projets et d'initiatives conjoints.

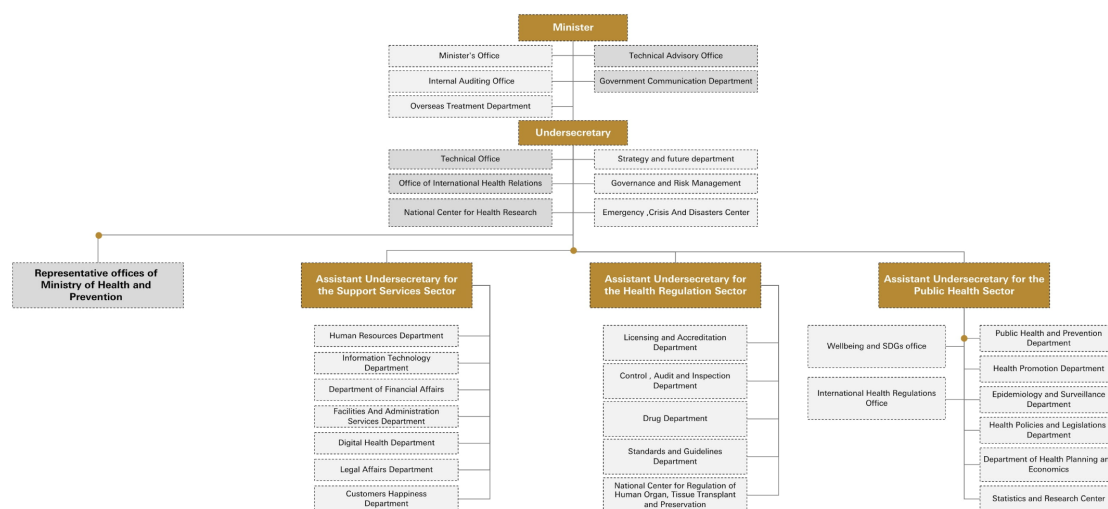


Figure 24. Organigramme de la structure du MOHAP (159)

Au sein du MOHAP, c'est le *Registration and Drug Control Department* (DCD) qui est chargé de la protection de la santé publique en s'assurant que les médicaments sur le marché des EAU répondent aux normes appropriées de sécurité, de qualité et d'efficacité. Il est notamment responsable du contrôle du système d'enregistrement et de tarification des médicaments, ainsi que de s'assurer de la bonne application des bonnes pratiques.

Le laboratoire de contrôle qualité et d'analyses du DCD réalise les analyses sur les échantillons du produit fini et standards de référence lors de l'étape d'enregistrement, de même qu'il réalise des contrôles analytiques aléatoires des produits importés pour vérifier leur conformité aux spécifications enregistrées.

L'enregistrement du fabricant et du titulaire de l'AMM d'un produit est un requis préliminaire à la soumission du dossier d'AMM du produit. Celle-ci doit être faite par une agence scientifique basée au UAE en soumettant le dossier d'enregistrement dans le portail électronique du MOHAP.

Le MOHAP a des ressources suffisantes en expertise clinique et pré-clinique afin de conduire une évaluation complète du dossier d'AMM de type 3. Cependant, dans le cas de produits biologiques et de biotechnologie, il réalise une évaluation de type II effectuée selon le modèle abrégé, étant donné que le produit a déjà été approuvé par une agence réglementaire d'un pays de référence (1).

La procédure de demande d'AMM est décrite sur le site du MOHAP. Elle se déroule en 3 étapes, également via le portail électronique du MOHAP (160) :

1. La phase de soumission et de validation du dossier : Le demandeur après s'être authentifié à son compte va compléter un formulaire avec les informations du produit à enregistrer, puis joindre le dossier de demande d'AMM en format eCTD qui est requis depuis 1^{er} Octobre 2017, ainsi que les documents du module 1-GCC (Annexe I), tels que le CPP ou le certificat de prix légalisés par exemple. La demande est soumise après le paiement de frais de soumission s'élevant à 100 AED, soit l'équivalent de 26 euros. La demande est ensuite validée par un agent du MOHAP, qui peut alors notifier électroniquement le

demandeur en cas de corrections à effectuer, de besoin d'obtenir un rendez-vous avec le demandeur, ou encore d'éléments additionnels à fournir, tels que des échantillons ou des analyses sur le produit fini.

2. La phase d'évaluation et de questions par le MOHAP : le dossier d'enregistrement est discuté au niveau des comités d'experts techniques afin d'évaluer respectivement la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit pharmaceutique, ainsi que son prix. C'est leur rapport d'évaluation qui est soumis au comité ministériel, et un suivi est réalisé avec les experts concernant la stabilité, la pharmacovigilance et le résultat de l'analyse. En cas de questions, le demandeur est tenu d'y répondre sous un délai de 90 jours, avec un maximum de trois tours de questions / réponses. Il est également possible d'interagir les membres du MOHAP au cours de rendez-vous afin de discuter plus en détails de tout point de préoccupation. Les comités d'experts techniques et ministériel vont alors délibérer à nouveau sur le dossier d'enregistrement du produit.

L'étape d'analyse de QCL du produit est quant à elle effectuée en parallèle de la revue scientifique du dossier. Le demandeur doit s'acquitter des frais d'analyse d'un montant total de 3500 AED, soit 915 euros.

3. La phase d'approbation : le comité scientifique émet une recommandation scientifique positive, à la suite de laquelle l'approbation du dossier d'enregistrement se fait par le *Higher Committee for Registration and Pricing of Human Medicines*. Le certificat de prix sera ensuite émis par le MOHAP après négociations (161). Cette fixation du prix suit le même procédé que celui établi par la SFDA, et prend en compte l'importance de l'indication thérapeutique, le prix dans le pays d'origine, le prix dans les pays voisins, notamment l'Arabie Saoudite, ainsi que le prix CAF dans d'autres pays de référence où le produit est commercialisé (162). Le demandeur doit également s'acquitter des frais d'enregistrement de 7000 AED, soit 1830 euros, des frais de fixation de prix de 500 AED (26 euros) et des frais de plan d'évaluation de pharmacovigilance de 1000 AED (261 euros), soit un total pour l'ensemble de la procédure de 12 100 AED, ou 3163 euros. Le certificat d'enregistrement du produit sera alors émis *après* qu'un échantillon de produit fini provenant du premier lot importé soit soumis pour analyse au MOHAP. L'AMM est valide pour 5 ans, et le produit devra alors être mis sur le marché sous un délai d'un an.

Bien que le délai moyen d'enregistrement officiel soit annoncé à 45 jours ouvrés sans compter les questions, le processus dure en pratique entre 6 à 12 mois de la soumission à l'approbation. Cette différence est principalement due à l'étape de fixation des prix et de QCL qui se déroulent en parallèle de l'approbation du dossier d'AMM.

Depuis le Décret Ministériel No. 28 en 2018 (163), il existe une procédure accélérée de revue en priorité aux UAE pour les médicaments innovants ou pour les médicaments orphelins. Cette procédure peut être initiée avant l'approbation finale et dans la limite de 2 ans suivant l'approbation du produit par une des agences de référence internationales, telles que la US FDA, le PMDA du Japon, Health Canada, SwissMedic, l'EMA, le UK MHRA ou encore la TGA Australienne.

Pour cela, il y a une étape de pré-soumission par envoi d'email au Département du Médicament, qui va évaluer la demande et donner son approbation pour procéder à la *Priority Review*. Cette étape dure 5 jours. Le demandeur pourra alors procéder à la soumission en ligne du dossier en format eCTD. Le dossier d'enregistrement soumis est accepté sur la base d'un rapport positif émis par l'une des agences susmentionnées, et le CPP pourra être fourni plus tard après l'approbation. La durée d'évaluation est alors estimée à 15 jours, et en cas de questions le demandeur a 10 jours pour y répondre. Des analyses du produit fini peuvent être réalisées par le laboratoire de contrôle qualité du MOHAP en cas de besoin de s'assurer de la qualité du produit. Dans ce cas, ces analyses sont réalisées dans les 14 jours. L'étape de fixation de prix se fera en tenant compte du prix dans le pays d'origine et dans les pays GCC voisins, et le certificat d'enregistrement sera délivré dans les 48 heures.

Dans le cas où le demandeur n'est pas en mesure de fournir toutes les données nécessaires pour un dossier d'enregistrement complet, l'obtention d'une approbation conditionnelle en attendant d'avoir plus de données à fournir est possible.

1.4. Koweït

Le Ministère de santé est l'autorité responsable de la réglementation et du fonctionnement du secteur de la santé publique au Koweït. Au sein du Ministère de la Santé, c'est la *Kuwait Drug and Food Control and Administration* (KDFCA) qui est responsable des activités réglementaires liées aux produits de santé, et notamment de s'assurer de la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. C'est une structure dépendante du ministère de la santé auquel elle appartient. Bien que la KDFCA soit en charge de l'élaboration et la mise en œuvre des politiques et réglementations, ces dernières doivent cependant être approuvées par le Ministère de la Santé.

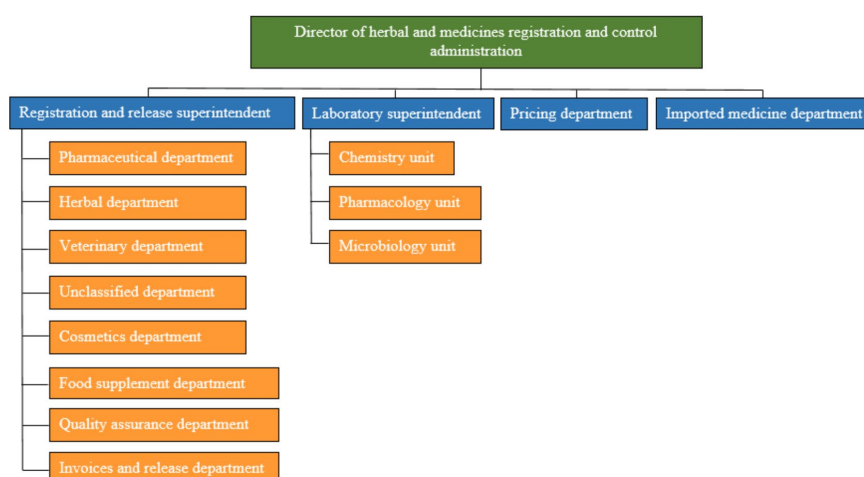


Figure 25. Structure du KDFCA (164)

La soumission du dossier d'enregistrement d'un médicament au Koweït se fait en format CTD auprès de la KDFCA. D'après le *Ministerial Decree No. 361* de 2019 concernant l'enregistrement des produits pharmaceutiques (165), l'enregistrement du fabricant d'un produit est un requis pour importer le produit dans le marché, et une inspection préalable peut également être demandée. Cet enregistrement peut être réalisé en parallèle de la soumission du dossier d'AMM, et ses frais s'élèvent à 250 dinars koweïtien, soit 767 euros. De même, un agent local autorisé

par les ministères de la santé et du commerce basé au Koweït doit représenter le titulaire de l'AMM lors de la soumission et de l'importation du produit.

Le dossier d'enregistrement est standardisé, avec un module 1 satisfaisant les spécifications GCC (Annexe I) et les modules 2 à 5 du CTD. Celui-ci est en format NeeS (Non eCTD electronic submission) car le format eCTD n'est pas implémenté. L'évaluation du dossier d'AMM est une évaluation de type II effectuée selon le modèle abrégé (43), qui exige au préalable que le produit soit enregistré et commercialisé dans le pays d'origine depuis au moins un an à la date de soumission.

La procédure d'enregistrement d'un médicament ne décrit pas de délais précis. Elle se fait en trois étapes :

1. La phase de soumission : le processus de revue débute par la soumission par l'agent local du dossier d'enregistrement complet en format NeeS au directeur du KDFA demandant formellement l'enregistrement du produit pharmaceutique. Ce dossier est ensuite transféré au *Drug Registration and Release Superintendent* qui accuse réception et l'attribue à un évaluateur en charge du dossier.
2. La phase d'évaluation : les données concernant la qualité du produit contenues dans le module 3 CMC sont évaluées lors de l'étape d'évaluation scientifique, avec un focus sur les méthodes d'analyses, les données de stabilités et les spécifications du produit.

Le KDFA n'a pas l'expertise nécessaire afin de réaliser une évaluation complète de l'efficacité et la sécurité du produit à enregistrer. Afin de pallier ce manque d'expertise, des documents officiels provenant du pays d'origine sont requis, tels qu'un CPP certifié par la Chambre de Commerce et d'Industrie Arabe puis légalisé, ou encore les certificats GMP et les licences de fabrication certifiées, de même que les données de pharmacovigilance post-AMM. Lorsque le besoin existe, la KDFA externalise les activités d'évaluation des données cliniques aux hôpitaux ou institutions de santé spécialisées afin de leur fournir un rapport d'évaluation. De même, les rapports de pharmacovigilance complets doivent être transmis par le demandeur.

L'étape d'analyse de QCL intervient après la phase d'évaluation scientifique du dossier qualité pour s'assurer que le produit est conforme aux normes de qualité.

En cas de questions, le demandeur est tenu d'y répondre sous un délai de 2 ans, avec un maximum de trois tours de questions / réponses.

3. La phase d'autorisation : à l'issue de l'évaluation complète, c'est le *Drug Registration and Release Superintendent* qui va prendre la décision finale d'approbation de l'AMM, que le directeur de la KDFA va officiellement valider. À ce stade, l'agent local s'acquitte des frais de dossier afin de recevoir le certificat d'enregistrement valable 5 ans.

L'étape de fixation du prix du produit est gérée par un comité spécial. Elle se déroule après l'approbation du dossier d'enregistrement, ce qui permet de raccourcir les délais d'octroi de l'AMM. Dès que le prix fixé est approuvé

par le Ministre de la Santé, une publication est faite dans le magazine local « *Kuwait Today* » et le produit est prêt à être lancé sur le marché.

Le délai d'approbation d'un dossier d'enregistrement au Koweït reste long et difficile à estimer, malgré l'évaluation abrégée. On peut l'estimer en moyenne à 500 jours, soit 24 mois. Il existe en effet un important retard des dossiers au niveau du KDFCA qui rallonge la liste d'attente, et un *clock-stop* d'une durée importante. Il convient toutefois de noter une amélioration dans ce retard depuis quelques mois, ce qui permet de raccourcir les délais moyens estimés ci-dessus. Les frais d'enregistrement s'élèvent à 100 dinars koweïtien, soit 307 euros.

Il existe également une procédure prioritaire permettant de réduire les délais d'approbation en l'absence d'alternative thérapeutique. Pour cela, le produit doit répondre à une demande du marché koweïtien des magasins médicaux centraux et il doit être enregistré auprès des organisations réglementaires mondiales de référence telles que la US FDA, l'EMA, le UK MHRA, SwissMedic ou encore la TGA Australienne. Les documents sont alors exempts de légalisation et le délai d'évaluation est prévu dans les 10 jours ouvrables sous réserve que le dossier abrégé soumis soit complet. Suite à l'approbation, le demandeur doit soumettre une lettre d'engagement à fournir le dossier complet sous un délai d'un an à compter de l'octroi de l'AMM.

1.5. Oman

Le Ministère de la Santé à Oman joue un rôle essentiel dans le maintien et la promotion de la santé des citoyens en fournissant des services de santé gratuits, en s'attaquant aux défis de la maladie, en continuant de mettre à jour les changements et les développements, et en garantissant une utilisation optimale des ressources. Ces rôles découlent de sa vision d'une société qui bénéficie de soins de qualité et d'une santé durable et sont fondés sur sa mission qui est d'atteindre au mieux l'état de santé de la société en fournissant des soins de santé de haute qualité à tous les niveaux (166).

Le plan de développement sanitaire 2021-2025 (167) met en œuvre la priorité santé dans « *Oman Vision 2040* ». Les objectifs stratégiques sont d'atteindre une société saine, avec un système de santé décentralisé fonctionnant avec qualité, transparence, équité et responsabilité, ainsi que des sources de financement diversifiées et pérennes pour le système de santé. Il souhaite également favoriser les talents, l'innovation et la technologie au service de la santé.

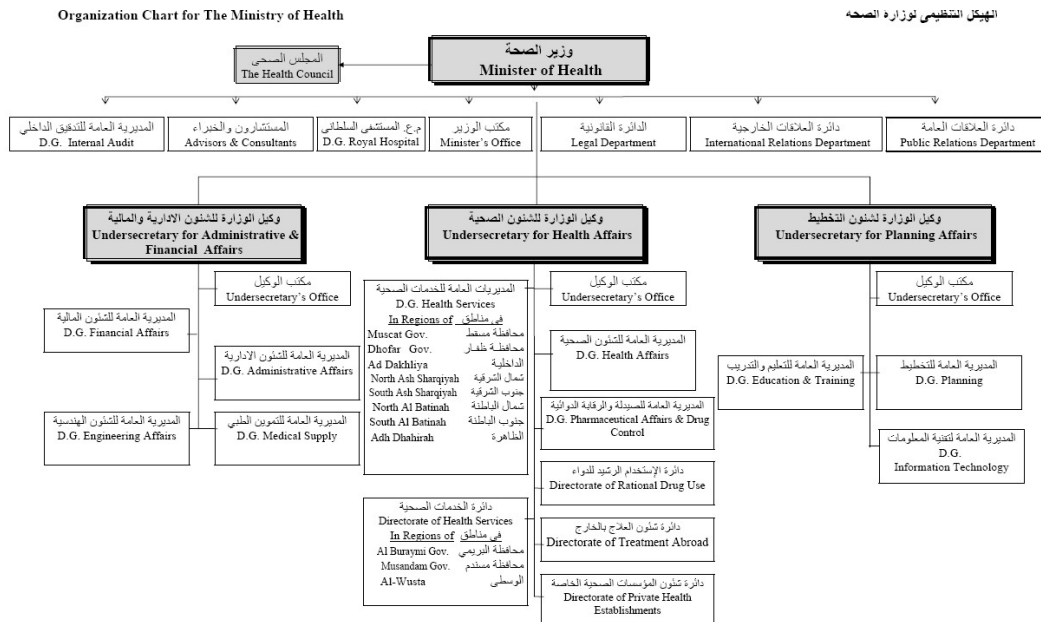


Figure 26. Organigramme du Ministère de la Santé (168)

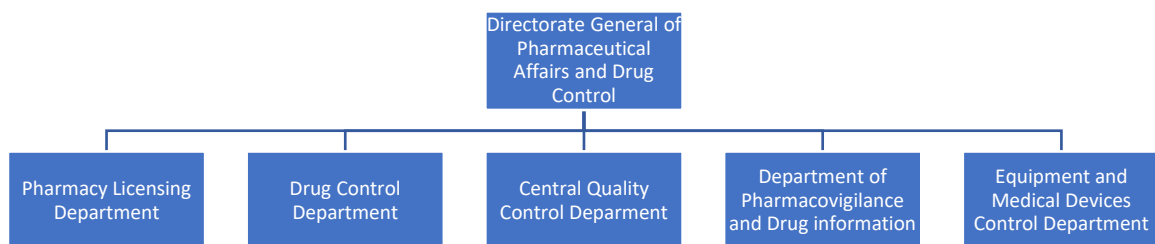


Figure 27. Organigramme du DGPA&DC (169)

Le *Directorate General of Pharmaceutical Affairs and Drug Control* (DGPA&DC) est l'organisme réglementaire relevant de l'autorité du ministère de la santé en charge de s'assurer de la l'efficacité, la sécurité et la qualité des médicaments enregistrés à Oman (170).

La *Oman Guidance on eCTD Submissions* publiée sur le site du ministère de la santé décrit le processus d'enregistrement à Oman (171). Le dossier complet en format Ectd est soumis auprès de la DGPA&DC. Le dossier d'enregistrement est standardisé, avec un module 1 satisfaisant les spécifications GCC (Annexe I) et les modules 2 à 5 du CTD. La réglementation permet de poser un cadre qui précise les principales étapes de l'enregistrement, mais les durées de chacune des étapes ne sont toutes pas décrites. L'évaluation du dossier d'AMM est une évaluation de type II effectuée selon le modèle abrégé (43), qui exige au préalable que le produit soit enregistré et commercialisé dans le pays d'origine depuis au moins un an à la date de soumission.

L'enregistrement du fabricant et du titulaire d'un produit est un requis préalable à la soumission du dossier d'enregistrement du produit, et une inspection préalable peut également être demandée. Ses frais s'élèvent à 100 riyals omanais, soit 246 euros. De même, un agent local basé à Oman doit représenter le titulaire de l'AMM préalablement à la soumission.

La procédure d'enregistrement d'un médicament se fait en trois étapes :

1. La phase de soumission et validation : la soumission auprès de la DGPA&DC se fait lors d'un rendez-vous pris par le demandeur au cours duquel le dossier est soumis avec les documents originaux du module 1 et deux CDs / DVDs du module 1 à 5. Le dossier est ensuite soumis à une validation technique automatisée, suivie d'une validation administrative du contenu pour vérifier que le dossier est complet et qu'il contient le CPP ainsi que les certificats GMP légalisés. Le statut de l'agent local est également vérifié. En cas de document manquant, le demandeur a la possibilité de les fournir sous 30 jours, avec un maximum de deux tours de questions / réponses. Le demandeur a l'obligation de s'acquitter des frais dans la semaine qui suit la soumission.
2. La phase d'évaluation : le dossier complet est transmis aux évaluateurs afin qu'ils puissent s'assurer, en parallèle, de la qualité pour le *Quality Control Laboratory Department*, ainsi que de la sécurité et de l'efficacité du produit pour le *Drug Control Department*. Les experts du DGPA&DC vont effectuer la revue scientifique du dossier, puis envoyer leur rapport au comité scientifique pour évaluation. Ce comité d'enregistrement est composé de 6 membres du DGPA&DC et de 2 membres du *Directorate General of Medical Supply* qui sont tous pharmaciens.

L'étape d'analyse des échantillons de produit fini au laboratoire de contrôle qualité est effectuée en parallèle de l'évaluation scientifique. Cette étape analytique peut cependant faire l'objet d'une dérogation dans le cas où le produit est déjà enregistré par un pays du GCC avec un laboratoire accrédité (Arabie Saoudite, EAU, Koweït) ou à travers le GCC-DR, auxquels cas le demandeur doit fournir une copie du certificat d'analyse au rendez-vous initial et dans le dossier d'enregistrement.

En cas de questions, le demandeur est tenu d'y répondre sous un délai de 90 jours, avec un maximum de deux tours de questions / réponses. Le demandeur a également la possibilité d'obtenir un rendez-vous avec un directeur pour discuter des questions soulevées lors de l'évaluation du dossier.

3. La phase d'approbation : à la suite de la procédure d'évaluation, le comité d'enregistrement fournit son avis sur la décision d'enregistrement. S'il est positif, la décision de fixation des prix et d'accord de l'AMM est prise par le *Technical Committee of Registration of Pharmaceutical Companies and Products of Human Medicine and Pricing*. L'AMM est alors accordée pour une durée de 5 ans.

Le demandeur a la possibilité de faire appel dans les 60 jours dans le cas où l'AMM est rejetée.

Bien qu'en théorie il n'y a pas de délai officiel d'obtention d'une nouvelle AMM, il est possible de fournir une estimation indicative basée sur la pratique. Ainsi, le délai moyen d'évaluation du dossier d'enregistrement dans cette procédure est en pratique estimé à 12 mois. Les frais d'enregistrement s'élèvent à 75 riyals omanais, soit 185 euros.

Une procédure *Fast Track* accélérant l'évaluation du dossier et facilitant l'enregistrement du produit existe dans le cas d'un produit indiqué pour le traitement d'une maladie grave ou potentiellement mortelle ou encore la

réponse à un besoin médical non couvert. Dans ce cas, le demandeur doit souligner l'éligibilité de son produit dès la demande de rendez-vous de soumission initiale.

1.6. Qatar

Le Ministère de la Santé Publique du Qatar est l'autorité responsable de la réglementation des services de santé dans le pays. Il est chargé d'assurer la prestation des soins de santé, de fournir des services de santé préventifs et curatifs, et de diffuser et développer la sensibilisation à la santé. Il est également chargé de superviser le système d'assurance maladie, les établissements de santé ainsi que l'exercice des professionnels de la santé.

Sa vision est « *notre santé notre futur* » (172), et sa mission est d'améliorer la santé de la population, en répondant aux besoins des générations actuelles et futures afin de développer un système de santé intégré et complet pour améliorer la santé, les soins et la valeur de tous. Le ministère vise donc à développer un système de santé géré selon des normes de classe mondiale, avec des services de santé accessibles à l'ensemble de la population conformément aux objectifs de Qatar National Vision 2030.

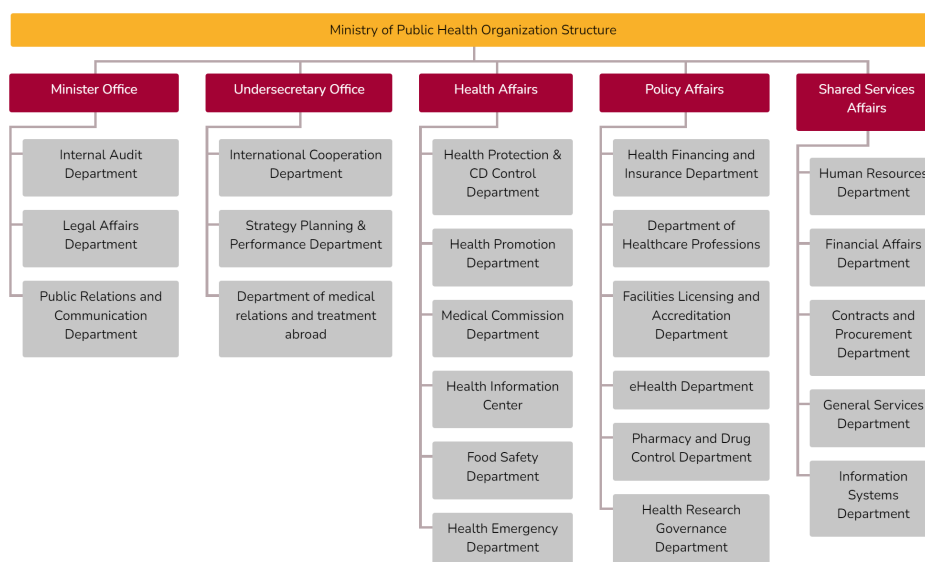


Figure 28. Organigramme du Ministère de la Santé du Qatar(173)

Au sein du ministère de la santé, le *Pharmacy and Drug Control Department* (PDCD) joue un rôle majeur dans l'élaboration des politiques pharmaceutiques du pays. La section de l'enregistrement et de la tarification est sous la responsabilité de ce département. Son rôle est de s'assurer de la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament, ainsi que de superviser la détermination du prix de ce dernier et l'enregistrement du fabricant.

L'enregistrement du fabricant et du titulaire d'un produit est un requis préalable à la soumission du dossier d'enregistrement du produit (174), et une inspection préalable peut également être demandée. De même, un agent local basé au Qatar doit représenter le titulaire de l'AMM préalablement à la soumission.

La *Guidance for eCTD Submissions* publiée sur le site du ministère de la santé décrit le processus d'enregistrement au Qatar (174). Les principales étapes du processus d'enregistrement et des délais associés ne sont pas détaillés. Le dossier complet en format eCTD est soumis auprès de la PDCD. Le dossier d'enregistrement est standardisé, avec un module 1 satisfaisant les spécifications GCC (Annexe I) et les modules 2 à 5 du CTD. L'évaluation du dossier d'AMM est une évaluation de type II effectuée selon le modèle abrégé (43), qui exige au préalable que le produit soit enregistré et commercialisé dans le pays d'origine depuis au moins un an à la date de soumission.

La procédure d'enregistrement d'un médicament se fait en trois étapes :

1. La phase de soumission et validation : la soumission se fait via le portail électronique PDCD E-system. Le dossier est ensuite soumis à une validation administrative préliminaire après laquelle un rendez-vous de soumission sera convenu avec l'agent local. C'est lors de ce rendez-vous que l'opérateur du PDCD va faire vérifier que le dossier répond aux requis de soumissions, notamment en ce qui concerne la fourniture du CPP et des certificats de GMP légalisés, ainsi que du statut légal de l'agent local. Le dossier fera ensuite l'objet d'une validation technique. Le format eCTD est en effet obligatoire au Qatar depuis le 1^{er} septembre 2021. La soumission sera alors acceptée et le dossier d'enregistrement sera transmis à l'évaluateur en format DVD.
En cas de document manquant, le demandeur a la possibilité de les fournir sous 365 jours en prenant un nouveau rendez-vous au moins un mois plus tard.
2. La phase d'évaluation : le dossier complet est transmis aux évaluateurs afin qu'ils puissent s'assurer en parallèle respectivement de la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit.
L'étape d'analyse de QCL des échantillons de produit fini et des standards de référence est effectuée en parallèle de l'évaluation scientifique.
En cas de questions, le demandeur est tenu d'y répondre sous un délai de 4 mois. Le demandeur a également la possibilité d'obtenir un rendez-vous officiel avec un cadre des autorités pour discuter des questions soulevées lors de l'évaluation du dossier.
3. La phase d'approbation : le rapport d'évaluation est ensuite transmis au comité d'enregistrement qui revoit le dossier, émet une opinion positive sur la base de la revue scientifique et prend la décision d'accorder l'AMM. À ce stade, il est possible que des questions supplémentaires soient soulevées. Dans ce cas, le demandeur dispose de 4 mois pour y répondre. L'étape finale avant le lancement du produit sur le marché est la négociation du prix, qui est l'un des plus élevés de la région (175), suivie de l'émission du certificat d'enregistrement du produit valide 5 ans. La spécificité du Qatar est l'absence de frais d'enregistrement.

Il n'existe pas de délai officiel pour l'obtention d'une nouvelle AMM. Le délai moyen d'évaluation du dossier d'enregistrement dans cette procédure peut être estimé à 12 mois, bien qu'en pratique il arrive que le processus d'approbation soit bien plus rapide.

Une procédure *Fast Track* facilitant l'enregistrement du produit existe dans le cas où ce dernier serait enregistré centralement au niveau du GCC-DR. Le produit obtiendra alors une exemption d'évaluation complète, bien que la soumission du dossier complet habituel et approuvé par le GCC-DR soit requise, accompagnée du certificat d'enregistrement GCC valide et tamponné. Cette procédure reste applicable à l'appréciation du PDCD, qui a le droit de ne pas la considérer.

Le demandeur peut également demander une *Fast Track* avec une *priority review* permettant l'accélération de l'évaluation du dossier d'enregistrement pour un produit avec une urgence médicale. Cette demande doit se faire avant la soumission directement auprès du bureau administratif de l'enregistrement et doit être dûment justifiée. L'approbation écrite émise par le PDCD doit alors être jointe au dossier lors de la soumission. Cela permet au dossier d'être rapidement examiné entre l'étape de validation de soumission et l'étape d'évaluation sans prendre de retard sur la liste d'attente

1.7. Yémen

Le Ministère de la Santé et de la Population de la République du Yémen est le ministère chargé de fournir des soins de santé aux citoyens, de formuler une politique de santé et d'identifier les méthodes appropriées pour sa mise en œuvre.

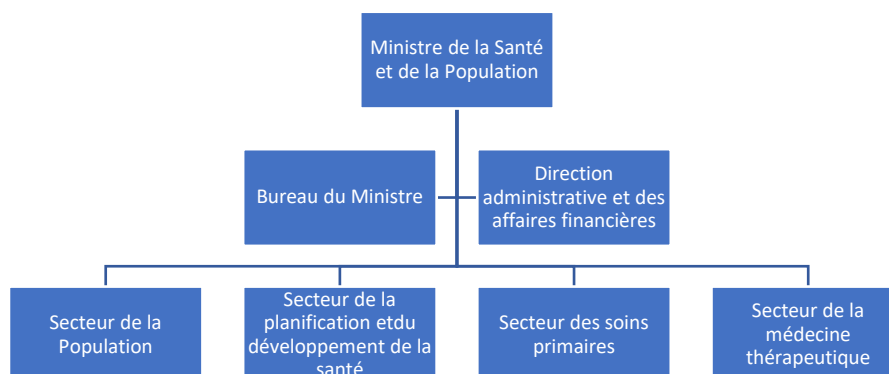


Figure 29. Organigramme du Ministère de la Santé Publique et de la population au Yémen (176)

Le *Directorate General Supreme Board for Drugs & Medical Appliances* (SBDMA) est l'autorité réglementaire suprême du médicament. Les capacités financières limitées du Yémen comparé à ses voisins ont amené le gouvernement à mettre en place une autorité indépendante du ministère de la Santé publique et de la population, financée entièrement par les frais des soumissions. Elle est chargée de la mise en œuvre des politiques de santé nationales à valeur thérapeutique globale relatives aux médicaments, fournitures médicales, matériel chimique et de laboratoire, cosmétiques à effet médical et autres qui relèvent de ses fonctions et spécialités (177).

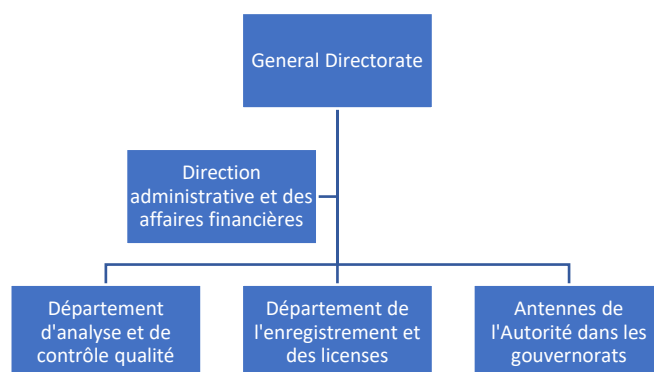


Figure 30. Organigramme du SBDMA (178)

Le Yémen exige l'enregistrement du site de fabrication préalablement à la soumission du dossier d'AMM. Les frais de cet enregistrement s'élèvent à 3000 USD, soit 2730 euros (179). Une inspection sera requise si le site n'est pas enregistré dans le GCC. De même, le demandeur doit être représenté par un agent local.

Le dossier soumis est en format CTD papier. L'évaluation du dossier d'AMM est une évaluation de type I effectuée selon le modèle de vérification (43), qui exige au préalable que le produit soit enregistré et commercialisé dans au moins deux agences de référence.

La réglementation au Yémen est plus difficile d'accès, et le cadre réglementaire manque de structure. Les principales étapes d'enregistrement d'une AMM et les délais associés ne sont pas clairement décrits. La procédure se déroule en trois étapes (180) (181):

1. La phase de soumission : le demandeur effectue la soumission du dossier d'enregistrement auprès des autorités. Le dossier d'enregistrement complet est transféré sur une liste d'attente pour le département en charge de l'évaluation scientifique. Des problèmes de retards importants existent au niveau de cette liste d'attente.
2. La phase d'évaluation : les évaluateurs vont se charger de valider le dossier et de vérifier le statut légal du demandeur, le statut GMP du fabricant, ainsi que le CPP légalisé et le certificat de prix. La validation portera sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit et sera faite en parallèle.
20 échantillons de produit fini doivent être fournis pour l'étape d'analyse de QCL, qui pourra se faire en parallèle. Cette étape engendre des frais d'analyse de 600 USD, soit 455 euros.
En cas de questions, le demandeur est tenu d'y répondre sans délai défini.
3. La phase d'approbation : le rapport d'évaluation sera ensuite transmis au comité technique d'enregistrement qui revoit le dossier et émet des recommandations à la SBDMA qui prend la décision d'accorder l'AMM pour 5 ans.
Les frais peuvent s'élever à 600 USD (455 euros) si le médicament est inscrit sur la liste nationale des médicaments essentiels, sinon ils s'élèvent à 1500 USD (1365 euros).

Il n'existe pas de délais définis pour la procédure d'enregistrement au Yémen. Elle enregistre cependant des retards importants en raison du manque de ressource et du contexte local conflictuel.

Bien qu'il n'existe pas de procédure officielle de revue prioritaire, les autorités réglementaires accordent une priorité pour l'évaluation des médicaments indiqués pour une maladie grave ou potentiellement mortelle en leur évitant de passer par la liste d'attente avant l'étape d'évaluation.

Depuis plusieurs années, la situation géopolitique du pays cause une instabilité dans la gestion des activités réglementaires, avec des difficultés de communication avec les agents locaux et des retards dans la soumission des dossiers réglementaires et dans les livraisons de médicaments.

2. La coopération en santé dans le GCC

Les sept autorités réglementaires des pays du GCC ont leur propre structure, mode de fonctionnement, procédures et mode de financement. L'ensemble de ces disparités ainsi que leur différence de niveau d'expertise sont perçus comme un frein dans la mise en place des réglementations d'enregistrement des médicaments dans la région. Dans un contexte de globalisation, les autorités de santé se pensent aujourd'hui à un niveau mondial et régional, ce qui a amené l'organisation du GCC à la création d'un système d'enregistrement centralisé sur le modèle de l'UE avec l'EMA qui leur permettrait de renforcer leur position en tant qu'acteur régional du marché pharmaceutique international.

Initialement, cette procédure centralisée est conçue pour améliorer le fonctionnement d'un « marché unique » des médicaments permettant d'éviter la duplication des évaluations scientifiques, de réduire la charge administrative et d'harmoniser la réglementation pharmaceutique. Cependant, la situation de la procédure d'enregistrement centralisé du GCC est complexe car chaque État a son propre gouvernement, sa constitution, sa législation, ses exigences réglementaires et ses systèmes de santé, ainsi que des différences d'histoire et de pratiques médicales.

2.1. Présentation du Conseil de la Santé du GCC (GHC)

2.1.1. Mise en place

C'est en février 1976, sous la direction du Conseil des Ministres du GCC, que le *Gulf Health Council* (GHC), ou Conseil de la santé du Golfe voit le jour (182). Cette organisation active dans le domaine de la santé jouit d'une indépendance juridique, financière et administrative, ainsi que des pouvoirs et compétences nécessaires pour atteindre tous ses objectifs. Sa composition est limitée aux 6 États membres du GCC, et ainsi que la République du Yémen, qui l'a rejoint en 2003. Le GHC travaille à consolider les relations entre les États membres, à renforcer l'intégration et à promouvoir la santé de tous les citoyens des États membres.

Cette coopération dans le domaine de la santé débute dès 1975, lorsque les ministres de la santé du GCC ont tenu des réunions informelles telles que celle tenue à Genève en marge des réunions de l'Assemblée générale de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Cette coopération s'est traduite par la création de la « Conférence des ministres de la santé des pays arabes du Golfe » qui a tenu sa première réunion en février 1976, et qui a ensuite été appelée « le Conseil des ministres de la santé des Pays Arabes du Golfe » à partir de 1981 puis « Le Conseil

des Ministres de la Santé du GCC » depuis 1991. En 2013, le Conseil ministériel a décidé de créer un comité des ministres de la santé des pays du GCC qui a tenu sa première réunion en 2014.

2.1.2. Structure

Le GHC, en collaboration avec l'Organe exécutif, opère depuis son siège à Riyad en Arabie Saoudite. Il comprend un directeur général représentant le GHC aux réunions du GCC et un cadre composé de personnel technique, financier et administratif.

Le **Conseil des Ministres de la Santé** est composé des Ministres de la santé des 7 États membres du GCC. Il se tient 2 fois par an dans un des États membres, avec une rotation annuelle de la présidence du GHC entre les États membres. Il représente la plus haute autorité du GHC.

Le **Directeur Général** du GHC est chargé de superviser les travaux du GHC et de suivre les résolutions et recommandations du Conseil ministériel. Il est assisté par un organe technique, administratif et financier. Il représente le GHC auprès des ministères et des autres organismes, gouvernementaux et privés, ainsi que des organisations nationales et internationales.

L'**Organe exécutif** qui accompagne le Conseil des Ministres de la Santé dispose de l'ordre du jour deux semaines avant la date de réunion. L'ordre du jour des réunions d'urgence est limité aux questions urgentes qui nécessitent une présentation au GHC. Le GHC prépare des rapports et des notes connexes relatifs à chaque sujet discuté séparément, accompagné des recommandations de l'Organe exécutif à cet égard.

À ce jour, l'Organe exécutif est composé de 2 représentants des EAU, 1 du Bahreïn, 3 de l'Arabie Saoudite, 1 de Oman, 2 du Qatar, 2 du Koweït et 1 du Yémen

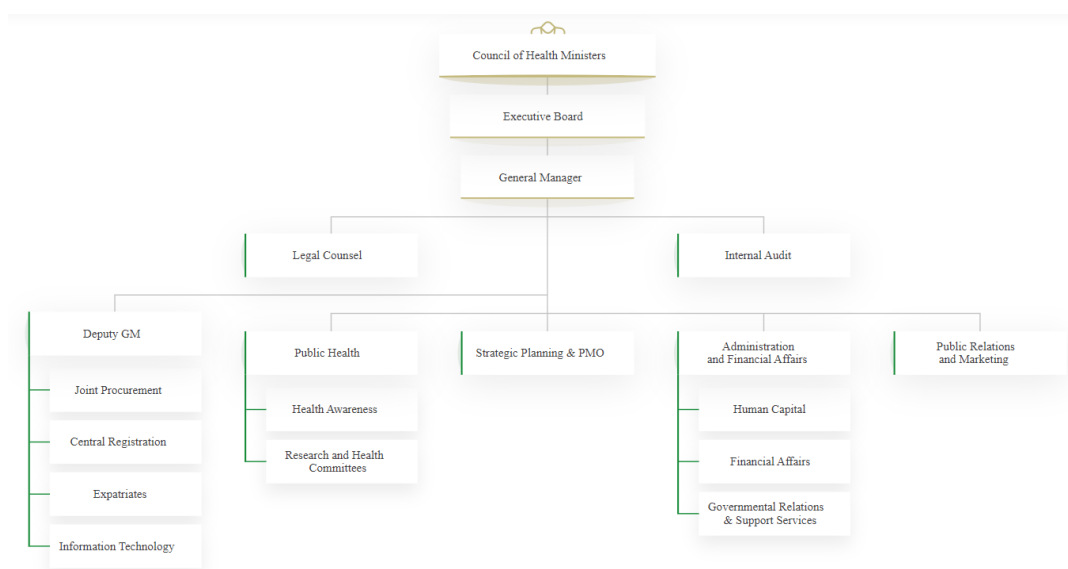


Figure 31. Structure organisationnelle du GHC

2.1.3. Vision, mission et objectifs

La vision du GHC de devenir une « *organisation du Golfe avec une position régionale et mondiale prestigieuse, ayant un rôle central, et contribuant efficacement à faire avancer le processus de coopération et d'action sanitaire conjointe du Golfe pour parvenir à une santé durable* » (183). Sa mission est de « *promouvoir et améliorer le secteur de la santé pour les États membres, en proposant des initiatives proactives et en répondant aux défis sanitaires régionaux et mondiaux, en soutenant la prise de décision et les politiques de santé et en coordonnant l'action conjointe du Golfe pour renforcer la coopération et l'intégration entre les États membres dans le domaine de la santé, afin d'atteindre les objectifs du GCC* » (183).

En effet, son objectif principal est l'unification des efforts des États membres afin de parvenir à une stratégie sanitaire unitaire permettant d'atteindre les plus hauts niveaux de santé pour les citoyens GCC. Cela passe par des objectifs clairement énoncés dans la Charte du GCC et dans l'Accord économique, et qui sont (183) :

- Favoriser la coopération et la coordination entre les États membres dans le domaine de la santé préventive, curative et de réadaptation.
- Sensibiliser les citoyens du GCC à la santé en tenant compte des conditions environnementales, des coutumes, des traditions sociales et des enseignements islamiques.
- Identifier les concepts et problèmes sanitaires et scientifiques pertinents, et travailler à les unifier et à les prioriser, pour adopter et mettre en œuvre des programmes communs dans les États membres du GCC.
- Profiter des expériences internationales pour coordonner et renforcer la collaboration avec les organisations arabes, régionales et internationales dans le domaine de la santé.
- Évaluer les pratiques et stratégies actuelles en matière de soins de santé et soutenir les expériences réussies afin que tous les États membres en bénéficient
- Fournir des médicaments sûrs, efficaces et de haute qualité à des prix raisonnables grâce au programme d'achat groupé de médicaments et d'équipements médicaux via le programme GCC-DR et la tarification de ces produits.
- Renforcer les capacités du personnel médical national dans les États membres.
- Conduire des recherches conjointes en santé entre les États Membres.

2.1.4. Réalisations dans le domaine de la santé

Dans le cadre de ces objectifs, l'action conjointe de santé a obtenu de nombreuses réalisations, qui se résument comme suit (182):

1. Le traitement à l'égalité tous les citoyens du GCC en ce qui concerne la fourniture de services de santé, dans tous les États membres.
2. La facilitation de la circulation des équipes médicales pour la transplantation d'organes entre les pays du GCC.
3. L'augmentation du tarif douanier sur les produits du tabac de 50% à 100%. Cette résolution est entrée en vigueur dans tous les États membres, qui envisagent d'aller plus loin en augmentant encore les droits de douane sur le tabac à 200 %.
4. L'élimination appropriée des déchets médicaux dans les hôpitaux et les centres de santé.

5. La création d'associations pour les médecins du GCC et leur enregistrement dans les États du GCC.
6. La formation d'un comité du GCC pour le contrôle pharmaceutique afin d'assurer la protection des individus et le développement des organismes de contrôle en vue de se procurer des médicaments de haute qualité conformes aux conditions techniques et aux exigences de l'enregistrement des médicaments. Le comité a été formé dans le but de :
 - Garantir l'entrée de médicaments valides et de haute qualité, conformes aux conditions techniques et aux exigences de l'enregistrement des médicaments approuvés
 - Veiller à ce que tous les médicaments importés sont accompagnés des certificats requis.
 - Superviser la destruction des médicaments
7. L'unification du prix à l'importation des médicaments vers les pays du GCC dans une seule devise.
8. L'adoption du plan du Golfe pour lutter contre les maladies non transmissibles
9. L'adoption des normes saoudiennes d'accréditation des établissements de santé comme normes de référence du Golfe
10. L'adoption d'un guide des procédures de stockage stratégique de médicaments, de sérums et de fournitures médicales en cas d'urgence et de crise, ainsi qu'une liste des procédures médicales dans les États du GCC.
11. La création du "Comité de sécurité alimentaire", un comité technique permanent composé de représentants des organismes de contrôle alimentaire des États du GCC. Le comité garantit la sécurité, la validité et la qualité des denrées alimentaires de consommation et que toutes les denrées alimentaires importées dans les États du GCC sont conformes aux exigences de sécurité et de qualité et aux normes approuvées du GCC, et accompagnées des certificats sanitaires nécessaires.
12. Les achats groupés de médicaments et de fournitures médicales. La coopération dans ce domaine a permis l'obtention de prix compétitifs et raisonnables auprès des fabricants de médicaments. Le programme a encouragé la participation de nombreux établissements de santé publics et privés, indiquant la nécessité d'une expansion future du programme, qui, en plus d'être rentable, représente la meilleure approche pour faire face à la mondialisation de l'industrie et du commerce.
13. La création de la campagne de sensibilisation « *Salamatak* » qui permet la promotion et l'encouragement d'un mode de vie plus sain et plus heureux, régi par la connaissance et la sensibilisation à la santé pour le bien-être de l'homme et de la communauté, et qui favorise la santé physique, mentale et spirituelle.
14. La publication du magazine de la santé du Golfe « *The Gulf Health Magazine* » permettant de communiquer sur les agents de santé dans les pays du GCC et les programmes mis en place pour traiter de sujets communs.

2.2. Grands programmes

Depuis plus de 40 ans, le GHC s'emploie à faire progresser la coopération du GCC dans le domaine de la santé. Ses réalisations dans les domaines de la santé préventive, curative et de réadaptation ont été importantes. Ils sont le reflet de ce qui peut être réalisé lorsque tous les États membres du GCC travaillent ensemble pour relever les défis de santé publique.

La stratégie du GHC pour 2020-2022 a quatre grands piliers : la prévention, la sensibilisation, le développement et le soutien à la santé. Cette stratégie est en effet basée sur le suivi de la stratégie de soins de santé dans les pays du Golfe en mettant l'accent sur le soutien au secteur de la santé par le biais de services et d'activités spécifiques, ainsi que sur l'intensification des programmes de prévention et de sensibilisation des citoyens et des résidents afin de soutenir la stratégie de croissance des secteurs de la santé publics et privés en vue d'une couverture sanitaire universelle.

L'un des principaux résultats du GHC a été la formation d'une stratégie de santé intégrée du GCC, offrant des normes de soins élevées aux citoyens du GCC. Cela s'est produit à un moment de croissance importante de la population du GCC, les changements de mode de vie des États membres, et l'expansion significative des services de santé, ce qui a entraîné un besoin de services beaucoup plus étendus, notamment plusieurs programmes garantissant la réalisation des objectifs fixés avec une plus d'efficacité.

On peut notamment citer :

- Le Programme de contrôle des expatriés (184) : il a permis de superviser les centres d'examen des travailleurs expatriés dans leur pays d'origine avant d'obtenir un visa de travail dans les États du GCC. Cela passe par la réalisation des examens de santé afin de vérifier la compatibilité entre leur état de santé et la nature du travail qu'ils recherchaient dans le GCC, ainsi que l'absence de maladies en particulier infectieuses. Il a notamment permis une meilleure protection des droits des travailleurs, la diminution des risques pour les pays, une meilleure traçabilité des informations sur la santé des travailleurs et une intégrité accrue des données.
- La mise en place de comités techniques pour atteindre leurs meilleurs résultats par rapport aux objectifs fixés par les pays du GCC ainsi qu'aux objectifs de développement durable 2030, avec la nécessité pour le travail de ces comités d'être liés aux orientations de l'OMS et de suivre le rythme des développements qui s'y déroulent au niveau régional et international. On peut citer le Comité du Golfe pour les maladies non transmissibles, celui pour les maladies transmissibles « infectieuses », celui pour les soins de santé primaires et celui pour les systèmes et politiques de santé (185).
- L'unité de recherche qui vise à faire du GHC un centre régional de premier plan dans le domaine de la recherche et des études en santé selon les normes internationales les plus élevées, pour une société du Golfe en bonne santé (186). Elle cherche à construire un système efficace et durable pour surveiller, coordonner, promouvoir et mettre en œuvre des recherches et des études conjointes de haute qualité sur la santé des pays du GCC, axées sur les priorités régionales en matière de santé. Ceci est fait dans le but d'accroître l'efficacité et l'impact des systèmes de santé des États membres, en partenariat, coordination et intégration entre les centres et unités régionaux et internationaux concernés.
- Le Centre du Golfe pour la Prévention et le Contrôle des maladies, ou « *Gulf Center for Disease Prevention and Control* » ou GCDC qui contribue à la réduction des maladies transmissibles et non transmissibles et travaille à les surveiller, les suivre et les combattre, en plus de promouvoir la santé en menant des recherches et des études pour prévenir ces maladies (187).

- Le programme d'achats conjoints (dits « *Joint Procurement Program* » ou encore « *Tenders* ») qui permet la fourniture de médicaments et de matériel médical de qualité aux États membres et aux hôpitaux participants à des prix équitables (188).
- Le programme d'enregistrement central (189) : il s'agit d'un système unifié pour l'enregistrement des produits médicaux (médicaments à usage humain, dispositifs médicaux, médicaments vétérinaires) auprès du GHC, afin de garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament, l'exactitude des informations qui s'y rapportent, et que sa fabrication est conforme aux spécifications et normes internationales.

Ces deux derniers programmes portent plus particulièrement sur la réglementation pharmaceutique et seront développés ci-dessous.

2.2.1. Achats conjoints (« *Tenders* »)

Le GHC cherche à unifier le répertoire des produits pharmaceutiques, des appareils et des dispositifs médicaux par le biais du programme d'approvisionnement conjoint du Golfe (« *Joint Procurement Program* »), avec des contrôles sur place dans les États membres pour s'assurer de leur sécurité et leur efficacité. La mise en place de ce programme répond également au besoin de maîtriser l'augmentation des dépenses des soins de santé croissants (190). Initialement, c'est dès février 1976 que l'idée de lancer un tel programme a été évoquée.

a) Mission et objectifs

Pour les industriels, les programmes d'appel d'offres dans les pays du Golfe représentent une opportunité commerciale essentielle. Le GHC souhaite que ce programme d'appel d'offres devienne la référence en matière de fourniture de services d'approvisionnement standardisés basés sur les normes d'approvisionnement mondiales. La mission du programme est la fourniture de médicaments, de fournitures médicales et de dispositifs médicaux de haute qualité aux États membres et aux hôpitaux participants au bon endroit, au bon moment et auprès des fabricants enregistrés à des prix équitables (188).

Les objectifs du programme sont multiples (188) :

- Harmoniser les politiques, processus, procédures et objectifs d'approvisionnement du GHC.
- Garantir une utilisation juste et légale des ressources disponibles en achetant les meilleurs matériaux de qualité à des prix équitables.
- Réaliser des économies financières avec l'achat en quantités et le partage entre les pays du GCC
- Assurer l'approvisionnement continu en médicaments et fournitures médicales sûrs et de qualité tout au long de l'année grâce à l'utilisation de lots d'approvisionnement.
- Standardiser les médicaments et les dispositifs médicaux utilisés dans les pays du GCC en termes de qualité, de prix et de fabricant.
- Soutenir l'industrie pharmaceutique du Golfe et les fabricants de fournitures médicales pour assurer la sécurité médicale du Golfe.
- Ouvrir la voie à d'autres secteurs de la santé pour sécuriser leurs besoins grâce au programme d'approvisionnement unifié du GCC.

- Veiller à ce que les fournisseurs accrédités paient les frais d'appel d'offres et les frais du fonds de recherche pour chaque offre.
- Achever rapidement le processus d'émission et d'attribution des appels d'offres unifiés en connectant les États membres par voie électronique, ainsi que les entreprises de fabrication enregistrées auprès du GHC.

Les services proposés par le programme, via le site portail officiel *Taawon*, sont les suivants :

1. La coordination avec les ministères de la santé des États membres et les hôpitaux participants pour consolider le plan d'approvisionnement annuel.
2. Le suivi des décisions des comités d'arbitrage et la coordination avec les États membres pour déterminer les quantités requises.
3. La préparation d'une liste des entreprises éligibles à l'appel d'offres pour les médicaments, fournitures et équipements médicaux et sa soumission au comité de préparation pour approbation.
4. La supervision des appels d'offres, la réception des soumissions des entreprises et la coordination de la réunion des comités responsables de l'ouverture des enveloppes de soumission.
5. La coordination du processus de sélection des articles, des normes, des spécifications et la quantité de produits pharmaceutiques, de fournitures et d'équipements médicaux requis par les ministères de la santé des États membres, ainsi que la normalisation de la préparation des appels d'offres.
6. La réception et le tri des appels d'offres et la préparation des tableaux comparatifs entre les offres.

b) Conditions

Les conditions pour la candidature au programme d'appel d'offres du GHC sont énoncés dans la guideline « *Decision-Making & Awarding Principles for Pharmaceuticals Tenders 2021* ».

Elle précise que :

- Les produits éligibles doivent être enregistrés centralement au GCC-DR, ou enregistrés et commercialisés dans au moins 2 pays du GCC qui ont des laboratoires de contrôle qualité accrédités de référence (Arabie Saoudite, EAU, Koweït) sous réserve que l'un d'entre eux soit l'Arabie Saoudite.
- Les sociétés pharmaceutiques souhaitant postuler au programme d'achats conjoints doivent être enregistrées centralement auprès du GCC-DR, ou enregistrées dans un pays GCC de référence. Elles doivent se conformer aux GMP, et doivent être représentées par un agent local dans chacun des États membres qui ne travaille pas dans le domaine du tabac (190).
- Tous les États membres participent à la décision d'attribution de l'appel d'offre. Dans le cas d'un vote, l'opinion du pays avec le plus de parts prévaut.
- L'appel d'offre est attribué au candidat offrant le prix le plus avantageux.
- Un quota de priorité est accordé aux produits fabriqués dans un des pays GCC.



Figure 32. Processus d'attribution d'un appel d'offre (191)

c) Avantages

Avec le développement de techniques de soins modernes nécessitant de nouveaux équipements et fournitures médicales coûteux, ainsi que l'éventail croissant de nouveaux médicaments innovants contre certaines maladies, les progrès dans les standards de soins en santé ont entraîné une hausse importante des coûts.

Les avantages du programme d'achat conjoint sont alors (190):

- Les économies réalisées en termes de coûts en diminuant le prix d'achat.
- Une amélioration de la transparence sur les conditions d'attribution des appels d'offre.
- La standardisation des médicaments utilisés dans les pays GCC permettant l'approvisionnement en médicaments de qualité dans les situations d'urgence.
- La rationalisation des ressources en diminuant les activités administratives et réglementaires qui pesaient sur les ministères de la santé, ainsi que la diminution du nombre d'échantillons devant être soumis à l'analyse de QCL.
- L'amélioration du processus d'approvisionnement en diminuant sa durée, en augmentant sa prédictibilité et en le simplifiant.
- La promotion de l'échange et du partage d'informations entre les institutions, les hôpitaux et à travers les pays du GCC.
- L'uniformisation des médicaments utilisés par les patients à travers tous les pays du GCC
- Le développement de politiques pharmaceutiques dans les États Membres qui ont conduit à l'établissement des procédures suivantes : l'enregistrement central des médicaments, les programmes de bioéquivalence, les formulaires de médicaments GCC, les GMP, l'accréditation des laboratoires de contrôle qualité, le support aux industries pharmaceutiques locales.

d) Limites

Plusieurs limites peuvent être identifiées comme pouvant limiter le développement de ce programme (190):

- Le taux de participation de chaque État membre, avec notamment certains pays ne s'approvisionnant pas totalement avec les quantités dont ils ont besoin à travers ce programme entraînant une diminution du pouvoir d'achat.

- L'engagement sur les quantités demandées, avec certains États membres procédant après l'attribution de l'appel d'offre à la diminution des quantités initialement demandées.
- L'engagement sur le calendrier des appels d'offres, avec certains États membres retardant leur notification sur la quantité demandée, ce qui retardent l'attribution de l'appel d'offre.
- Des prix plus avantageux à travers des appels d'offre locaux pour certains États membres entraînant leur non-participation au programme.
- Le manque de participation à certains appels d'offre de la part de certains États membres.

2.2.2. Enregistrement central

Il s'agit d'un système unifié pour l'enregistrement des produits médicaux (médicaments à usage humain, dispositifs médicaux, médicaments vétérinaires) auprès du GHC, afin de garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament, l'exactitude des informations qui s'y rapportent, et que sa fabrication est conforme aux spécifications et normes internationales (189).

Il existe plusieurs Comités Centraux du Golfe (dits « *Gulf Central Committees* »), auxquels on accède via la plateforme *Taawon* (191) :

- Le Comité d'Enregistrement Central des médicaments du Golfe, dit « *Gulf Central Committee for Drug Registration* » (GCC-DR)
- Le Comité d'Enregistrement des dispositifs médicaux, dit « *Medical Device Registration Committee* »
- Le Comité du Golfe pour la tarification des produits pharmaceutiques, dit « *Gulf Committee for pricing pharmaceuticals* »

Le comité de classification (« *Gulf Products Classification* ») des produits du Golfe effectue le processus de classification sur la base de définitions et de critères unifiés.

Parmi les objectifs les plus importants que les Comités centraux du Golfe cherchent à atteindre pour enregistrer les produits médicaux figure la favorisation de l'intégration et de la coordination entre les États membres dans le domaine des médicaments dans le but de :

- Unifier les systèmes et procédures liés au processus d'enregistrement des entreprises médicales et de leurs produits dans les pays du GCC.
- Garantir l'application des principes de bonne fabrication des produits médicaux.
- Standardiser de la tarification des médicaments commercialisés dans les pays du GCC.
- Activer le programme de suivi post-commercialisation des produits médicaux liés à la qualité et aux effets secondaires des produits.
- Favoriser l'intégration et la coordination des États membres dans le domaine pharmaceutique.

2.3. La procédure d'enregistrement centrale des médicaments

2.3.1. Le Comité GCC-DR

a) Contexte

L'harmonisation des processus d'examen réglementaires dans les États du GCC a été lancée dès 1976, lorsque le Conseil des Ministres de la Santé du GCC publie le décret n°8 concernant la formation d'un groupe d'étude chargé de faire un rapport sur la mise en place d'un système centralisé d'évaluation des enregistrements afin de surveiller la commercialisation des médicaments et d'élaborer des lignes directrices communes pour les autorités participantes (192). Une série de décrets ministériels du GCC relatifs à la mise en place d'un système d'enregistrement centralisé a suivi, mais le modèle n'a été approuvé qu'en mai 1998, lorsque Bahreïn a soumis une proposition de création d'un Comité Central pour les États du Golfe chargé d'enregistrer les sociétés pharmaceutiques et leurs produits.

Le GCC-DR est le comité qui a été adopté pour procéder à l'enregistrement central des médicaments pour les pays GCC. Le département GCC-DR au sein du GHC est créé dès mai 1999 à Riyad, son siège en Arabie saoudite.

b) Organisation

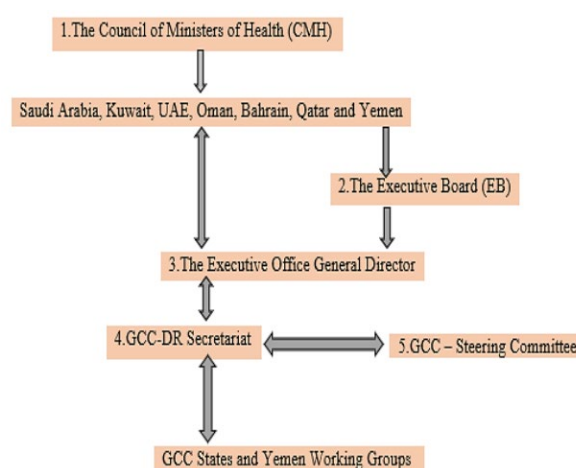


Figure 33. Organisation du GCC-DR (193)

Le GCC-DR a été établi sous l'égide du Conseil Exécutif du Conseil des Ministres de la Santé des États du GCC. Ce conseil est présidé par un Directeur Général chargé de superviser les travaux et de suivre les résolutions et recommandations du Conseil des Ministres de la Santé, avec le support des services techniques, administratifs et financiers.

Le GCC-DR est composé des départements suivants (193) :

- Le **bureau du secrétariat** (« GCC-DR Secretariat ») qui est chargé de la réception des dossiers de demande d'enregistrement des sociétés ou des produits, ainsi que les frais d'enregistrement. Ces dossiers sont transmis à deux États membres pour les examiner, mais également à tous les autres États membres qui peuvent revoir le dossier. Il est également responsable de la correspondance interne avec les membres du comité et de la correspondance externe avec les industriels concernant les décisions du comité. Il doit obligatoirement être dirigé par un pharmacien du Golfe, qui dirigera les travaux et du comité de pilotage et les questions soulevées lors de ses réunions dont il prépare l'agenda.

- Le **comité de pilotage** (« GCC – *Steering Committee* ») qui est dirigé alternativement par l'un des États membres pendant un an, et composé de deux membres du comité de chaque pays du GCC (Arabie Saoudite, Bahreïn, EAU, Koweït, Oman, Qatar, Yémen). Le Directeur Général peut élire un consultant sans droit de vote pour participer au comité.

Le comité tient 16 réunions sur une base mensuelle qui se déroulent par conférence téléphonique entre les experts des pays pour étudier les dossiers d'inscription des pays membres, en plus d'une réunion trimestrielle réglementaire en face à face.

c) **Mission et objectif**

Il s'agit d'un système consolidé pour l'enregistrement des médicaments au sein du GHC, mis en œuvre par le GCC-DR. Il vise à garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments, ainsi que l'exactitude des informations les concernant. Le système garantit également que les médicaments sont fabriqués conformément aux normes internationales.

Ce GCC-DR vise à (189) :

- Unifier l'enregistrement des sociétés pharmaceutiques dans les pays du GCC.
- Harmoniser les réglementations, standardiser les systèmes et les procédures lors du processus d'enregistrement des entreprises pharmaceutiques et des médicaments
- Unifier la tarification des médicaments commercialisés dans les pays du GCC, en unifiant le prix CAF.
- Accroître l'intégration et la coordination entre les États membres dans le domaine pharmaceutique.
- Consolider les informations et les systèmes utilisés lors de l'enregistrement des médicaments, et normaliser les conditions d'enregistrement.
- Assurer l'application d'installations de fabrication aux normes internationales conformes aux GMP.
- Assurer centralement le suivi post-commercial des médicaments enregistrés et approuvés en termes de qualité et d'effets secondaires
- Utiliser le médicament de manière optimale et au moindre coût
- Accéder des médicaments sûrs et efficaces à des prix abordables.

d) **Fonctions et responsabilités**

Afin de mener à bien ses objectifs, le GCC-DR exerce ses fonctions dans ses domaines de compétence et de responsabilité que sont (189) :

- La détermination du prix à l'exportation des produits pharmaceutiques vers tous les États membres.
- L'approbation des certificats d'analyse des produits pharmaceutiques délivrés par les laboratoires de référence accrédités dans les États membres.
- L'étude des rapports techniques d'évaluation reçus par les États membres ou par des commissions internationales sur les entreprises pharmaceutiques et leurs produits et prendre les mesures nécessaires à cet égard.
- L'enregistrement des médicaments et des sociétés pharmaceutiques conformément aux réglementations d'enregistrement harmonisées.

- L'inspection des sites de fabrication des entreprises pharmaceutiques pour s'assurer de l'application des principes GMP.

2.3.2. Processus d'enregistrement central d'un médicament

Les sociétés pharmaceutiques et les sites fabricants établis en dehors des pays GCC doivent désigner un agent local afin de pouvoir les représenter auprès des autorités. Il est l'interface entre la société et les autorités, en charge du dépôt des demande d'enregistrement, d'importation, de distribution ou de pharmacovigilance.

Les procédures sont décrites sur le site officiel de collaboration du GHC *Taawon* (191), d'après la Guideline « *Registration By-Laws of Pharmaceutical Companies and Their Products* » (194). Il est nécessaire d'enregistrer en premier lieu au niveau du GHC la société pharmaceutique et les sites fabricants du produit avant de procéder à l'enregistrement central du produit, puis il est nécessaire de transposer administrativement la licence d'enregistrement du site et du produit, ainsi que le certificat de prix auprès des autorités nationales de chaque État membre d'intérêt, suivi d'une étape de fixation du prix public. C'est l'étape de reconnaissance locale.

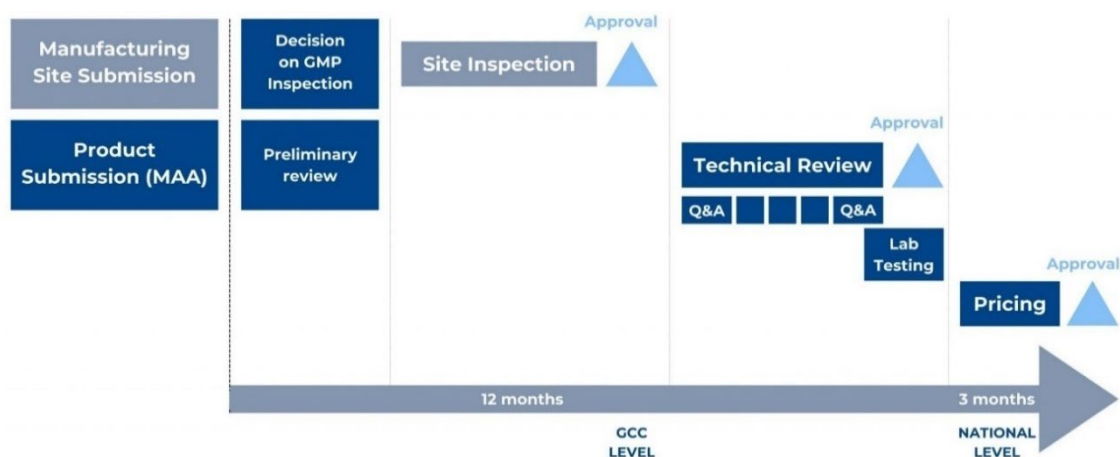


Figure 34. Principales étapes de la procédure centralisée au GCC-DR avec les délais indicatifs associés (195)

a) L'enregistrement central de la société pharmaceutique et du site fabricant.

La société pharmaceutique ou son représentant doivent soumettre une demande d'enregistrement de la société et de son ou ses sites de fabrication en même temps que toute demande de dépôt de dossier d'enregistrement d'un produit pharmaceutique.

Cette procédure se fait via le portail officiel *Taawon* en complétant un formulaire de demande accompagné des informations et des documents requis, tels que le certificat GMP et la licence de fabrication certifiés, ou encore des documents relatifs à l'organisation, la qualification et la structuration du site de fabrication (Annexe II) (195). Après paiement des frais de dossier de 46 000 SAR, soit 11 500 euros, une équipe composée de 3 représentants différents des États membres du GHC est chargée de la visite et l'inspection du site de fabrication afin de s'assurer que les principes GMP sont appliqués d'après la réglementation du GHC. Ces représentants sont sélectionnés selon le principe d'équité entre les États membres pour avoir le même nombre de visites. La prise en charge des frais d'inspection est à la charge de la société pharmaceutique.

Lors de l'inspection, le chef de l'équipe d'inspection va préparer un rapport d'inspection qui sera revu et co-signé par les autres membres. Le rapport d'inspection est ensuite soumis pour évaluation au GCC-DR, et si le comité approuve la demande, un certificat d'enregistrement de la société valide 5 ans est délivré pour le site de fabrication. En cas de questions des autorités, le site fabricant est tenu d'y répondre sous un délai de 90 jours.

Dans certains cas spécifiques, une exemption de la visite d'inspection peut être possible, sous réserve que les frais d'inspections soient tout de même acquittés auprès du GHC. C'est le cas par exemple si une inspection a été menée par l'un des États membres au cours des 2 dernières années et qu'aucun problème n'a été soulevé (192).

Après délivrance d'un certificat d'enregistrement par la voie centralisée par le GCC-DR, le demandeur est tenu de compléter les démarches administratives et financières liées à l'enregistrement national du site dans chacun des États membres sous un délai de 6 mois. Si le délai est dépassé, le demandeur devra alors demander un enregistrement de son site par la procédure nationale.

Chaque fabricant et chaque titulaire d'AMM d'un produit pharmaceutique est dans l'obligation de désigner une personne qualifiée responsable la pharmacovigilance chargée de la surveillance et du suivi des effets secondaires et de la qualité du produit.

b) L'enregistrement central du produit pharmaceutique

La procédure d'enregistrement centralisée du GHC n'est pas une procédure centralisée qui s'applique dans tous les États membres comme on peut l'entendre en Europe. Il s'agit plutôt d'une évaluation centralisée nécessitant une étape nationale, mais qui reste une procédure non contraignante pour les États membres du GCC dont les réglementations locales dominent. De ce fait, et du fait du nombre limité de commissions, en fait une procédure dont les industriels se détournent au profit des procédures purement nationales.

Tous les produits pharmaceutiques à enregistrer sont soumis à l'enregistrement préalable de leur site fabricant. La soumission du dossier de demande d'AMM centralisée pour un produit a lieu au même moment que la demande d'enregistrement centralisé du site de fabrication. Cependant, le dossier d'enregistrement du produit n'est transmis aux États membres pour évaluation qu'à la soumission du rapport d'inspection GMP auprès du GCC-DR.

Les conditions préalables à l'enregistrement d'un produit pharmaceutique par voie centralisée sont les suivantes :

- Tous les sites impliqués dans le processus de fabrication doivent être centralement enregistrés.
- Le produit doit être enregistré et commercialisé dans le pays de référence depuis au moins un an à la date de la demande d'enregistrement centralisée. Le CPP est donc requis avant l'autorisation finale et aucun autre document n'est accepté comme preuve d'enregistrement. Le Comité a le droit de déroger à la condition de durée pour les produits innovants dont l'innocuité et l'efficacité ont été démontrés au cours de leur commercialisation mondiale.

- Dans le cas des produits biologiques, ils doivent être enregistrés dans des pays qui ont des autorités réglementaires avancées (UK MHRA, US FDA, Health Canada, EMA, PMDA, TGA, pays Européens à l'exception de l'Europe de l'Est).

Le GCC-DR réalise des revues complètes qui portent sur une évaluation des données pré-cliniques, cliniques et de qualité du dossier d'AMM. Cette évaluation de type 3A repose sur la compétence d'experts hautement qualifiés.

D'après la guideline « *GCC Data Requirements for Human Drugs Submission – Content of the Dossier* » (194), la demande d'enregistrement du produit doit être soumise au GHC par la société enregistrée ou son représentant légal via le portail *Taawon*, accompagné du dossier technique complet CTD en format eCTD, obligatoire depuis février 2019 (195). Le dossier d'enregistrement est composé du Module 2 à 5 incluant les informations chimiques, pharmaceutique, analytiques, ainsi que cliniques et pré-cliniques du produit, et d'un module 1 conforme à la directive « *GCC Module 1 Specification and the Baseline eCTD Submission Requirements* » (Annexe I) (145) .

Le processus d'examen de la demande d'enregistrement au GCC-DR est décrite dans les étapes ci-dessous (192):

1. L'étape de soumission et de validation (A) de la demande d'enregistrement se fait par l'entreprise pharmaceutique directement auprès du bureau exécutif du GCC-DR via le portail *Taawon*. Cette étape consiste en une vérification de la recevabilité légale du dossier, de la conformité aux GMP, du statut des brevets et de la propriété intellectuelle, de l'acceptabilité du dossier en termes de contenu et de format et de paiement des frais, ces derniers s'élevant à 144 000 SAR, soit 36 000 euros. À cette étape, un CPP légalisé est un requis obligatoire pour les produits fabriqués en dehors du GCC. Le demandeur soumet également des échantillons du produit fini et des standards de références, ainsi que des méthodes et du matériel pour leur analyse.

La file d'attente (B) pour l'évaluation scientifique peut prendre de 60 à 180 jours, bien que les produits prioritaires puissent être retirés de la file d'attente pour faire l'objet d'une évaluation accélérée.

2. L'étape d'évaluation (C-H) : via la plateforme *Taawon*, tous les États membres reçoivent le dossier complet et ont la possibilité de l'examiner individuellement, chaque autorité étant responsable de l'évaluation de la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. Deux États membres sont cependant spécifiquement nommés en tant que rapporteurs, à tour de rôle et dans l'ordre alphabétique, par le comité d'experts scientifiques pour examiner séparément le dossier en parallèle en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité du produit (C). Ces deux autorités ne sont pas choisies pour leur expertise réglementaire ou scientifique, mais plutôt dans un souci d'équité pour donner des opportunités égales d'évaluation du dossier pour tous les États membres. Après évaluation du dossier, les deux rapporteurs fournissent leurs recommandations au GCC-DR dans leur rapport d'évaluation (D).

Leurs commentaires sont ensuite discutés lors des réunions mensuelles du GCC-DR, et le comité d'experts scientifiques, après un examen par les pairs du dossier (E), fournit son rapport d'évaluation et émet sa recommandation (F).

En cas de questions, elles sont regroupées pour être envoyées au demandeur qui est tenu d'y répondre sous un délai de 180 jours (H).

Il n'y a pas de délais cibles pour la validation, l'évaluation scientifique ou l'évaluation par un comité d'experts, mais il existe un délai global de 365 jours pour un examen complet et de 120 jours pour un examen prioritaire, ce qui inclut le temps de réponse de l'agence et du fabricant.

L'étape d'analyse de QCL des 17 échantillons demandés (deux par État membre) se fait parallèlement à l'évaluation scientifique du dossier (C). Cette analyse sera effectuée dans un laboratoire accrédité par le GCC-DR (Arabie Saoudite, EAU, Koweït), choisi à tour de rôle pour des questions d'équité. Ces analyses sont faites sur la base des « *The GCC guidelines for the stability testing of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) and Finished Pharmaceutical Products (FPPs)* » de Février 2011. À ce stade, c'est sur la base du rapport d'analyse de QCL soumis au GCC-DR, que l'enregistrement sera ensuite déterminé (E).

3. L'étape d'autorisation (I) : le GHC est mandaté pour suivre et mettre en œuvre les recommandations des comités scientifiques. A la suite des émissions d'avis positifs dans le rapport d'évaluation final et dans le rapport d'analyse QCL, le comité du GCC-DR approuve la demande d'enregistrement du produit pharmaceutique.

Afin que le comité d'experts du GCC-DR soit représentatif, il est nécessaire qu'au moins 4 pays sur les 7 soient présents, les décisions étant prises à la majorité.

Après l'approbation, le demandeur est notifié de la décision et le GCC-DR délivre le certificat d'enregistrement central du produit valable 5 ans. Toutefois, l'autorisation est indépendante de l'accord sur la fixation du prix du produit qui sera la prochaine étape auprès du Comité du Golfe pour la tarification pharmaceutique.

Il n'existe pas de délai défini pour la procédure centralisée. Globalement, la procédure peut s'étendre sur 24 à 32 mois. De plus, l'enregistrement par la voie centralisée du site fabricant et du produit engendre des frais d'enregistrement à hauteur de 47 500 euros. La procédure est donc plus coûteuse que la procédure nationale.

La mise en place du portail *Taawon* a permis le partage des dossiers d'enregistrement, des documents et des certificats d'enregistrement valides plus aisément. La communication électronique avec les candidats et les États membres a également accéléré le processus d'examen des demandes d'AMM, ce qui a également réduit les délais d'approbation (192).

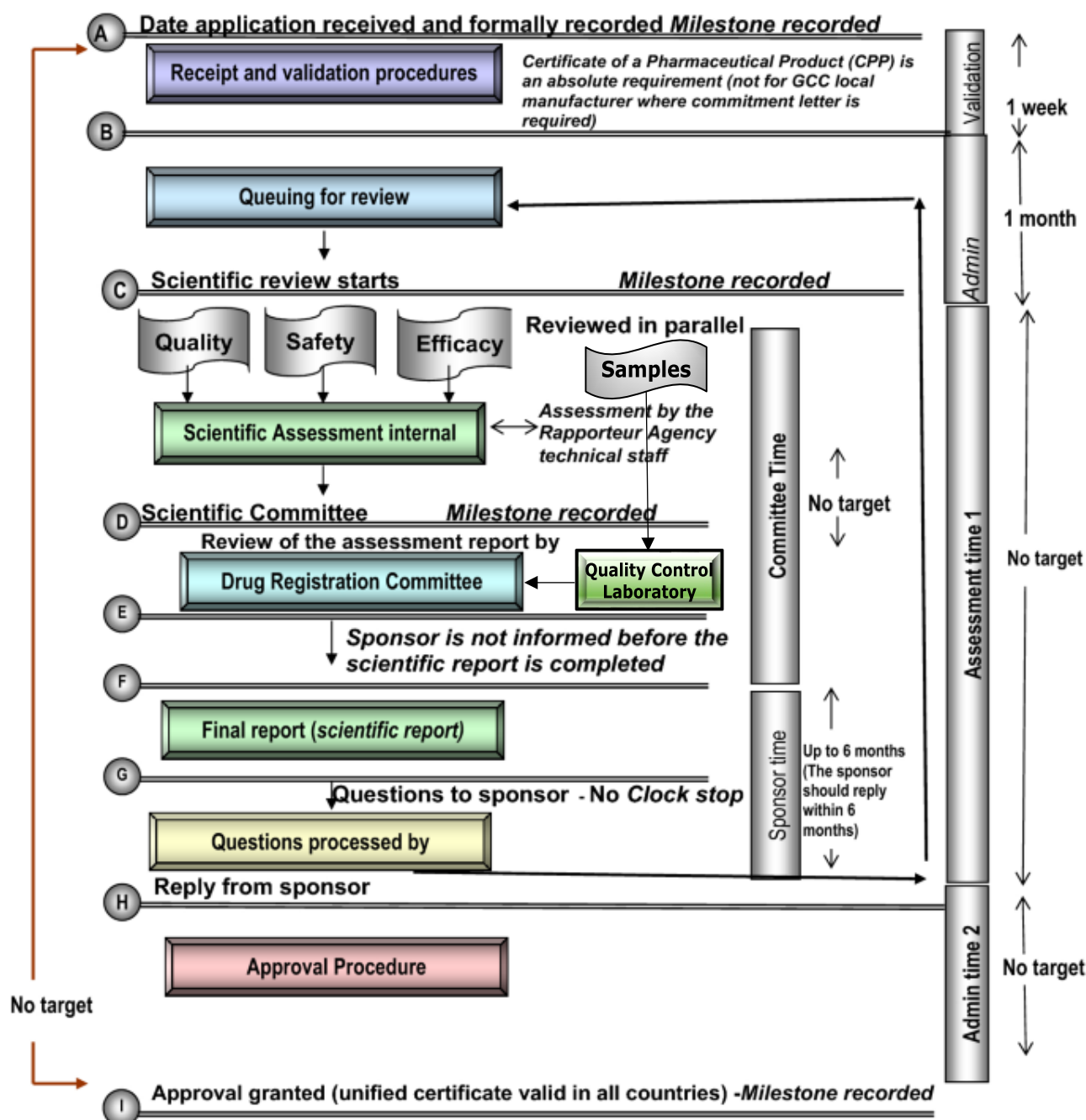


Figure 35. Procédure simplifiée d'approbation de l'enregistrement d'un produit au niveau du GCC-DR(192)

Bien que le GCC-DR a les ressources et l'expertise nécessaire pour mener des évaluations de type 3 selon le modèle de revue complète du dossier d'AMM, la législation pharmaceutique et les procédures réglementaires ont évolué ces dernières années pour permettre la mise en œuvre d'une voie accélérée d'enregistrement basée sur le principe de confiance (*reliance*) (192):

- Une revue abrégée du dossier d'AMM avec une évaluation de type 2 est effectué par le GCC-DR dès lors que le produit pharmaceutique est approuvé par deux États du Golfe ou par la US FDA, l'EMA, ou préqualifié par l'OMS en tant qu'agence de référence.
- Un examen de vérification du dossier d'AMM avec une évaluation de type 1 est effectuée par le GCC-DR dès lors que le produit pharmaceutique est enregistré dans tous les États membres du GCC. Cette revue est normalement réalisée dans les 21 jours.

Conformément à sa circulaire n° 0715 du 12 juin 2022 « *Updates to the Fast Track Procedure for Products Registered in Two GCC Countries* » du 12 juin 2022, le GCC-DR a mis à jour les requis pour l'enregistrement d'un produit approuvé dans au moins deux de ses États membres, connus sous le nom de procédure « *Reliance* », dans le souci d'accélérer le processus d'enregistrement central. Les conditions sont énoncées ci-dessous :

- Le produit doit être enregistré dans au moins 2 pays du GCC qui ont des laboratoires de contrôle qualité accrédités de référence (Arabie Saoudite, EAU, Koweït) sous réserve que l'un d'entre eux soit la SFDA et qu'aucun de ces deux pays ne soit le pays d'origine du produit.
- Le dossier de demande d'enregistrement doit être soumis en format eCTD contenant les modules 1 à 5 complets. De même, tous les échanges et les rapports d'évaluation scientifique délivrés par les États membres doivent être fournis.
- Le demandeur doit fournir une lettre d'engagement indiquant que le dossier soumis est aligné avec les données approuvées par les États membres de référence clairement nommés, accompagné du certificat d'enregistrement valide.
- Le GCC-DR procédera alors à l'enregistrement du produit soumis et le certificat d'enregistrement central sera délivré dans les 5 jours ouvrables. Le processus d'examen implique une évaluation comparative entre les dossiers soumis en périphérie et ceux soumis au niveau central, ainsi qu'une validation des certificats soumis.

Cette circulaire vient renforcer la circulaire n° 0743 du 22 juillet 2020 du GCC-DR qui met en place une procédure accélérée au niveau de l'enregistrement central pour les produits pharmaceutique approuvés par au moins deux États membres du GCC. Le certificat d'enregistrement était alors accordé dans les 60 jours suivant la soumission du rapport scientifique délivré par les États membres où le produit a été enregistré en l'absence d'observations formulées (195).

De même, la circulaire n°93 du 23 octobre 2019 permet l'enregistrement centralisé automatique au GCC-DR dès lors que le produit pharmaceutique est enregistré dans chacun des 6 pays du GCC (Arabie Saoudite, Bahreïn, EAU, Koweït, Oman, Qatar), sous réserve de soumettre les différents certificats d'enregistrements nationaux et une lettre d'engagement auprès du GCC-DR à informer les autorités locales de tout changement dans l'AMM. Elle est renforcée par la circulaire n°102 du 30 juin 2022 qui permet, dans le cas d'une demande d'enregistrement centralisé, une exemption des frais d'enregistrement jusqu'à fin 2025 pour tout produit ayant une AMM valide dans les 6 pays du GCC. Cette initiative a pour but d'encourager le secteur privé.

c) La standardisation des prix

Il existe une disparité des prix des médicaments entre les pays du GCC. Le GHC entend standardiser et unifier les prix, d'autant plus que les pays du GCC participent à un appel d'offres public dans le cadre du programme conjoint d'achat de médicaments (« *Joint Procurement Program* »).

La tarification des produits pharmaceutiques est unifiée selon les règles de tarification approuvées au niveau central. C'est le « *Gulf Committee for pricing pharmaceuticals* » ou Comité du Golfe pour la tarification des produits pharmaceutiques qui en est responsable. Le comité est présidé alternativement par l'un des États membres pendant une année. Il est composé de deux membres de chaque pays du GCC, et ce comité se réunit régulièrement environ tous les trois mois tout au long de l'année, alternativement dans l'un des pays du GCC.

Ses missions sont les suivantes (189) :

- Unifier la tarification des médicaments innovants
- Unifier le prix à l'export des médicaments innovants enregistrés centralement et nationalement selon les groupes thérapeutiques
- Activer et améliorer l'adoption de la connectivité numérique entre les pays du GCC pour accélérer l'obtention et l'approbation des informations
- Veiller à ce que la marge de bénéfice du distributeur et des pharmacies d'un pays à l'autre ne dépasse pas 45 %
- Uniformiser les prix des médicaments enregistrés au niveau central et national lors du renouvellement de l'AMM qui a lieu tous les cinq ans dans les pays du GCC
- Étudier et répondre aux objections tarifaires soulevées par les sociétés pharmaceutiques dans des cas tels qu'un transfert de licence, de site de fabrication ou de distributeur.
- Standardiser les systèmes et les procédures de tarification dans l'ensemble du GCC.
- Étudier toutes les questions soumises au Comité par les pays du GCC concernant la tarification des produits pharmaceutiques et des produits de santé contenant des vitamines.
- Élaborer des règles de tarification et de re-tarification des produits pharmaceutiques avant de les soumettre aux autorités compétentes pour approbation.

La guideline « *Pricing Rules of Centrally Registered Medicinal Products* » de novembre 2011 que suit le comité se base sur la politique de fixation des prix définie par la SFDA. La stratégie de fixation des prix tient donc compte des prix pratiqués dans les pays de référence à l'international et de critères internes. Ainsi, le prix du produit pharmaceutique est équitablement fixé, avec une marge sur les bénéfices ajustée en fonction de l'indication thérapeutique, et en tenant compte des critères suivants :

1. La valeur thérapeutique ajoutée du produit.
2. Le prix des alternatives thérapeutiques déjà enregistrées dans les pays du GCC.
3. Les études pharmaco-économiques et les études d'évaluation économique des médicaments.
4. Le prix d'usine du produit dans le pays d'origine dans sa devise locale (« *ex-factory price* »).
5. Le prix grossiste du produit dans le pays d'origine dans sa devise locale (« *wholesale price* »).
6. Le prix public du produit dans le pays d'origine dans sa devise locale (« *public price* »).
7. Le prix CAF proposé pour le marché GCC par la société dans la devise du pays d'origine (« *proposed price* »), accompagné du rationnel justifiant cette proposition.
8. Le prix à l'exportation CAF vers tous les pays où le produit est commercialisé dans sa devise locale (« *export price CIF* ») au moment où le certificat de prix est établi pour le GHC.

9. Le prix du produit dans les pays de référence agréés en termes de tarification.

Les items 4 à 9 ci-dessous sont fournis via un certificat de prix légalisé fourni au moment de l'étape de fixation des prix au comité GHC (Annexe III). Il doit être récent, sa durée de validité étant de 3 mois.

Les 30 pays de référence agréés en termes de tarification sont les suivants : Algérie, Australie, Argentine, Bahrain, Belgique, Canada, Chypre, Danemark, Égypte, France, Allemagne, Grèce, Pays-Bas, Irlande, Italie, Japon, Jordanie, Koweït, Nouvelle-Zélande, Oman, Portugal, Liban, Arabie Saoudite, Corée du Sud, Espagne, Suède, Suisse, Turquie, UAE, Royaume-Uni.

Le GCC-DR, par le biais du comité des prix, fixe donc le prix CAF, en fonction du prix fabricant dans les pays dans lesquels le médicament est commercialisé avec l'ajout des coûts de fret et d'assurance, dans la limite de 2% du prix d'usine des pays de référence où le produit est commercialisé dans le cas où la société pharmaceutique ne fournit pas les prix à l'exportation CAF dans le certificat de prix. Cela signifie d'office que le prix CAF sera limité, car le plus souvent aligné sur celui de l'Arabie Saoudite qui est le plus bas de la région.

Certains médicaments sont toutefois exclus de ce dispositif afin d'assurer leur disponibilité sur le marché local au prix approprié.

Les entreprises pharmaceutiques ont également la possibilité de faire appel du prix CAF fixé par le GCC-DR et de demander une rencontre avec les autorités dans un délai de 60 jours.

d) La phase d'enregistrement national

Suite à l'approbation par le GCC-DR de l'enregistrement du site fabricant et du produit pharmaceutique, la procédure d'enregistrement central doit être finalisée administrativement au niveau national sous un délai de 1 an avec la procédure de tarification et la délivrance du certificat d'enregistrement national du site fabricant et du produit pharmaceutique (195).

Le GCC-DR ne fixe en effet que le prix CAF – conformément aux « *Pricing Rules of Centrally Registered Medicinal Products* » de novembre 2011 et au formulaire de certificat de prix soumis par le demandeur. En pratique, le demandeur soumet une copie du dossier approuvé par le GCC-DR accompagné du certificat d'enregistrement central et le certificat de prix avec le prix CAF approuvé par le GCC-DR individuellement auprès de chaque autorité nationale compétente pour le processus d'approbation national. Un ou plusieurs échantillons de produit fini peuvent également être demandés en fonction des pays. Il arrive aussi que les autorités demandent plus d'informations au demandeur.

Le prix public sera fixé à partir du prix CAF proposé par le GCC-DR par chacun des pays membres en fonction de sa réglementation. Il peut être calculé selon la formule suivante (162) :

$$\text{Prix public proposé} = (\text{Prix CAF proposé en devise locale} \times \text{Taux de change}) + (\text{Marge du distributeur}) + (\text{Marge de la pharmacie})$$

L'approbation nationale dans chaque État membre est alors facilitée sans avoir besoin de s'acquitter de frais supplémentaires qui sont déjà couverts par les frais du GCC-DR, mais des exigences mineures peuvent s'appliquer

telles que des frais d'émission de la lettre de notification du certificat d'enregistrement en Arabie Saoudite et au Koweït, ainsi que des frais d'analyses au Bahreïn. Cependant, dans le cas où un le produit est déjà enregistré dans un des pays membres, les frais d'enregistrement national seront déduits des frais d'enregistrement centralisé sous réserve qu'un certificat d'enregistrement national et une preuve de paiement soient fournis.

Le demandeur reçoit alors un certificat national d'enregistrement du produit avec le prix grossiste et de détail approuvés par les autorités nationales. Les produits pharmaceutiques approuvés centralement et les sites de fabrication accrédités par le GCC-DR sont par la suite éligibles à la participation aux appels d'offre du *Gulf Group Purchasing Tender*.

Il convient tout de même de préciser que dans le cas où l'un des États membres a des réserves sur l'enregistrement central d'un produit pharmaceutique, il a la possibilité de ne pas reconnaître du certificat d'enregistrement du GCC-DR qui n'a pas de valeur contraignante. Il est également possible pour l'entreprise pharmaceutique de procéder à un enregistrement national standard dans un pays en parallèle de l'enregistrement centralisé.

e) Gestion du cycle de vie du produit

En termes de gestion du cycle de vie du produit et du maintien de l'AMM, les mêmes modalités s'appliquent. Le demandeur doit soumettre sa demande de variation ou de renouvellement auprès du GCC-DR. Une fois approuvée, la notification d'approbation ainsi le dossier de variation ou de renouvellement soumis doit être déposé auprès des autorités nationales afin de déclarer les changements.

Or les requis concernant les variations et les renouvellements sont hétérogènes d'un pays à l'autre, ce qui rajoute de la complexité pour mettre en place des guidelines harmonisées pour ces procédures au niveau du GCC.

3. Comparaison des réglementations nationales et centralisée

Bien que les pays du GCC partagent des objectifs et des intérêts communs en termes de protection de la santé publique et d'accès équitable des patients à des médicaments de haute qualité à un prix raisonnable, les autorités font face à de nombreux défis pour exploiter avec succès le système GCC-DR (138). Par conséquent, des réformes réglementaires ont été réalisées au cours des 10 dernières années, afin d'améliorer leurs systèmes individuels et d'unifier leurs procédures. Les 7 États membres du GHC ont décidé de mettre en place des réglementations similaires grâce à leurs efforts conjoints.

Cependant, la nature des autorités individuelles complexifie l'harmonisation et la standardisation des systèmes de réglementation. Afin de comprendre leurs similitudes et différences et prévenir la formation de nouvelles divergences qui aggraveraient et compliqueraient les exigences réglementaires à un niveau empêchant l'accès rapide des patients aux médicaments, il convient d'établir des comparaisons et de contrastes de leurs exigences réglementaires.

3.1. Similitudes et différences des structures des autorités réglementaires et des procédures d'enregistrement

Deux systèmes d'enregistrement sont donc en place dans les pays GCC : la procédure centralisée du GCC-DR et les procédures nationales. Les autorités individuelles ont des expériences et des connaissances différentes et qui peuvent être utiles à d'autres États membres à travers la comparaison des différents systèmes et le partage des meilleures pratiques au bénéfice de tous.

3.1.1. Structure et fonctionnement des autorités nationales de santé

Il existe des différences structurelles entre les autorités réglementaires nationales des pays du GCC.

En effet, à Oman, au Qatar, au Koweït, ce sont les Ministères de la Santé qui régulent l'enregistrement du médicament dans les pays du GCC. À l'inverse, au Bahreïn, la NHRA est une agence du médicament indépendante mais affiliée au Ministère de la Santé. Son financement n'est pas autonome.

La SFDA en Arabie Saoudite et le SBDMA au Yémen sont des autorités réglementaires indépendantes. Elles disposent notamment d'un budget autonome et principalement financé par les frais liés à la réglementation pharmaceutique, ce qui explique que les d'enregistrement frais soient significativement plus élevés que pour les autres pays du GCC, surtout pour la SFDA dont ils garantissent une autonomie financière pour sa structure, son organisation et ses services. À l'inverse, le Qatar quant à lui n'applique pas de frais de soumission.

3.1.2. Ressources et expertises

En plus de leur financement, ces autorités disposent également d'une large disparité des ressources humaines et des expertises qui impactent les procédures d'évaluation.

En effet, l'Arabie Saoudite et les EAU disposent d'experts internes capables de réaliser une évaluation complète du dossier d'AMM selon le modèle de type 3. À l'inverse, le Yémen procède à une évaluation de vérification selon le modèle de type 1. Les autres pays réalisent une évaluation abrégée qui se base sur l'évaluation clinique et pré-clinique réalisée par un pays de référence et évaluent ces parties si un point critique est relevé.

La revue scientifique est alors principalement axée sur la partie CMC du dossier pharmaceutique afin de s'assurer que le produit pharmaceutique est de qualité et stable dans les conditions climatiques locales, avec une étape critique de QCL des échantillons et des références standards qui se fait dans la plupart des pays en parallèle de l'évaluation scientifique pour éviter de rallonger davantage les délais d'évaluation. Une dérogation exceptionnelle à l'analyse peut cependant être accordée, à Oman par exemple, dans le cas où le produit est déjà enregistré au Koweït, en Arabie Saoudite, aux EAU ou au GCC-DR qui possèdent un laboratoire accrédité par le GCC-DR. Cette criticité de la stabilité du produit pharmaceutique est en partie due à la zone climatique III (chaud et sec) et IVa (chaud et humide) selon les zones de stabilité ICH des pays GCC (196).

De plus, les EAU, le Bahreïn, l'Arabie Saoudite et Oman ont mis en place des comités scientifiques afin d'évaluer les rapports d'évaluations par un « *peer review* » ou évaluation par les pairs. Ceci améliore la qualité de l'évaluation car elle dépend de plusieurs expertises et d'une décision collective plutôt qu'uniquement de l'expérience et des compétences individuelles de l'évaluateur. Certains pays tels que Oman, le Koweït, le Bahreïn ou l'Arabie Saoudite peuvent également avoir recours à des experts externes pour supporter leurs ressources internes avec leur expertise dans un domaine. Avoir des ressources internes reste toutefois important pour accélérer le processus d'évaluation et développer les compétences des experts internes.

3.1.3. Vers une harmonisation et une standardisation des requis réglementaires

Il convient de souligner qu'il n'existe pas de différences majeures dans les requis réglementaires de base du dossier d'enregistrement dans les pays du GCC : toutes les autorités exigent un enregistrement du site de fabrication du produit pharmaceutique avec une possibilité d'inspection GMP préalable, ainsi que l'enregistrement du titulaire de l'AMM qui doit être représenté par un agent local face aux autorités nationales. De plus, la règle générale est que le produit doit avoir été enregistré et commercialisé dans le pays d'origine avant la soumission du dossier d'enregistrement. Ce dernier est composé du dossier CTD de l'ICH avec les modules 2 à 5, ainsi que d'un module 1 satisfaisant les requis standardisés spécifiques du GCC, et des documents originaux légalisés par leur ambassade ou consulat respectif à fournir, tels que le CPP, le certificat GMP du fabricant, la lettre d'autorisation de l'agent local et le certificat de prix. Le format eCTD est implémenté dans tous les pays sauf le Koweït qui est toujours en format NeeS et le Yémen en format CTD papier. En termes de certification, alors que certains pays comme Bahreïn ou Oman signataires de la Convention de la Haye acceptent une simple apostille, d'autres pays tels que le Koweït peuvent demander des certifications supplémentaires par la Chambre de Commerce Arabe en plus de l'ambassade ou du consulat. Néanmoins, suite à la crise du covid-19, les pays ont de plus en plus tendance à accepter les signatures électroniques comme les EAU ou les e-CPP, à l'instar du Qatar.

Les procédures nationales d'enregistrement ont des similitudes entre elles dans les trois étapes clés que sont la phase de soumission, la phase d'évaluation et la phase d'autorisation, ce qui est critique dans l'établissement d'un processus d'évaluation standard pour les pays GCC. C'est par ailleurs un procédé similaire qui sera mis en place pour le GCC-DR. Les différences identifiées sont principalement dues à l'ordre des étapes d'évaluation et le temps passé sur certaines étapes.

La soumission se fait via un portail électronique en Arabie Saoudite, aux EAU, ainsi qu'au GCC-DR, alors qu'elle est physique dans les autres pays du GCC. Ceci est permis par l'utilisation d'un système informatique permettant de mieux monitorer les soumissions et d'accélérer la validation du dossier sans passer par un rendez-vous physique avec un opérateur. Dans les deux cas, il est important que les ressources humaines nécessaires soient dédiées à cette étape pour s'assurer que le dossier est complet avant l'étape d'évaluation, sans pour autant qu'elle ne dure inutilement.

Les délais d'évaluations sont différents d'un pays à l'autre, ainsi que les ressources allouées à cette étape. Les EAU ont un des délais les plus courts alors que le Koweït et l'Arabie Saoudite sont bien plus longs. Ces délais restent toutefois variables selon le type de produit, la qualité des données soumises, l'efficacité des interactions

pour s'aligner entre les autorités et le demandeur, ainsi que les ressources humaines disponibles pour évaluer les dossiers d'AMM. La durée des *clock-stop*, ainsi que l'existence d'une limite du nombre de tours de questions/réponses est également un paramètre important pour contrôler le délai d'approbation en améliorant le suivi entre les autorités et le demandeur et en diminuant les problématiques de retard. Le Koweït a le délai de réponse aux questions le plus long de 2 ans, ce qui augmente considérablement le délai entre la soumission et l'approbation du dossier d'AMM. Jusqu'en 2022, il n'y avait pas de limite dans les tours de questions/réponses, et celles-ci pouvaient être très nombreuses. Depuis, une limite de trois tours de questions/réponses a été instaurée afin d'améliorer le suivi du dossier. Les autres pays du GCC ainsi que le GCC-DR ont un *clock-stop* variant de 30 à 180 jours avec un maximum de 2 à 4 tours de questions réponses en fonction des pays. Les pays du GCC ont également tendance à fournir des évaluations en parallèle des dossiers scientifiques ainsi que de l'analyse des échantillons au laboratoire de contrôle qualité afin d'optimiser les délais d'évaluation.

Le temps d'approbation peut également varier d'un pays à l'autre en fonction de la durée de la procédure de fixation des prix et de la charge administrative et bureaucratique au niveau des autorités de santé qui retarde cette étape sans raison valable.

À côté de la procédure standard d'obtention de l'AMM, il existe, en fonction des pays, des procédures spécifiques qui s'appliquent sous certaines conditions prédéfinies en fonction du produit pharmaceutique et son indication thérapeutique, des données présentes dans le dossier d'AMM au moment de la soumission, du statut d'enregistrement et de commercialisation du produit dans les pays ayant une agence de référence et de la stratégie réglementaire définie. Ces voies réglementaires sont implémentées de façon disparate selon les pays.

Le GCC-DR, l'Arabie Saoudite et les EAU ont mis en place une stratégie de confiance, ou « *reliance strategy* » qui permet de faciliter l'approbation de l'AMM en réduisant significativement les délais pour les médicaments déjà approuvés par une des agences de référence internationales telles que la FDA et l'EMA (197). Cette dernière permet d'économiser du temps, des efforts, et des ressources en évitant la duplication des efforts réalisés par les autorités de référence reconnues. Le GCC-DR a également mis en place cette voie accélérée d'enregistrement pour les médicaments en fonction de leur statut l'enregistrement dans les pays du Golfe eux-mêmes.

Les pays du GCC ont également mis en place des procédures de revue prioritaire et accélérée dans le cas de médicaments innovants afin de permettre un accès plus rapide au marché de ce dernier. Une procédure d'approbation conditionnelle de l'AMM existe aussi pour les médicaments innovants en Arabie Saoudite, au Bahreïn et aux EAU dans le cas où les données du dossier d'AMM sont incomplètes mais que la balance bénéfices-risques est positive en attendant de pouvoir fournir un dossier complet.

Tableau 4. Comparaison entre les procédures d'enregistrement des médicaments entre les pays du GCC et le GCC-DR

Pays	Arabie Saoudite	Bahreïn	EAU	Koweït	Oman	Qatar	Yémen	GCC
Autorité de santé (département)	SFDA	NHRA (PPR)	MOHAP (DCD)	Ministère de la santé (KDFCA)	Ministère de la santé (DGPA&DC)	Ministère de la santé (PDCD)	SBDMA	GHC (GCC-DR)
Financement	Budget autonome financé par les frais de dossier	Agence autonome financée par le ministère de la Santé	Ministère de la santé	Ministère de la santé	Ministère de la santé	Ministère de la santé	<i>Budget autonome financé par les frais de dossier</i>	Budget autonome financé par les frais de dossier
Modèle d'évaluation	Modèle d'évaluation complète (type 3) (sauf si <i>reliance</i>)	Modèle d'évaluation abrégée (type 2)	Modèle d'évaluation complète (type 3) (sauf si <i>reliance</i>)	Modèle d'évaluation abrégée (type 2)	Modèle d'évaluation abrégée (type 2)	Modèle d'évaluation abrégée (type 2)	<i>Modèle de vérification (type 1)</i>	Modèle d'évaluation complète (type 3) (sauf si <i>reliance</i>)
Étapes de l'enregistrement	Soumission Validation Évaluation & QCL Fixation du prix Approbation	Soumission Validation Évaluation & QCL Fixation du prix Approbation	Soumission Validation Évaluation & QCL Fixation du prix Approbation	Soumission Validation Évaluation & QCL Approbation Fixation du prix	Soumission Validation Évaluation & QCL Fixation du prix Approbation	Soumission Validation Évaluation & QCL Fixation du prix Approbation	<i>Soumission Vérification & QCL Approbation Fixation du prix</i>	Soumission Validation Évaluation & QCL Approbation Fixation du prix CAF Switch AMM nationale

Format de dossier	eCTD (via portail électronique)	eCTD	eCTD (via portail électronique)	NeeS	eCTD	eCTD	<i>CTD (papier)</i>	eCTD (via portail électronique)
Spécifications du GCC	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	<i>Oui</i>	Oui
Enregistrement du site de fabricant préalable	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	<i>Oui</i>	Oui
Agent local requis	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	<i>Oui</i>	Oui
Enregistrement titulaire AMM	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	<i>Oui</i>	Oui
Enregistrement et commercialisation du produit dans le pays d'origine requis	Oui (sauf exceptions)	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	<i>Oui</i>	Oui (sauf exceptions)
Étape de QCL avec échantillons requis	Oui, en parallèle de l'évaluation scientifique	Oui, après évaluation scientifique	Oui, en parallèle de l'évaluation scientifique	Oui, après évaluation scientifique	Oui, en parallèle de l'évaluation scientifique (dérogation possible)	Oui, en parallèle de l'évaluation scientifique	<i>Oui</i>	Oui, en parallèle de l'évaluation scientifique
Documents légalisés	CPP GMP Lettre d'autorisation (LoA) de l'agent local	CPP GMP LoA de l'agent local Certificat de prix	CPP GMP LoA de l'agent local Certificat de prix	CPP GMP LoA de l'agent local Certificat de prix	CPP GMP LoA de l'agent local Certificat de prix	CPP GMP LoA de l'agent local Certificat de prix	<i>CPP GMP LoA de l'agent local Certificat de prix</i>	CPP GMP LoA de l'agent local Certificat de prix

	Certificat de prix							
Frais d'enregistrement (au total)	29 696 €	127 €	3163 €	1075 €	431 €	0 €	3822 - 4640€	47 500 €
Temps de revue	15-24 mois	12 mois	45 jours officiellement 6-12 mois en moyenne	24 mois	12 mois	12 mois	-	425 à 465 jours 24-32 mois
Clock-stop	60 jours	30 jours	90 jours	2 ans	90 jours	4 mois	<i>Non</i>	180 jours, sans <i>clock-stop</i>
Tours maximum de questions/réponses	4 tours	-	3 tours	3 tours	2 tours	-	-	-
Existence de procédures d'AMM spécifiques	Revue prioritaire Revue accélérée AMM conditionnelle Stratégie de confiance	Revue prioritaire Revue accélérée AMM conditionnelle	Revue prioritaire Revue accélérée AMM conditionnelle Stratégie de confiance	Revue accélérée	Revue accélérée	Revue prioritaire Revue accélérée AMM conditionnelle	<i>Revue prioritaire non officielle</i>	Revue prioritaire Revue accélérée Stratégie de confiance
Fixation du prix comprise dans le processus d'enregistrement	Oui	Oui	Oui, après l'approbation du dossier scientifique	Non, après	Oui	Oui	-	Non, après

3.2. Disparités dans l'harmonisation et l'implémentation des réglementations pharmaceutiques

Les autorités de réglementation du GCC ont dû relever le défi de s'adapter aux exigences du système d'enregistrement central grâce à la standardisation du processus d'évaluation réglementaire devant être adoptée par chaque État membre. Le CTD a été adopté dans la région, et c'était l'une des réalisations majeures visant à normaliser la qualité de l'évaluation et comme une étape vers l'harmonisation du processus d'évaluation dans la région du Golfe.

Actuellement, les autorités du GCC continuent de faire face à de nombreux défis qui compliquent l'implémentation de nouvelles réglementations.

3.2.1. Processus d'harmonisation régionale du GHC

Le GCC-DR se base principalement les directives ICH comme support pour l'établissement de ses propres guidelines régionales, ainsi que sur d'autres directives mondiales telles que celles de l'OMS, de l'EMA ou encore de la US FDA. Afin de préciser la guideline en regard des spécificités de la région, les éventuelles données scientifiques à travers les pays du GCC sont exploitées pour supporter l'harmonisation régionale.

Le projet de guideline est alors préparé et distribué à chaque État membre pour examen. Ce projet est également partagé sur site afin de promouvoir les discussions avec les parties prenantes. Ces commentaires sont alors examinés, et le projet est partagé du comité de pilotage du GCC-DR pour approbation. Le Directeur Général du Bureau exécutif va alors remonter la guideline au Conseil des Ministres de la Santé pour approbation finale.

Parmi les réglementations harmonisées régionalement adoptée, on peut notamment citer l'implémentation du format CTD, les directives de stabilité, les requis GMP ou les guidelines sur les biosimilaires. Toutefois, leur déploiement dans la région peut s'avérer complexe en fonction des pays puisqu'il n'est pas automatique et nécessite le lancement d'un processus d'implémentation.

3.2.2. L'implémentation du format eCTD

Sous l'impulsion de l'ICH, le contenu scientifique et la présentation des dossiers d'AMM se sont harmonisés, avec la mise en place d'un format standardisé pour la soumission d'informations réglementaires aux principales agences du monde entier qui est le CTD dans un premier temps, puis le eCTD dans un second temps.

La mise en place du CTD de l'ICH par les pays du GCC est une évolution récente majeure dans la gestion des dossiers réglementaires. L'objectif ultime était de passer des soumissions papier et non CTD du dossier réglementaire aux formats basés sur le CTD puis le eCTD, ce qui faciliterait l'examen du dossier et le suivi des informations réglementaires par les autorités de santé.

Certains pays du GCC ont déjà mis en œuvre avec succès le format eCTD (198):

- L'Arabie Saoudite depuis le 17 juillet 2016
- Les EAU depuis le 1^{er} octobre 2017

- Oman depuis le 1^{er} janvier 2015
- Le Bahreïn depuis le 1^{er} novembre 2016
- Le Qatar depuis le 1^{er} septembre 2021
- Le GCC-DR depuis le 1^{er} février 2019

Le Koweït n'a cependant pas mis en place l'eCTD, et applique encore le format NeeS, tandis que le Yémen applique toujours le format CTD papier.

Ces pays suivent les spécifications du CTD du GCC avec un module 1 spécifique qui est commun à la région. Il comprend notamment des requis spécifiques (Annexe I) :

- Les informations produit bilingues en anglais et en arabe
- Les CPP, certificats GMP et autres certificats d'analyse
- Des déclarations d'absence d'alcool, de porc et de TSE dans le produit
- Les informations de propriété intellectuelle et de brevets
- Le certificat de prix

Le principal avantage de l'eCTD est qu'il crée un cycle de vie pour le dossier d'enregistrement. De nombreux autres avantages sont apportés par ce format à la fois pour les autorités de santé et pour l'industriel.

Pour les autorités de santé, les avantages sont les suivants (198):

- Le format du dossier est aligné sur les normes internationales
- La navigation et l'examen du dossier sont facilités, ce qui réduit les temps d'évaluation et améliore la qualité du processus d'évaluation
- La réduction des dossiers papiers physiques et de leur archivage
- La création facilitée de rapports d'évaluation
- L'accès plus facile au statut actuel du dossier
- L'accès électronique à tout le cycle de vie d'un produit
- L'accès simultané aux dossiers et documents par plusieurs examinateurs ou services de l'autorité de santé

Pour les industries pharmaceutiques, les avantages sont les suivants :

- La réduction des frais d'impression et d'expédition
- L'archivage facile des documents soumis
- La rationalisation des processus pour faciliter le travail interdépartemental
- La gestion simplifiée du cycle de vie des soumissions
- Une meilleure capacité pour comparer les dossiers soumis dans les différents pays
- La réduction des délais d'évaluation et d'approbation par les autorités qui permet une accélération des délais de mise sur le marché du médicament

3.2.3. Les systèmes de fixation des prix

En Arabie Saoudite, la fixation des prix est une étape essentielle pour le processus d'attribution d'une AMM pour produit pharmaceutique. Dans un environnement tarifaire régional en forte évolution, la SFDA revoit régulièrement ses réglementations pour la fixation des prix afin de placer l'Arabie Saoudite comme une référence régionale. Elle est influencée par les Prix Internationaux de Référence (principalement en Europe) mais ce n'est plus forcément le prix le plus bas parmi les pays de référence qui est adopté, car elle se base de plus en plus sur la valeur thérapeutique ajoutée et des études de pharmaco-économie. De plus, en plus d'une révision des prix à chaque renouvellement d'AMM, une re-tarification a lieu tous les 2 ans pour les produits chers et ceux qui nécessitent des preuves supplémentaires (148).

La procédure de fixation des prix aux EAU est à finaliser avant l'importation du produit. Elle tient compte de l'indication thérapeutique et des études de pharmaco-économie, mais également des Prix Internationaux de Référence ainsi que celui des pays GCC voisins. Le certificat de prix est émis par le MOHAP avec l'approbation du dossier d'enregistrement. Le prix est un des plus élevés de la région, avec celui du Qatar.

Au Koweït, l'étape de fixation du prix se déroule en parallèle de l'évaluation du dossier d'enregistrement par un comité spécialisé, alors qu'au Bahreïn, à Oman et Qatar la fixation des prix est faite durant la phase d'approbation et est prise par le comité d'homologation qui attribue l'AMM.

Bien que les différences de prix entre les pays GCC s'expliquent par des différences entre les politiques nationales de tarification, les nouvelles directives tarifaires de la SFDA, ajoutées aux modalités tarifaires des pays GCC viennent fixer un environnement tarifaire encore plus strict.

Le comité du Golfe pour la tarification des produits pharmaceutiques du GCC-DR aspire quant à lui mettre en place une standardisation des systèmes et des procédures de tarification en élaborant des règles de tarification avant de les soumettre aux autorités nationales compétentes, surtout que les pays du GCC participent aux programmes d'appel d'offres public conjoints pour l'achat de médicaments. Sa stratégie de tarification suit celle de l'Arabie Saoudite qui se place comme le moteur régional. Le rôle du comité est de fixer le prix CAF qui est souvent aligné sur celui de l'Arabie Saoudite qui est le plus bas de la région. Cela signifie d'office que ce prix CAF unifié sera limité en fonction des classes thérapeutiques. Les autorités nationales vont ensuite déterminer le prix public à partir du prix CAF harmonisé et unifié, avec pour conséquence une diminution des prix dans plusieurs pays. Des stratégies de tarification impactantes doivent donc être anticipées et définies par les entreprises pharmaceutiques pour maximiser les avantages pour les patients et l'accès à leur traitement.

3.2.4. La sérialisation et l'étiquetage

En réponse aux problèmes d'intégrité des médicaments dans le monde, de plus en plus de pays ont adopté au cours des dernières années des réglementations imposant la sérialisation, le suivi et la traçabilité des produits pharmaceutiques tout au long de leur chaîne d'approvisionnement afin de la rendre plus sûre, efficace et précise. Il s'agit aujourd'hui d'un des systèmes de traçabilité les plus utilisés dans le monde et approuvé par le domaine pharmaceutique (199).

Les objectifs de la sérialisation sont d'améliorer la sécurité des patients, de réduire les erreurs de médication et de permettre le suivi de chaque unité de médicament dans la chaîne d'approvisionnement. Le fonctionnement du système d'identification standardisé conduira grâce à un système de *Track & Trace* à :

- Détecter efficacement les contrefaçons
- Fournir une traçabilité adéquate et des rappels et retraits de produits rapides
- Un flux d'informations précis et en temps réel entre les parties prenantes
- Un soutien continu pour l'utilisation optimale du médicament.

La sérialisation repose donc sur l'assignation d'un code unique au packaging de chaque produit pharmaceutique. Ce code, défini par les Global Standards 1 (GS1) est imprimé sur la boîte du médicament sous la forme d'un code-barres GS1 Data Matrix 2-D à la place du code-barres linéaire. Il comprend les informations suivantes (200) :

- Le *GS1 Global Trade Item Number* « GTIN », ou numéro d'article commercial mondial : c'est un code unique attribué comme clé d'identification pour chaque produit dans le monde entier. Les fabricants reçoivent un code préfixe d'entreprise (« *GS1 Company Prefix* ») qui leur permet d'accéder aux standards GS1 et de créer des codes « GTIN » pour leurs produits.
- Le *Serialization Number* « SN », ou numéro de sérialisation : c'est un code unique généré de manière aléatoire et permettant d'identifier chaque unité d'un produit identifié avec un « GTIN ».
- La date d'expiration au format AAMMJJ
- Le numéro de lot



Figure 36. Exemple d'un code-barres GS1 Data Matrix 2-D

L'Arabie Saoudite, estimant qu'un système d'identification standardisé des médicaments du fabricant au patient est impératif afin de répondre au besoin croissant d'intégrité et de traçabilité des produits, est le premier pays de la région GCC à établir un système national de traçabilité des médicaments (200). Dans la guideline « *Drug Barcoding Specifications* » du 7 janvier 2013 mise à jour le 1 Octobre 2019, la SFDA impose aux fabricants de médicaments saoudiens et internationaux exportant vers l'Arabie Saoudite d'adopter les normes de la chaîne d'approvisionnement GS1. L'Arabie Saoudite a donc été le premier pays GCC à implémenter la sérialisation dès Mars 2017, suivie par l'agrégation dès Octobre 2019 pour les colis contenant les médicaments avec l'apposition du code du conteneur d'expédition en série, ou *Serial Shipping Container Code* dits « SSCC ».

Le développement de cette réglementation en Arabie Saoudite s'est étendu sur la région GCC avec la création par le GHC de la guideline centralisée « *Drug Barcoding Specifications* » en Septembre 2018 et l'implémentation

de la sérialisation qui a été suivie par le Bahreïn dès janvier 2018 avec la guideline « *Medicines Barcoding and Serialization Guideline* » de mai 2021, puis par Oman en mars 2018 et le Qatar en janvier 2021 sans créer leur propre guideline (200). Le Bahreïn a rendu obligatoire la sérialisation dès janvier 2020, et l'agrégation en mai 2022. Il est par ailleurs le premier pays à avoir mis en place un hub de traçabilité « *Track & Trace* » basé sur la blockchain (201). Les EAU ont également implémenté la sérialisation depuis juin 2021 et l'agrégation depuis janvier 2023, à la suite de l'émission par le MOHAP du décret sur la traçabilité des produits pharmaceutiques en juin 2021 (202) et la guideline « *GS1 Barcoding of Conventional Medicines* » en août 2021. En revanche, le Koweït n'a pas encore implémenté la sérialisation, malgré l'obligation d'apposer un code-barre GS1 Data Matrix 2-D depuis janvier 2020 pour les produits pharmaceutiques importés. Le Yémen n'a pas encore défini de réglementation ni de date d'implémentation.

Par ailleurs, d'autres réglementations qui concernent la présentation des informations produit et l'étiquetage ont été mises en place pour les produits enregistrés de manière centralisée avec la guideline « *GCC Guideline for Presenting the Labeling Information SPC and PIL* » publiée le 17 mai 2011 et implémentée le 1^{er} mars 2021 et la guideline « *Guidance for Graphic Design of Medication Packaging* » du 8 avril 2019. Le GCC-DR exige donc que les produits à enregistrer de manière centralisée aient (195):

- Le nom commercial, la forme et le dosage pharmaceutique, les conditions de conservation et le titulaire de l'AMM doivent être ajoutée en arabe sur l'emballage extérieur, sauf s'ils sont uniquement destinés à un usage hospitalier.
- La notice doit être bilingue en arabe et en anglais.
- La notice doit faire référence au centre national de pharmacovigilance en Arabie Saoudite et aux autorités compétentes dans les autres pays du GCC
- La notice doit comprendre la déclaration publiée par le Conseil des Ministres Arabes de la santé sur la définition et les précautions d'emploi d'un médicament.
- L'apposition du code-barres GS1 Data Matrix 2-D pour la sérialisation
- La couleur du packaging doit être différente si un produit a plusieurs dosages pharmaceutiques.

Cette guideline du GHC tient compte de certains requis spécifiques de l'Arabie Saoudite spécifiquement, supportés par la « *Guidance for Presenting PIL and Labeling Information of Herbal & Health Products* » publiée par la SFDA le 24 août 2017. Cependant, la SFDA exige en plus :

- L'étiquetage et le packaging doivent être bilingue en arabe et en anglais.
- L'exigence d'un bouchon sécuritaire pour les enfants (« *Cap Resistant Child* ») et son utilisation dans tous les emballages de boissons et de liquides.
- Un autocollant de sécurité (Anti-Tampering Device) doit être apposé sur le conditionnement secondaire des produits afin qu'ils ne soient pas facilement ouverts ou contrefaits
- Les informations produit doivent inclure, le cas échéant, un triangle noir équilatéral inversé pour les médicaments nécessitant des mesures de surveillance supplémentaires comme stipulé dans la « *Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP)* »

En parallèle, la « *Guideline on the Braille Requirements for Labeling Information and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use* » est en cours de rédaction par la SFDA. Inspirée par la guideline de l'EMA, elle introduit pour la première fois l'utilisation du braille pour le conditionnement et la notice dans la région.

Bien que les pays du GCC aient leur réglementation nationale propre à chacun, des initiatives d'harmonisation dans toute la région ont été mises en place à travers le GCC-DR. Cela a permis à la plupart des industries pharmaceutiques intéressées par le marché du Golfe de mettre en place un pack régional partagé pour un produit pharmaceutique donné entre plusieurs pays. Cependant, les différences de réglementation qui existent et les délais d'implémentation différés entre les pays obligent les industries pharmaceutiques à s'aligner sur les guidelines du pays ayant la réglementation la plus avancée, généralement l'Arabie Saoudite, et à soumettre des variations auprès de chaque autorité pour implémenter ces changements dans les autres pays de la région. Il est ainsi intéressant de noter que les guidelines développées par le GHC ont tendance à s'aligner sur les guidelines de la SFDA.

D'autres initiatives conjointes entre le GHC et les autorités nationales telles que le projet de notice électronique pour le patient (e-PIL) lancé par le GHC et la NHRA au Bahreïn en parallèle pour construire une guideline. Ce projet s'inscrit dans une tendance mondiale vers la numérisation avec l'apposition d'un QR code sur l'emballage qui une fois scanné par la caméra du téléphone renverra à une plateforme électronique contenant la notice en format électronique. L'objectif est de faciliter l'accès aux informations médicales à jour et harmonisées dans toute la région du GCC. Il sera mis en place progressivement au cours d'une phase d'évaluation du 1^{er} semestre 2023 jusqu'à mi-2024 pour les produits enregistrés par la procédure centralisée GCC. À l'issue, une seconde phase pilote pour les produits enregistrés nationalement pourra être lancée.

Globalement, les autorités nationales du GCC ne sont pas au même stade de maturité et n'avancent pas à la même vitesse. Du fait de leur structure, de leur vision, de leurs ressources et expertises différentes, de nombreuses disparités se sont installées. L'enjeu pour ces autorités est de mettre en place une évaluation efficace en développant et en améliorant leur capacité à réglementer les produits de santé. Leur réglementation doit être à la fois stricte pour répondre à leur mission de santé publique mais suffisamment flexible pour être appliquée à des problématiques spécifiques. L'alignement de leur réglementation sur les standards mondiaux pour assurer l'harmonisation de la réglementation dans toute la région est essentiel.

Partie 3 : Perspectives et évolution des réglementations dans les pays du Golfe

Aujourd'hui, les autorités de santé se pensent en termes de régionalisation à travers les efforts déployés par le groupe de coopération mondiale de l'ICH. Les structures des réglementations pharmaceutiques existant aujourd'hui telles que les législations pharmaceutiques, les agences de réglementation des médicaments, les laboratoires de contrôle qualité, les centres d'information sur les médicaments, ont évolué au fil du temps. Étant donné les ressources importantes pour constituer des dossiers d'enregistrement pour des soumissions multiples dans plusieurs pays, il existe une grande force motrice pour promouvoir l'harmonisation du format et du contenu de ces dossiers.

Les actions de coopération et d'harmonisation permettent d'être plus efficace pour renforcer la capacité réglementaire au niveau national. Toutefois, l'efficacité de la procédure centralisée est à renforcer, et son attractivité pour les laboratoires pharmaceutiques par rapport à la procédure nationale reste limitée.

La procédure centralisée de l'UE est le plus grand modèle établi pour ces systèmes de coopération régionale. Cependant, l'harmonisation au sein de l'UE a mis plusieurs années à se développer jusqu'à son état actuel de standardisation.

1. Évaluation de la procédure centralisée du GCC

Depuis l'établissement du GCC-DR, les pays du GCC ont été confrontés à de nombreux défis dans son environnement réglementaire interne et externe. Afin d'évaluer le modèle de réglementation pharmaceutique et la qualité du processus d'évaluation mené par les autorités du GCC pour l'enregistrement centralisé, il convient d'avoir une compréhension claire du modèle actuel. Pour cela, il est nécessaire d'identifier les pratiques et les normes en place, de déterminer le niveau d'expertise scientifique et la disponibilité des ressources humaines et financières, ainsi que l'accessibilité aux procédures et aux informations au sein des autorités.

Pour rappel, l'efficacité et la qualité d'un processus réglementaire se juge par (1):

- Les délais globaux depuis le dépôt de la demande d'AMM jusqu'à la date d'accès sur le marché du patient au nouveau médicament, et durant tout le cycle de vie du médicament.
- La qualité de la prise de décision par les autorités en s'assurant que la balance bénéfices / risques est favorable.

La qualité du processus réglementaire est considérée au regard de la réglementation, de la disponibilité des ressources humaines et financière, ainsi que de l'existence d'une expertise scientifique appropriée. Les critères de jugement sont le rendement de la réglementation en termes de délais et de rapidité du processus d'évaluation d'une part, et la qualité de ce même processus d'autre part, depuis la construction du dossier jusqu'à la décision réglementaire ultime d'attribution de l'AMM.

1.1. Forces et opportunités de la procédure centralisée du GCC-DR

La procédure centralisée du GCC-DR permet la reconnaissance dans les 7 pays du GHC des certificats d'enregistrement des sites de fabrication et des produits. Elle est non obligatoire pour un type de produit, mais elle permet d'accéder au programme d'appel d'offres centralisé. Sa mise en place a nécessité des réformes réglementaires, ce qui a permis l'amélioration du système national ainsi que l'accès des patients à des médicaments de haute qualité dans toute la région.

Ses principaux avantages sont la collaboration entre les États membres et la fourniture de guidelines pour l'harmonisation des processus centraux et nationaux et des requis aboutissant à un seul dossier produit.

1.1.1. Collaboration

Les efforts de collaboration entre les pays membres se sont avérés efficaces dans l'amélioration des processus d'approbation réglementaire et l'efficacité des opérations au niveau national. Ils ont permis de justifier le soutien du système GCC-DR pour chaque pays du GCC. Ces avantages sont les principaux facteurs qui jouent un rôle de premier plan dans le succès du système GCC-DR.

Globalement, la mise en place de la procédure centralisée a permis de contribuer à un système efficace d'autorisation des médicaments en fournissant un avis scientifique basé sur une meilleure expertise scientifique et technique, puisque plus d'un États étudie le dossier. Seule la SFDA a des réserves sur cette procédure qu'elle trouve moins efficace que son système national (1).

En effet, bien que 2 rapporteurs soient choisis pour évaluer le dossier indépendamment de leur expertise, tous les pays GCC sont conjointement responsables de l'évaluation individuelle du dossier d'enregistrement et prennent des décisions d'un commun accord. Cela permet plus de possibilités d'échange de connaissances, d'idées et d'expériences entre les autorités nationales et une mise à disposition des expertises de chacun. Ainsi, les autorités nationales peuvent tirer parti des pratiques réglementaires les unes des autres pour élargir leur expérience. Elle permet également un partage de la charge de travail entre les États membres, et donc de rationaliser les ressources de chaque autorité à la fois pour les évaluations des dossiers et les inspections GMP.

De plus, elle a permis d'augmenter le partage de connaissances en favorisant les interactions entre les entreprises pharmaceutiques et les autorités de santé, et les autorités de santé entre elles. Cela se fait par le biais de formations, séminaires, ateliers de travail, partage d'expérience et de bonnes pratiques et discussions réglementaires. L'existence de cette procédure a privilégié l'installation d'une communication ouverte et régulière entre eux permettant d'une part l'amélioration de leurs relations et d'autre part la favorisation d'une meilleure cohérence dans la prise de décision, avec plus de transparence et une justification claire en cas de rejet. Cette collaboration a également été facilitée avec la mise en place de services électroniques en ligne.

Le GCC-DR a également des interactions avec d'autres agences internationales ou régionales telles que l'EMA (203) pour développer le talent des évaluateurs. Elle permet également de mettre en réseau les États membres, avec par exemple la mise en place d'un système d'échange de rapports pharmacovigilance pour la région.

Toutefois, les avantages potentiels du GCC-DR ne sont pas pleinement exploités. Il conviendrait ainsi de renforcer cette collaboration au niveau du partage d'informations, de la mise en place de formations et l'amélioration de la transparence et la communication.

1.1.2. Harmonisation de la réglementation

L'harmonisation de la réglementation correspond à une standardisation des requis techniques de la réglementation pharmaceutique qui rentre dans le cadre de la politique de standardisation mondiale de l'ICH. Elle implique la formation d'un réseau de travail efficace entre les autorités réglementaires (nationales, régionales, internationales) pour :

- Faciliter le partage des bonnes pratiques.
- Tirer le meilleur parti des ressources et expertises rares.
- Rationaliser les moyens financiers et les ressources humaines limitées.
- Eliminer la duplication des efforts.
- Renforcer les capacités de réglementation et la confiance entre les différents systèmes de réglementation et le public.
- Soutenir la coopération et la collaboration internationale.

La procédure centralisée a conduit l'harmonisation des procédures nationales à de la législation à travers les États membres du GCC. Elle a permis d'améliorer les systèmes nationaux, et donc a amélioré l'accès des patients à des médicaments de haute qualité dans toute la région.

Initialement, les pays GCC avaient des différences dans les requis réglementaires pour la soumission du dossier d'AMM qui pouvaient être d'ordre administratives, de qualité pharmaceutique, cliniques ou de pharmacovigilance. Suite aux efforts d'harmonisation régionale, un dossier d'enregistrement en format eCTD avec un module 1 spécifique au GCC a été mis en place au niveau central et national.

De même, afin de renforcer la cohérence dans la qualité des produits mis sur le marché des pays GCC, l'existence de la procédure centralisée favorise l'harmonisation des guidelines nationales. En effet, les produits enregistrés par le GCC ont la possibilité d'être commercialisés dans les États membres, ce qui pousse ces États à harmoniser leurs requis nationaux avec ceux du GCC. C'est par exemple le cas avec « *The GCC Guidelines for Stability Testing of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) and Finished Pharmaceutical Products (FPPs)* » relative aux études de stabilité.

L'harmonisation des procédures entre les procédures nationales et centralisée permet de pouvoir soumettre un dossier au même format pour obtenir une approbation valable pour les 7 pays du GCC, ce qui permet de simplifier et faciliter les enregistrements des sites de fabrication et des produits et d'économiser du temps et des efforts pour les pays.

De même, l'industrie peut influencer le GCC-DR en travaillant en partenariat avec eux et en contribuant à la rédaction et l'affinement des guidelines et du système d'inspections GMP pour les rendre plus transparents, efficaces et efficients. En effet, les industries bénéficient d'une expérience mondiale avec les autorités et les régulateurs. Ils sont donc des partenaires importants de la réglementation pharmaceutique.

Il sera alors possible d'envisager un renforcement de la coordination de la réglementation pharmaceutique au niveau du GCC-DR et de travailler avec les industriels en vue de rationaliser la procédure centralisée pour améliorer et accélérer la procédure d'enregistrement.

1.1.3. Stratégie de confiance

L'OMS définit le modèle réglementaire basé sur la stratégie de confiance (« *reliance* ») comme « un acte par lequel une autorité de réglementation dans une juridiction peut prendre en compte et accorder un poids significatif au travail effectué par un autre régulateur ou une autre institution de confiance pour prendre sa propre décision » (204).

C'est cette harmonisation régionale et nationale qui a permis depuis 2015 le changement du paysage réglementaire des pays GCC avec une utilisation croissante de la stratégie de confiance pour l'évaluation réglementaire.

Dès fin 2019, la législation pharmaceutique et les procédures réglementaires suivantes ont été mises en œuvre dans le cadre du principe de confiance afin de simplifier l'évaluation technique (192) :

- Les produits enregistrés dans les 6 États membres du GCC sont directement approuvés après une évaluation de vérification, et le GCC-DR délivrera un certificat d'enregistrement dans les 21 jours.
- Les produits enregistrés dans deux ou plusieurs États membres du GCC sont enregistrés et le certificat d'enregistrement est délivré après 61 jours, à moins que des observations ou des commentaires des États membres du GCC ne soient reçus sur les rapports émis par les autorités nationales. Le processus d'évaluation consiste donc en une évaluation comparative entre les dossiers soumis par la voie nationale et ceux soumis par la voie centrale, ainsi qu'une validation des certificats soumis. De même, si un produit a été approuvé par la US FDA ou l'EMA ou préqualifié à l'OMS (en tant qu'agence de référence), le GCC-DR effectuera une évaluation abrégée du dossier.
- Pour les produits enregistrés dans deux ou plusieurs États membres du GCC, le GCC pourra délivrer le certificat d'enregistrement du produit pendant que l'enregistrement centralisé du fabricant est en cours.
- Une dérogation de l'inspection GMP du site fabricant peut être obtenue si une inspection GMP a été effectuée par l'un des États membres au cours des 2 dernières années et qu'aucun problème n'a été soulevé.
- Dans le cas d'une demande de variation au dossier d'AMM approuvée par le GCC, l'entreprise pharmaceutique a le droit de l'implémenter auprès des États membres sous réserve qu'elle soit soumise auprès des autorités nationales.

Cette stratégie permet de conserver les ressources limitées et éviter la duplication des efforts de réglementation. De plus, elle contribue à réduire les délais d'évaluation des AMM en s'appuyant ou en reconnaissant les décisions réglementaires prises par une agence de référence. De cette manière, il n'est pas nécessaire de procéder à une évaluation complète des données soumises dans le dossier d'AMM (197).

1.1.4. Appels d'offres du SGH

La procédure centralisée offre la possibilité aux laboratoires pharmaceutiques enregistrés de manière centralisée dans le GCC-DR de postuler pour participer à l'appel d'offres d'achats conjoints de produits pharmaceutiques auprès du *Secretariat of Gulf Health* (SGH). De même, les produits enregistrés par la voie centralisée sont prioritairement sélectionnés.

C'est un avantage considérable, mais qui n'est cependant pas discriminant pour la procédure centralisée puisque les entreprises enregistrées dans trois États membres du GCC ayant des laboratoires de référence (Arabie Saoudite, Koweït et EAU) et les produits enregistrés dans deux de ces États membres (dont l'Arabie Saoudite) sont également éligible aux programmes d'appels d'offres du SGH.

De plus, de nombreux États membres ont leur propre programme d'approvisionnement national avec des appels d'offres qui peuvent être plus avantageux que celui du GHC, à l'exemple du Nupco en Arabie Saoudite (136).

1.2. Limites et menaces de la procédure centralisée du GCC-DR

L'implémentation du système d'enregistrement centralisé a fait l'objet de plusieurs critiques et défis, les responsables gouvernementaux craignant de perdre leur souveraineté au profit de l'autorité centralisée. L'industrie pharmaceutique, craignant que le système GCC-DR ne soit un obstacle à l'approbation en temps opportun des médicaments dans la région, favorise les procédures nationales principalement en raison des délais plus importants et du manque de standardisation.

1.2.1. Délais d'approbation

Depuis la mise en place de la procédure centralisée du GCC-DR, les industries pharmaceutiques appréhendent que ce système ne soit un obstacle à l'approbation en temps voulu des AMM dans la région. Le long délai d'approbation est un obstacle majeur à la promotion d'une procédure centralisée.

La durée du processus d'évaluation dépend du type de produits à enregistrer, des exigences du processus d'approbation et du type d'évaluation effectué. C'est un critère important dont tiennent compte les stratégies de soumissions des entreprises pharmaceutiques. Or le délai moyen d'approbation d'un produit pharmaceutique est évalué en 2018 à plus de 24 mois (192), ce qui est significativement supérieur au délai moyen d'enregistrement national dans les pays du GCC.

Depuis 2019, ce délai a pratiquement été divisé par 2 car il s'élève désormais à près de 12 mois, bien que le nombre de nouveaux médicaments approuvés a paradoxalement augmenté. Il convient cependant de noter que

ces délais d'évaluation globaux incluent à la fois le temps d'évaluation scientifique par le GCC-DR et le temps de réponse aux questions du demandeur, c'est-à-dire à partir de la date de soumission jusqu'à la date d'approbation.

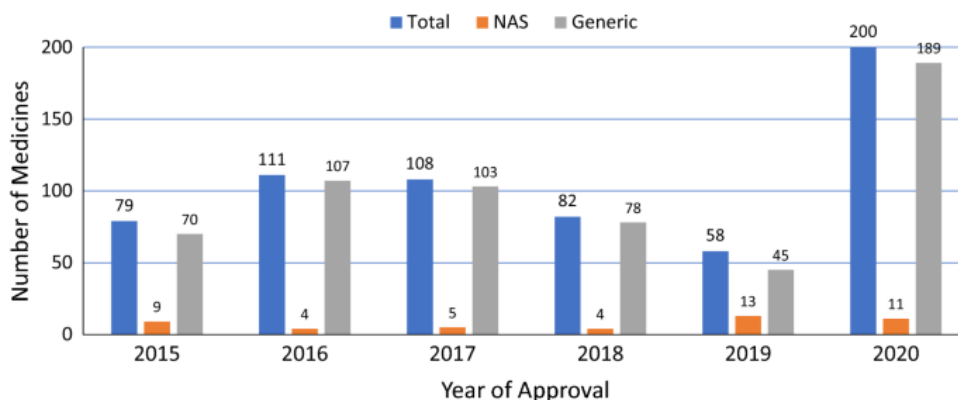


Figure 37. Nombre total de médicaments approuvés par le GCC-DR entre 2015 et 2020 (192). (NAS: Nouvelle Substance Active)

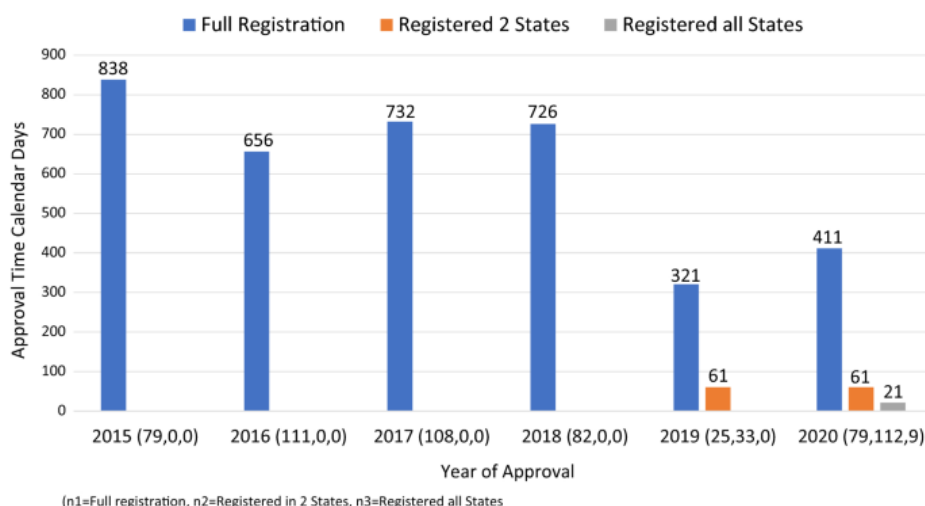


Figure 38. Délai moyen d'approbation de toutes les AMM approuvées par le GCC-DR entre 2015 et 2020 (192)

Bien que le nombre de médicament approuvés ait augmenté entre 2019 et 2020, l'accélération du processus d'évaluation des demandes d'AMM sur cette même période est due à plusieurs facteurs :

- La mise en œuvre de la stratégie de confiance dès la fin 2019 permettant une reconnaissance mutuelle de l'évaluation menée par une autorité réglementaire mature, ce qui simplifie l'évaluation technique.
- La mise en place d'une communication électronique entre les demandeurs d'AMM et les États membres.
- Un meilleur suivi de l'avancement des évaluation grâce à un système de suivi électronique interne qui a permis de réduire la liste d'attente de dossiers soumis.
- L'introduction de la plateforme électronique *Taawon* en 2020 qui permet de partager le dossier d'enregistrement rendant ce dernier facilement accession par tous les États membres.
- Une augmentation du nombre de réunions du comité GCC-DR de 5 réunions par an à une réunion mensuelle par téléconférence en plus d'une réunion trimestrielle en face à face, soit 16 réunions par an.

- Les analyses de QCL des échantillons sont effectuées en parallèle des évaluations de qualité, sécurité et efficacité et non plus de manière séquentielle.
- La standardisation du dossier d'enregistrement sous format eCTD avec un module 1 spécifique du GCC qui a été harmonisée au niveau du GCC-DR et au niveau national.
- L'attribution du certificat d'enregistrement pour un produit ne dépend plus des accords de tarification.
- L'implémentation d'un modèle standardisé du rapport d'évaluation permettant de combiner les évaluations de tous les pays en un seul rapport sur lequel la décision finale du GCC-DR sera basée.
- La consolidation de toutes les requêtes envoyées au demandeur en une seule série de questions plutôt qu'en plusieurs séries et à différents moments.

Malgré ces mesures, les délais persistent car :

- Lors de la procédure d'enregistrement du site de fabrication, l'inspection GMP est requise sauf dérogation. Une exemption devrait pouvoir être demandée par les sites ayant un certificat GMP et une licence de fabricant dans un pays de référence comme pour l'enregistrement national.
- Un CPP est requis avant l'autorisation finale, et aucun autre document n'est accepté comme preuve d'enregistrement. Il convient cependant d'envisager de ne plus exiger un CPP formel mais de le remplacer par d'autres moyens de vérification de l'enregistrement du produit dans un pays de référence, tels qu'une lettre d'approbation de l'AMM ou un site Internet officiel.
- La procédure centralisée n'inclut pas la définition d'un calendrier d'évaluation cible pour la validation des dossiers d'AMM, leur évaluation scientifique, et la recommandation émise par le comité d'experts. Le temps de réponse du demandeur aux questions adressées n'est pas enregistré non plus. Il n'y a donc pas de *clock-stop*. Il est nécessaire pour le GCC-DR de mettre en place un tel calendrier et avec des *clock-stop* afin d'encourager le demandeur à répondre rapidement et laisser plus de temps à l'évaluation.
- Lors des réunions du comité GCC-DR, de nombreuses problématiques sont discutées entre les États membres, ce qui réduit le temps disponible pour la concertation liée à l'octroi d'AMM.
- Les évaluateurs transmettent fréquemment leurs commentaires et les demandes d'informations supplémentaires après la réunion du comité, ce qui rallonge d'autant plus le délai. L'évaluation préliminaire faite par les pays rapporteurs devrait être partagée en amont de la réunion du comité.
- Il arrive que des requis additionnels soient demandés au cours du processus d'évaluation. Les autorités devraient se conformer à la réglementation exacte éviter de retarder le processus et vérifier que les documents d'enregistrement sont complets lors de l'étape de validation de la soumission.
- Certaines autorités comme la SFDA évaluent les dossiers d'enregistrement en plus des 2 rapporteurs désignés pour l'évaluation, et soulèvent de nombreuses questions, ce qui retarde d'autant plus la procédure d'évaluation.
- Le GCC n'a pas mis en place des guidelines et procédures claires pour reconnaître et définir clairement les conditions d'éligibilité pour la revue prioritaire.

De plus, la rigidité du système retarde davantage l'ensemble du processus, rendant la procédure centralisée moins attrayante que l'enregistrement national pour les entreprises. En effet, la procédure centralisée implique deux phases :

- Une phase régionale avec l'obtention du certificat d'enregistrement centralisé et la fixation du prix CAF
- Une phase nationale avec des enregistrements nationaux au niveau de chaque État membre et la fixation du prix public. Durant cette phase, il arrive que des requis supplémentaires plus ou moins importants soient demandés par les autorités nationales.

Le traitement séquentiel de l'enregistrement national après la procédure centralisée a pour conséquence de participer à l'augmentation du délai global d'accès au marché du médicament pour le patient par rapport à la procédure nationale directe.

Certaines autorités telles que la SFDA recommandent même de procéder à un enregistrement national en parallèle pour expédier le processus d'approbation au niveau de la procédure centralisées.

1.2.2. La Standardisation

Afin de protéger la santé publique et construire une confiance dans le marché pharmaceutique, le GCC-DR a besoin de renforcer la qualité de son processus d'évaluation et de prise de décision.

Cela passe notamment par la mise en place des guidelines nécessaires et l'attribution de ressources suffisantes pour mettre en place une standardisation des pratiques d'évaluation réglementaire dans la région.

a) La qualité du processus de revue du dossier d'enregistrement

L'importance d'établir de Bonnes Pratiques de Revue, ou « *Good Review Practices* » (GRevP) dans l'évaluation du GCC-DR est reconnue par le GHC (192). L'objectif est d'accroître l'efficacité, la prévisibilité et la transparence de la procédure. En effet, l'intégration de la qualité dans ses processus est une priorité pour le GCC-DR afin de mettre en place des mesures qui permettront de renforcer la confiance des industries pharmaceutiques en la procédure centralisée.

Les initiatives suivantes ont été mises en œuvre :

- La mise en place de Procédures Opérationnelles Standardisées, ou « *Standard Operating Procedures* » (SOPs) pour guider les évaluateurs scientifiques
- L'utilisation d'un modèle standardisé pour les rapports d'évaluation
- La revue partagée ou conjointe du dossier d'AMM entre les États membres du GCC
- Un programme de formation continue officiel pour les évaluateurs par le biais de cours internes et externes, d'apprentissage par la pratique et une participation à des ateliers externes
- Un système de suivi électronique interne pour suivre l'avancement des dossiers d'AMM

Cependant, les GRevP du GHC n'incluent pas encore les procédures suivantes qui restent à mettre en œuvre :

- Une politique de qualité interne
- Une SOP pour l'orientation des comités consultatifs
- Une SOP pour la revue par les pairs interne ou externe

- L'utilisation d'un modèle standardisé pour les rapports d'évaluation scientifique basé sur les modèles que d'autres agences utilisent, notamment pour des produits hautement spécialisés tels que les médicaments orphelins
- Une SOP pour la complétion du rapport d'évaluation
- Une SOP pour le calendrier d'évaluation

Dans le cadre de l'amélioration continue de ses pratiques de revue, le GCC-DR est ouvert aux retours des évaluateurs et autres interlocuteurs afin de mettre en œuvre les actions nécessaires. Il suit électroniquement la progression des dossiers d'AMM, met en place des formations obligatoires pour les évaluateurs qui feront l'objet d'un examen.

De plus, dans le but de développer sa politique de transparence, les rapports d'évaluations sont partagés au demandeur de l'AMM. Ils peuvent également être partagés avec d'autres autorités réglementaires sur demande. Cependant, ces rapports d'évaluation ne sont pas rendus publics. Il convient au GHC d'envisager la publication des délais d'approbation ainsi que le résumé de la décision d'approbation des produits sur son site web afin d'accroître sa politique de transparence.

b) Qualité de la prise de décision

Concernant la prise de décision, l'OMS dans son *Global Benchmarking Tool* a souligné l'importance d'intégrer la qualité dans les pratiques décisionnelles (192). En effet, cela permet de prendre conscience des biais inhérents aux pratiques décisionnelles afin d'améliorer l'efficacité et la prévisibilité, et d'intégrer la confiance, la cohérence, la transparence et la rapidité des décisions critiques qui affectent la disponibilité des médicaments (205). De plus elle permet discuter des problèmes de décision entre les parties prenantes pour encourager leur partenariat.

Au regard de son expertise réglementaire, le GCC-DR émet des avis scientifiques pertinents. Cependant, la procédure d'appel en cas d'avis négatif n'est pas claire au niveau des délais et ni au niveau des réponses fournies aux entreprises pour justifier le rejet.

Le GCC-DR a une approche structurée systématique de la prise de décision, avec des rôles et responsabilités clairement assignées. Les critères de décision ont un poids important, les préjugés sont évalués, les décisions sont réévaluées à mesure de la disponibilité des informations et les fondements des décisions sont communiquées efficacement aux entreprises pharmaceutiques.

Cependant, aucune mesure n'est mise en place pour minimiser l'impact des influences subjectives sur la prise de décision, et les politiques inter-comités peuvent affecter certains résultats décisionnels qui ne sont pas standardisés. Le GHC devrait donc envisager d'établir une évaluation formelle de la qualité de la prise de décision ainsi que de mettre en œuvre un programme de formation dans ce domaine important.

c) Guidelines

Le GHC dispose de guidelines, mais elles ne sont pas toujours disponibles, révisées ou adéquates. Elles se basent principalement sur les guidelines de la SFDA, de la US FDA et de l'EMA, mais manquent parfois de clarté.

A titre d'exemples, il existe des guidelines pour les inspections GMP, pour l'enregistrement, pour les médicaments biologiques et les biosimilaires et pour les études de stabilité et de bioéquivalence.

Concernant les requis d'enregistrement, les guidelines sont courtes et ambiguës, et plusieurs requis demandés par le GCC-DR n'y sont pas incluses.

Ce manque de guidelines entraîne des incohérences dans les opinions de la procédure centralisée par rapport aux procédures nationales. Ainsi, de nombreux documents soumis au GCC-DR sont à nouveau demandés lors de la phase nationale, et certaines autorités nationales comme la SFDA peuvent ne pas approuver la distribution du produit alors que l'enregistrement via le système centralisé a été obtenu.

La mise en place de guidelines et de requis harmonisés entre les États membres permet donc une cohérence dans la qualité des produits commercialisés dans ces États et éviterait la duplication des efforts des États membres. Cela permet d'adopter des guidelines harmonisées au niveau centralisé et d'établir un système réglementaire solide du GCC.

Aujourd'hui, les entreprises pharmaceutiques sont enclines à participer à la mise en place et la revue des guidelines en partageant leurs commentaires auprès des autorités de santé et du GCC-DR.

1.2.3. Expertise et ressources humaines et financières

Afin de maintenir une confiance dans le système réglementaire, il faut que les autorités de santé aient suffisamment de ressources et de compétences pour conduire une évaluation de qualité. Ceci passe par la mise à disposition d'installations, de personnels et de budgets adéquats. Il faut également un système informatique efficace pour soutenir le suivi des demandes et la prise de décision. Le nombre d'évaluateurs internes et externes disponibles pour le GCC-DR varie d'un pays à l'autre, avec l'Arabie Saoudite disposant de plus de la moitié des évaluateurs. La pérennité du système actuel de la procédure centralisée est donc fragilisée en raison du manque de ressources et d'experts, ainsi que la lourde charge de travail national au regard du nombre croissant de produits à évaluer.

Le GCC-DR a besoin de renforcer le nombre d'employés et de personnel scientifique pour améliorer le système de suivi auprès des entreprises pharmaceutiques et communiquer avec les États membres. Afin de renforcer le soutien du secrétariat au comité, il convient d'avoir des pharmaciens experts au bureau du secrétariat avec suffisamment d'expérience dans l'enregistrement des médicaments et les inspections GMP. Ils permettraient de rationaliser et d'accélérer le processus d'approbation en validant administrativement les dossiers soumis.

De plus, il est important d'avoir des ressources humaines et financières suffisantes pour soutenir le développement d'un système de réglementation pharmaceutique solide et améliorer les interactions avec les entreprises pharmaceutiques. Ce manque de ressources peut dans une certaine mesure être compensé par la collaboration efficace avec les autres autorités de santé et le partage d'informations et de bonnes pratiques.

Cependant, il est nécessaire d'augmenter le budget, de former et développer le personnel existant et d'engager les expertises externes nécessaires pour soutenir l'activité des agences nationales avec la procédure centralisée et réduire la charge de travail des évaluateurs internes.

Il convient également d'envisager de revoir le choix des pays rapporteurs désignés pour mener l'évaluation en tenant compte des critères basés sur leur expertise et non uniquement sur l'ordre alphabétique.

1.2.4. Standardisation des prix

La standardisation des prix pour des médicaments spécifiques dans tous les pays du GCC avec la procédure centralisée peut être un frein à cette dernière. En effet, il est complexe de fixer un prix standard car le prix dépend des conditions du marché. Or il existe entre les pays du GCC des différences au niveau des aspects économiques, tels que le coût de la vie et la démographie, qui impactent le volume des ventes du produit et donc le prix des médicaments.

La politique de fixation des prix CAF du GHC suit celle définie par la SFDA. Par conséquent, le prix CAF sera le plus souvent inférieur aux prix CAF nationaux car aligné sur celui de l'Arabie Saoudite. Ce dernier est la plupart du temps le plus bas de la région en raison des politiques de contrôle des prix de la SFDA strictes pour limiter les coûts pharmaceutiques publics et privés et des volumes de ventes plus importants en comparaison avec les pays du GCC. Cette différence entre les proportions de ventes et de consommation de médicaments entre les États entraîne des marges bénéficiaires différentes, ce qui rend le prix CAF unifié des produits enregistrés via la procédure centralisée moins attractif que celui de la procédure nationale. De ce fait, la standardisation des prix peut constituer une réserve pour les entreprises pharmaceutiques qui souhaitent conserver un modèle économique viable et augmenter leur marge de profits par les volumes ou les prix.

La mise en place de la procédure centralisée a globalement permis de renforcer la collaboration et l'harmonisation de la réglementation pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques au niveau régional et national. Néanmoins, et compte tenu de l'ensemble des limites de procédure centralisée, les industriels favorisent encore le recours à la procédure nationale qui leur permet plus de flexibilité et une meilleure communication avec les autorités réglementaires nationales (192).

2. Parallèle entre la procédure centralisée du GCC et la procédure centralisée de l'Union Européenne

Afin de mieux comprendre les limites et les perspectives d'évolution de la procédure centralisée du GCC-DR, il est intéressant de faire un parallèle avec la procédure centralisée européenne qui a su mettre en place un système réglementaire mature, robuste, harmonisé et qui répond aux standards internationaux les plus stricts.

Pour cela, il faut comprendre l'impact du contexte géopolitique communautaire de l'Union Européenne et son fonctionnement, avec des nations souveraines déléguant certaines compétences aux autorités et institutions de

l'UE. Cette union régionale unique a permis à partir des années 1990 la mise en place d'une Agence Européenne du Médicament avec l'implémentation de trois procédures européennes harmonisées en plus des procédures nationales de chaque État membre : la procédure centralisée, la procédure décentralisée et la procédure de reconnaissance mutuelle (206).

2.1. L'Union Européenne (UE)

2.1.1. La construction de l'Union Européenne

L'UE est une union politico-économique de 27 États européens (Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre, Croatie, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République tchèque, Roumanie, Slovaquie, Slovénie, Suède) qui forment un marché unique.



Figure 39. Carte géographique de l'Union européenne des 27 (2007)

C'est en 1951, au lendemain de la Seconde Guerre mondiale et pour empêcher l'éclatement d'un nouveau conflit entre la France et l'Allemagne et instaurer une paix durable, que 6 pays européens (l'Allemagne, la Belgique, la France, l'Italie, le Luxembourg et les Pays-Bas) fondent la Communauté européenne du charbon et de l'acier ou *CECA* destinée à soutenir une croissance économique, augmenter les emplois et élever le niveau de vie moyen par le biais d'un marché unique (208).

En 1957, elle devient la Communauté économique européenne ou *CEE* avec la signature du traité de Rome qui permet l'instauration d'un marché unique avec une liberté de circulation des biens et des personnes, et la mise en place de politiques communes. C'est le début de son élargissement à d'autres pays européens, qui conduira à

la signature du traité sur l'Union Européenne de Maastricht en 1992 qui renforcera l'institution de l'UE, achèvera la mise en place du marché unique et d'une monnaie unique, instaurera une citoyenneté européenne, développera une politique régionale en étendant les compétences économiques par des compétences politiques, sociales, financières, environnementales, de santé publique, culturelles, etc.

L'UE est aujourd'hui régie par le traité sur le fonctionnement de l'UE de Lisbonne depuis 2009 qui lui confère une personnalité juridique unique et lui institue un pouvoir d'exécution du droit de l'UE avec la délégation d'une partie des compétences des États membres aux institutions de l'UE. En effet, de nombreuses dispositions ont été établies, parmi lesquelles le renforcement de l'indépendance du Président de la Commission européenne à l'égard des États membres.

L'histoire de la construction de l'UE s'est faite par petits pas depuis plus de 60 ans. A ce jour, elle constitue une organisation unique, sans Constitution, mais avec des institutions fortes. Dotée d'une personnalité juridique, elle est habilitée à conclure des traités et à adhérer à des conventions. Parfois objet de critiques et de remises en cause pour son ingérence dans la souveraineté nationale dans les compétences qui lui sont attribuées, son élargissement géographique est toujours d'actualité, passant de 6 à 28 États membres en 2013 puis à 27 avec le retrait du Royaume-Uni en 2020. Aujourd'hui, sept États du continent européen sont candidats à son adhésion (l'Albanie, la Macédoine du Nord, le Monténégro, la Turquie, la Serbie, l'Ukraine et la Moldavie), et doivent satisfaire à des critères politiques, économiques et à l'acquit communautaire.

Fruit d'une histoire commune, les Européens partagent un héritage culturel commun : la civilisation gréco-romaine et le christianisme, la philosophie des Lumières avec ses principes démocratiques et de liberté, la révolution industrielle avec le développement du capitalisme et la protection sociale, des siècles de guerres et de violence dont les deux conflits mondiaux qui ont imposé le besoin d'une paix durable. Pourtant, avec ses 27 États membres, l'UE se caractérise par une importante diversité linguistique (24 langues officielles), religieuse, d'héritage politique, de culture économique, ainsi qu'une diversité culturelle et sociétale. L'adhésion relève aujourd'hui de la volonté d'un avenir solidaire et du partage de certaines règles de droit, de principes et de valeurs que sont le respect des droits de l'Homme, la liberté, la démocratie, l'État de droit ou encore l'égalité et la justice.

2.1.2. Situation démographique, économique et épidémiologique

Territoire d'une superficie de 4,2 millions de km², l'UE est peuplée de près de 448 millions d'habitants (209). C'est donc le troisième ensemble démographique mondial derrière la Chine et l'Inde.

Avec un PIB de plus de 17 177 milliards de USD (209) et un PIB par habitant de 38 411 USD, elle représente près d'un quart de la richesse mondiale et la deuxième puissance économique mondiale derrière les États-Unis et devant la Chine (210). Son fonctionnement comme un marché unique favorise les échanges commerciaux entre les États membres et est source de croissance. Ceci lui a permis de renforcer son poids sur la scène internationale, elle représente aujourd'hui 14% du commercial mondial de biens et de services (211). Cependant, la richesse est diversement répartie au sein de l'UE et le PIB par habitant fait état de fortes disparités en fonction des pays.

L'UE est composée de pays développés, avec des IDH supérieurs à 0,8 (212) et une espérance de vie moyenne de 80 ans. Cependant, la population européenne est vieillissante et l'UE est confrontée à des menaces sanitaires émergentes et une charge de morbidité croissante. Aujourd'hui, les principales causes de morbi-mortalité en UE sont les maladies cardiovasculaires, les cancers et les maladies respiratoires (213). Les systèmes de santé et les patients éprouvent des difficultés à supporter le coût des soins et des médicaments.

L'UE est le 2^{ème} marché pharmaceutique le plus important du monde avec environ un quart du marché mondial, ce qui représente environ 200 milliards de USD de recettes dans la vente de produits pharmaceutiques (214), avec une tendance à la hausse du fait du vieillissement de la population.

2.1.3. Structure et fonctionnement de l'UE

La structure institutionnelle de l'UE est supranationale et intergouvernementale. Elle se compose de plusieurs institutions qui se partagent le pouvoir exécutif, législatif et judiciaire (215), et qui sont contrôlées par d'autres institutions de l'UE.

a) Les institutions de l'UE

Le « triangle institutionnel » de l'UE est composé du Parlement européen, de la Commission européenne, du Conseil de l'Union Européenne (216).

Le **Parlement européen** siège à Strasbourg, en France. Il est composé d'un Président et de 705 députés élus au suffrage universel direct pour un mandat de 5 ans dans les 27 États membres. Ils sont chargés de représenter les citoyens de l'UE. Le scrutin est proportionnel, c'est-à-dire que le nombre de sièges accordés à chaque pays dépend de la taille de sa population. Il dispose d'un pouvoir législatif ainsi que le pouvoir de contrôle de l'exécutif de l'UE. Il a également la charge d'établir le budget de l'UE avec le Conseil de l'UE. Ils coopèrent de façon accrue avec les Parlements nationaux qui sont associés à l'évaluation des politiques de l'espace de liberté, de sécurité et de justice et l'élaboration des projets de révision des traités.

Le **Conseil de l'Union Européenne**, aussi appelé Conseil des ministres se réunit à Bruxelles ou à Luxembourg. Il rassemble les ministres compétents de chaque État membre en charge de coordonner les politiques de l'UE dans les dix domaines d'activités de leur compétence. Il a la charge de délibérer sur les actes législatifs ou non et budgétaires de l'UE. Il conclut également les accords internationaux au nom de l'UE. Ses décisions sont prises à la majorité qualifiée.

Il est différent du Conseil européen qui est la réunion à Bruxelles des chefs d'État ou de gouvernement des États membres de l'UE, du président de la Commission européenne et du Haut représentant pour les affaires étrangères et politique de sécurité. Il définit les orientations politiques générales et les grandes priorités de l'UE. Il n'exerce cependant aucune fonction législative.

La **Commission européenne** ou CE siège à Bruxelles, en Belgique. Elle est chargée de défendre l'intérêt général de l'UE. Son Président est élu par le Parlement européen sur proposition du Conseil européen. Les 27 États membres ont la charge de nommer ses 27 commissaires pour un mandat de 5 ans. C'est une branche exécutive

indépendante de l'UE en charge d'initier la législation et d'exécuter le budget de l'UE. Elle a également un rôle de gardienne des traités de l'UE, ce qui lui confère la pouvoir de recourir en manquement devant la Cour de Justice de l'UE contre un État membre en cas de violation du droit de l'UE. Elle est également composée du Haut représentant chargé de l'exécution de la Politique Etrangère de Sécurité Commune de l'UE.

b) Les pouvoirs de contrôle au sein de l'UE

En plus du pouvoir de contrôle du Parlement européen sur l'exécutif et sur l'ensemble de l'activité de l'Union européenne, il existe d'autres institutions qui s'assurent du respect du droit de l'UE (217).

La **Cour de Justice de l'UE** est la seule institution disposant du pouvoir judiciaire (218). Son siège est à Luxembourg, et elle est composée de 27 juges et 11 avocats généraux nommés par les États membres pour un mandat de 6 ans. Elle est chargée d'interpréter et d'appliquer le droit de l'UE en association avec les juridictions des États membres, fonctionnant ainsi comme un pouvoir judiciaire décentralisé dont les décisions sont obligatoires et exécutoires.

La **Cour des comptes européenne** siège à Luxembourg (219). Elle est composée d'un Président parmi les 27 membres nommés par le Conseil de l'UE après consultation du Parlement européen pour un mandat de 6 ans. Elle a la charge du contrôle des comptes des institutions, organes et organismes de l'UE. Elle dispose également de compétences consultatives. Ses membres doivent exercer leur fonction en toute indépendance et n'exercent aucune autre activité professionnelle.

c) Les Actes juridiques

Le droit de l'UE s'impose au droit national selon le principe de supériorité du droit international sur le droit national et le principe de primauté du droit de l'UE. Le pouvoir exécutif de l'UE relève donc également des États membres qui sont tenus de mettre en œuvre le droit de l'UE. Celui-ci prévoit l'existence de cinq instruments juridiques qui permettent l'adoption d'un acte juridique : le règlement, la directive et la décision sont obligatoires, la recommandation et l'avis ne le sont pas.

Le **règlement** est un acte juridique de portée générale, obligatoire dans toutes ses transpositions. Son adoption produit des effets obligatoires, et les États membres sont tenus d'appliquer directement ses dispositions telles qu'il les définit. Il s'impose à tous les sujets de droit. Il est adopté par la Commission européenne ou par le Conseil de l'UE sur proposition de la Commission européenne, avec ou sans le Parlement.

La **directive** fait partie du droit dérivé de l'UE. Suite à son adoption, elle doit être transposée par les États membres afin de lui donner force de loi. Elle est contraignante pour les États membres qui en sont destinataires quant à l'objectif et le délai pour l'atteindre, tout en laissant aux autorités nationales déterminer les moyens pour y parvenir. Elle est émise par le Conseil de l'UE avec le Parlement européen.

La **décision** est un acte juridique obligatoire dans toutes ses transpositions et directement applicable par les États membres qui en sont destinataires. Elle est émise par le Conseil de l'UE ou la Commission européenne.

Les **avis** et les **recommandations** sont des actes non obligatoires. Le premier exprime une opinion d'une institution ou d'un organe (l'EMA par exemple), le second une incitation par la Commission européenne ou le Conseil de l'UE pour les États membres à adopter un comportement.

2.1.4. Réalisations de l'UE

a) Union économique et monétaire

Adoptée par le traité de Maastricht en 1992, l'euro est la monnaie officielle unique depuis 1999 qui a remplacé les monnaies nationales de plusieurs pays de l'UE (220). Ces pays forment la « zone euro », qui regroupe 20 États membres. Ces pays ont transféré leurs compétences en matière de politique monétaire à la Banque Centrale Européenne qui siège à Francfort, en Allemagne.

L'UE a instauré l'euro pour des raisons économiques et politiques : lutter contre le coût des opérations de change, renforcer la compétitivité des entreprises, contrecarrer la puissance du dollar. En effet, le but était de maximiser les avantages du marché unique et de protéger le marché intérieur. Pourtant, cette zone euro n'est économiquement pas homogène.

b) Le marché intérieur et la libre circulation des biens et des personnes

Le marché intérieur désigne un espace sans frontières intérieures qui permet la libre circulation des personnes, des marchandises, des services et des capitaux (221). C'est l'un des objectifs majeurs de l'UE. Sa mise en place s'est faite progressivement, avec l'union douanière en 1968, puis l'Acte unique européen en 1985 et enfin l'union monétaire en 1992. La réalisation de ce marché intérieur s'est donc faite progressivement par l'harmonisation des règles nationales et l'établissement de règles de concurrence.

Depuis 1985, l'espace Schengen permet aux citoyens et aux entreprises de circuler librement et d'exercer leurs activités sans contrôles aux frontières. Il regroupe aujourd'hui 23 des 27 États membres de l'UE (à l'exception de la Bulgarie, Roumanie, Chypre et l'Irlande) et 4 États associés non-membres de l'UE (Norvège, Islande, Suisse, Liechtenstein). Ces pays ont alors renforcé la sécurité à leur frontière extérieure commune, avec la mise en place d'une coopération judiciaire et policière et de règles communes en matière de conditions d'entrée.

c) Les grandes politiques de l'UE

L'UE mène de grandes politiques dans des domaines tels que la promotion de l'emploi, le développement régional, l'éducation, la recherche et l'environnement. Son budget est financé par une contribution directe des États membres, des droits de douane et de ressources propres (222):. Elle intervient dans des domaines pour lesquels elle exerce une compétence exclusive, une compétence de partage et met en place des mesures d'accompagnement des politiques nationales.

L'UE a mis en place des grandes politiques , pour intervenir dans des domaines en fonctions des compétences que les États membres lui ont déléguées (223):

- Les politiques pour lesquelles l'UE a une compétence exclusive (politique commerciale commune et marché intérieur, union économique et monétaire, politique commune de la pêche)
- Les politiques avec un partage des compétences entre l'UE et les États membres (politique agricole commune, politique sociale, certains enjeux en matière de santé, recherche, technologie et espace, la cohésion économique, sociale et territoriale, l'environnement, la protection du consommateur, la coopération au développement, les transports et réseaux transeuropéens, les politiques énergétiques, les espaces de liberté, de sécurité et de justice)
- Les mesures d'accompagnement des politiques nationales (industrie et entreprise, éducation et culture)

d) Politique de santé

La santé publique est une compétence relevant avant tout des gouvernements nationaux. L'UE complète les politiques nationales en matière de santé en favorisant les coopérations et la coordination des politiques sanitaires des États membres. La politique de santé de l'UE vise à protéger et améliorer la santé des citoyens, soutenir la modernisation des infrastructures de santé, améliorer l'efficacité des systèmes de santé et renforcer les mesures de préparation et de réaction aux menaces transfrontières pour la santé. Ainsi, les systèmes de santé nationaux des pays de l'UE sont hétérogènes.

Plusieurs initiatives ont été mises en place par la Direction Générale de la santé et de la sécurité alimentaire de la Commission européenne qui mène la politique globale de santé de l'UE et suit l'application de sa législation.

D'autres organes spécialisés ont été mis en place par l'UE pour favoriser l'émergence de politiques communes dans des branches spécifiques. On peut notamment citer (224):

- L'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies qui produit des statistiques comparatives sur la consommation et la circulation des drogues dans l'UE
- L'Agence Européenne du Médicament ou EMA qui rend un avis pour la délivrance d'une AMM pour les médicaments valide dans les États membres et qui coordonne les essais cliniques
- Le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies qui évalue et surveille les risques sanitaires et coordonne les actions pour y répondre
- L'Autorité européenne de préparation et de réaction en cas d'urgence sanitaire
- La Fondation européenne pour l'amélioration des conditions
- L'Agence européenne pour la sécurité et la santé au travail de vie et de travail
- L'Autorité européenne de sécurité des aliments

En matière de réglementation pharmaceutique, l'UE réglemente l'AMM des médicaments et les essais cliniques par l'intermédiaire de l'EMA. Au niveau national, la réglementation est faite par les autorités compétentes.

L'adoption d'une stratégie pharmaceutique commune à l'UE s'est faite le 25 novembre 2020. Elle vise à réviser la législation pharmaceutique et à promouvoir la recherche et l'innovation pour répondre aux besoins thérapeutiques des patients tout en remédiant aux défaillances du marché (225). Elle repose sur 4 piliers :

- Garantir l'accès à des médicaments abordables et répondre aux besoins médicaux non satisfaits
- Soutenir la compétitivité, l'innovation et la durabilité
- Renforcer les mécanismes de préparation et de réaction aux crises
- Faire entendre la voix de l'UE dans le monde

2.2. L'Agence Européenne du Médicament (EMA)

2.2.1. Informations générales

a) Mise en place

L'harmonisation communautaire dans le domaine du médicament dans l'UE a mis plusieurs années à se développer jusqu'à son état actuel. Alors que la première directive pharmaceutique de l'UE (65/65/CE) du 26 janvier 1965 a été publiée en 1965, la mise en place d'approches efficaces de partage des processus et des structures réglementaires se fera avec le règlement 2309/93 du 22 juillet 1993 établissant les procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et vétérinaire et instituant l'Agence Européenne pour l'Évaluation des Médicaments ou EMEA, qui elle a été officiellement instaurée à Londres en 1995 (226).

Dans le but de renforcer considérablement son rôle scientifique et son champ d'activité, le règlement 726/2004 et la directive 2004/27/CE du 31 mars 2004 et la conduira à sa restructuration en agence indépendante décentralisée devenue l'Agence Européenne du Médicament ou EMA. Depuis 2019, son siège est situé à Amsterdam, au Pays-Bas.

b) Structure

L'EMA est légalement représentée par son **Directeur exécutif**. Celui-ci est responsable de gérer les sujets opérationnels et les aspects liés au personnel, ainsi que l'élaboration du programme de travail annuel (227).

Elle est dirigée par un **conseil d'administration** indépendant composé de 36 membres nommés pour agir dans l'intérêt public. Ils sont indépendants et ne représentent ni gouvernement ni organisation ou secteur. Le conseil d'administration a pour rôle d'établir le budget de l'EMA et d'approuver le programme de travail annuel. Il veille également à ce que l'EMA travaille efficacement et coopère avec succès avec les organisations partenaires dans l'UE et à l'extérieur de l'UE.

Le personnel de l'EMA a un effectif qui s'élève à 897 personnes (228). Il a la charge de gérer les activités opérationnelles au quotidien et d'assister le Directeur exécutif dans l'exercice de ses responsabilités y compris les aspects administratifs et procéduraux du droit de l'UE liés à l'évaluation et au contrôle de la sécurité des médicaments dans l'UE.

L'EMA compte **sept Comités scientifiques** en charge de l'évaluation des médicaments tout au long de leur cycle de vie :

- Le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP ou « *Committee for Medicinal Products for Human use* »).
- Le Comité d'Évaluation des Risques en Pharmacovigilance (PRAC ou « *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* »).
- Le Comité des Médicaments à Usage Vétérinaire (CVMP ou « *Committee for Medicinal Products for Veterinary use* »).
- Le Comité pour les Médicaments à base de Plantes (HMPC ou « *Committee for Herbal Medicinal Products* »).
- Le Comité pour les Médicaments Orphelins (COMP ou « *Committee for Orphan Medicinal Products* »), qui examine les demandes de désignation orpheline des médicaments sur la base de la définition de la maladie rare dans l'UE, c'est-à-dire qu'elle ne touche pas plus de 5 personnes sur 10 000).
- Le Comité des Médicaments Pédiatriques (PDCO ou « *Pediatric Committee* »), qui est en charge d'évaluer les Plans d'Investigation Pédiatrique (PIP).
- Le Comité pour les Thérapies Avancées (CAT ou « *Committee for Advanced Therapy* »), qui est en charge de supporter l'évaluation du CHMP pour les thérapies avancées.

De plus, elle dispose également de groupes de travail et groupes associés à la disposition des comités scientifiques qui peuvent les consulter sur des questions scientifiques relatives à leur domaine de compétence particulier :

- Le Groupe de Coordination pour la Reconnaissance Mutuelle et les Procédures Décentralisées – Humaines (CMDh ou « *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human* »), qui est composé d'un représentant par État membre, et dont le rôle est d'examiner les questions relatives à l'AMM de médicaments dans deux ou plusieurs États membres selon la MRP et la DCP, ainsi que les questions concernant leurs variations.
- Le Groupe de Coordination pour la Reconnaissance Mutuelle et les Procédures Décentralisées des médicaments vétérinaire (CMDv ou « *Coordination group for mutual recognition and decentralised procedures for veterinary medicinal products* »).

Ces divisions sont supportées par quatre groupes de travail essentiels qui rassemblent l'expertise pour conduire des changements dans des domaines prioritaires :

- Groupe de travail sur la transformation numérique de l'entreprise
- Groupe de travail sur l'analyse des données et les méthodes
- Groupe de travail sur la science réglementaire et l'innovation

Ces groupes de travail ainsi que les comités sont composés d'experts européens mis à disposition par les autorités nationales compétentes des États membres, et qui travaillent en étroite collaboration avec l'EMA au sein du

« *European medicines regulatory network* ». Elle communique également avec les institutions européennes telles que la Commission Européenne et le Parlement Européen.

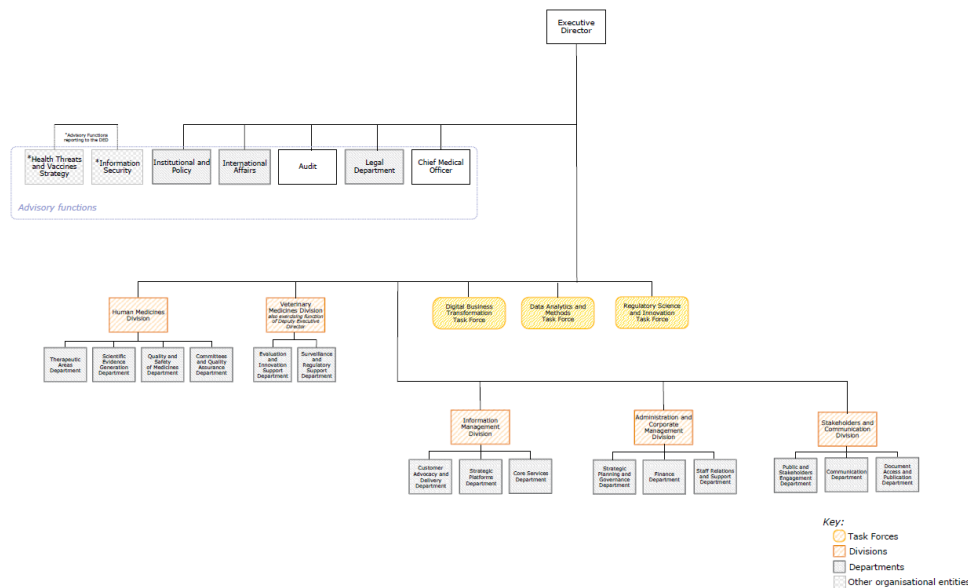


Figure 40. Organigramme de l'EMA (227)

c) Vision, mission et objectifs

L'EMA a pour vision de protéger promouvoir et la santé humaine et animale en évaluant et en contrôlant les médicaments au sein de l'UE et de l'Espace économique européen (EEE) (228).

Elle a pour mission principale d'autoriser et de contrôler les médicaments dans l'UE. Elle est notamment responsable de l'évaluation des demandes d'AMM soumises par les entreprises pharmaceutiques lors de la procédure centralisée. Elle ne délivre pas d'AMM, mais émet un avis scientifique, qui permettra à la Commission européenne de décider de délivrer l'AMM, permettant ainsi de commercialiser le médicament dans l'ensemble de l'UE et de l'EEE.

Ses principales activités consistent donc à :

- Faciliter le développement et l'accès aux médicaments par des mesures incitatives ainsi que par ses orientations et avis scientifiques, notamment pour les médicaments pédiatriques et les maladies orphelines
- Évaluer scientifiquement les demandes d'AMM selon des normes scientifiques rigoureuses et en fournissant des informations indépendantes et scientifiques sur les médicaments
- Contrôler la sécurité des médicaments tout au long de leur cycle de vie en coordonnant les activités de pharmacovigilance
- Fournir des informations aux patients et aux professionnels de la santé
- Coordonner les inspections demandées par les comités dans le cadre de l'évaluation des demandes d'AMM.

Le succès de l'EMA repose également sur la coopération au sein du « *European medicines regulatory network* » qui encourage l'échange de connaissances, d'idées et de meilleures pratiques afin de garantir les normes les plus élevées en matière de réglementation des médicaments.

Elle travaille pour le bénéfice des patients, des professionnels de santé, du monde universitaire, des responsables chargés des politiques de santé, des sociétés pharmaceutiques et des fabricants de médicaments.

De même, le renforcement de la législation européenne est axé sur les améliorations suivantes :

- La création d'obligations nouvelles en matière de transparence et la mise en œuvre de la notion de « valeur thérapeutique ajoutée »
- L'indépendance des agences communautaires et la déclaration des conflits d'intérêts.

2.2.2. Les procédures européennes d'enregistrement des médicaments

Il existe aujourd'hui 4 procédures permettant d'obtenir une AMM dans les pays de l'UE (206). Ces procédures sont clairement décrites dans des guidelines, et les calendriers associés sont explicites.

- La **Procédure Nationale** « NP » : cette procédure permet de soumettre et d'obtenir l'AMM dans un seul État membre. Elle concerne principalement les médicaments ayant obtenu une AMM avant la mise en place des procédures de l'EMA ou les médicaments non éligibles. Elle est de moins en moins utilisée par les entreprises pharmaceutiques.
- La **Procédure Décentralisée** « DPC » : elle permet de soumettre un dossier de demande d'AMM identique dans plusieurs États Membres pour un médicament qui n'a pas encore d'AMM en UE. Le demandeur choisit un État Membre de Référence (RMS – « *Reference Member State* ») qui transmet son rapport d'évaluation du dossier soumis aux États Membres Concernés (CMS – « *Concerned Member State* ») pour évaluer la demande d'AMM. Cette procédure se base sur le principe de reconnaissance par les autorités nationales des CMS de l'évaluation faite par l'autorité nationale du RMS. Elle est intéressante lorsque l'on souhaite obtenir une AMM dans plus d'un pays de l'UE et que ce dernier n'est pas obligatoirement éligible à la procédure centralisée. Cette procédure est en général plus rapide que la centralisée. L'AMM obtenue est une AMM nationale.
- La **Procédure de Reconnaissance Mutuelle** « MRP » : cette procédure est également basée sur la reconnaissance mutuelle par les CMS de l'AMM déjà octroyée par un RMS, permettant au demandeur de solliciter une AMM dans deux ou plusieurs États Membres de l'UE pour un médicament ayant déjà une AMM dans un État Membre. Le demandeur soumet un dossier identique dans tous les CMS et leur évaluation se fait sur la base d'un rapport d'évaluation du dossier transmis par le RMS. L'AMM qui est obtenue est une AMM nationale.

Il convient de noter que dans le cadre d'une MRP ou DCP, le CMDh joue un rôle clé dans l'harmonisation des pratiques. Ainsi, en cas de désaccord entre les États membres lors de l'évaluation du dossier d'AMM en raison

d'un risque potentiel grave pour la santé publique, il va être en charge d'examiner la question et de s'efforcer à parvenir à un accord sous 60 jours. Dans le cas contraire, c'est au RMS de porter le cas à l'attention du CHMP en vue d'obtenir un arbitrage. De plus, il promeut l'harmonisation des AMM dans l'ensemble de l'UE en identifiant une liste de médicaments devant établir des informations produites harmonisées.

- La **Procédure Centralisée** « CP » : cette procédure est gérée par le CHMP au sein même de l'EMA. Elle repose sur l'évaluation d'un dossier unique, soumis à l'émission d'un avis par le CHMP qui sera exécuté par la Commission Européenne dans le cas de la délivrance de l'AMM centrale. Elle s'applique principalement pour les médicaments innovants dérivés des biotechnologies, les nouvelles substances actives de certaines classes thérapeutiques et les médicaments orphelins pour lesquelles elle est obligatoire. Elle permet donc la commercialisation d'un médicament dans tous les États membres. Ainsi, son objectif est de pouvoir donner accès à tous les citoyens de l'UE aux médicaments innovants, aux vaccins, etc., notamment dans le cas de certains pays, qui, au vu de la petite taille de leur marché, ne verraient pas l'enregistrement de certains médicaments, ou du moins pas aussi rapidement. La durée du calendrier d'évaluation est ainsi de 210 jours avec deux « *clock-stop* » au jour 120 (3 mois) et au jour 180 (1 mois) qui peuvent être doublés sur demande.

A côté de la procédure centralisée d'obtention d'une AMM dite standard, il existe au sein de l'EMA des procédures spécifiques d'obtention d'AMM. Celles-ci s'appliquent sous certaines conditions prédéfinies selon le médicament, les données présentes dans le dossier d'AMM au moment de la soumission et la stratégie réglementaire. Elles concernent la procédure centralisée

- L'évaluation accélérée, ou « *Accelerated assessment* » (229) : Elle s'applique pour les médicaments d'intérêt public majeur en termes d'innovation thérapeutique, c'est-à-dire pour les produits répondant à un besoin médical non satisfait. Elle permet de réduire la durée d'évaluation de 210 jours à 150 jours, avec 1 mois de « *clock-stop* » au jour 90. Le demandeur doit pour cela déposer une demande à travers une procédure spécifique 2 à 3 mois avant la soumission auprès de l'EMA. Cependant, le CHMP peut décider de revenir à la procédure normale à tout moment.
- L'approbation conditionnelle de l'AMM, ou « *Conditional approval* » (230) : Elle s'applique pour les maladies gravement invalidantes ou mortelles, pour un besoin critique d'accès rapide à un médicament à utiliser en situation d'urgence de santé publique, ainsi que pour les médicaments orphelins. L'approbation se base sur un dossier contenant des données pharmaceutiques et non cliniques moins complètes mais avec une balance bénéfice/risque présumée positive et une probabilité de fournir un dossier avec des données complètes après approbation. Il faut que le bénéfice de la disponibilité immédiate du médicament pour les patients soit supérieur au risque inhérent au fait que des données supplémentaires sont encore nécessaires. L'AMM est valable un an et renouvelable annuellement. Elle est convertie en AMM standard une fois que toutes les données nécessaires à la confirmation du rapport

bénéfice/risque positif ont été fournies. Elle peut être demandée à l'initiative du demandeur ou du CHMP. De même, elle peut être combinée avec la procédure d'évaluation accélérée.

- L'AMM sous circonstances exceptionnelles, ou « *Exceptional circumstances* » (231) : Elle est applicable lorsque le demandeur n'est pas en mesure de fournir des données complètes en raison de la rareté de l'indication, de l'état actuel des connaissances scientifiques ou des problèmes d'éthique médicale. Elle fait alors l'objet d'une évaluation annuelle du profil bénéfice/risque. L'AMM est valide pour 5 ans renouvelables, mais elle restera une AMM de circonstances exceptionnelles (pas de possibilité de devenir une AMM standard). Elle peut être demandée à l'initiative du demandeur ou du CHMP. De même, elle peut être combinée avec la procédure d'évaluation accélérée.
- L'Article 58 (232) est applicable pour les médicaments destinés exclusivement aux marchés en dehors de l'UE utilisés pour prévenir ou traiter une maladie d'intérêt public majeur (ex : vaccins dans le cadre du programme d'accès élargi de l'OMS à la vaccination, VIH, paludisme, tuberculose, etc...). L'AMM est accordée en collaboration avec l'OMS. La procédure et les frais d'enregistrement sont identiques à ceux de la procédure centralisée standard. Cependant, il n'y a pas de décision ni d'AMM délivrée, seul un avis scientifique est donné. Elle permet à l'EMA de pouvoir délivrer un CPP pour les pays ayant ce requis. Cela permet de capitaliser sur l'expertise des évaluateurs de l'EMA et de permettre l'accès à des vaccins aux pays n'ayant pas les ressources et les expertises disponibles pour mener une évaluation. Elle a été mise en place dans le cadre de l'objectif de l'EMA de protection et de promotion de la santé humaine par l'évaluation et le contrôle des médicaments.

En parallèle des procédures spécifiques d'obtention d'AMM, il existe des programmes spécifiques pour certains médicaments permettant un accès plus rapide au marché ainsi que de soutenir l'innovation par une collaboration étroite avec l'EMA à un stade précoce du développement pour optimiser la génération de données robustes sur leurs risques et bénéfices :

- Le programme d'accès aux médicaments prioritaires « PRIME » (« *PRIority MEDicines* ») (233) s'applique pour les médicaments présentant un intérêt majeur pour la santé publique en termes d'innovation thérapeutique, c'est-à-dire répondant à un besoin médical non satisfait. Le but est d'accélérer l'accès des patients à ces médicaments le plus tôt possible. Ce dispositif permet la désignation anticipée d'un rapporteur pour favoriser le dialogue précoce avec l'EMA, l'affectation d'un point de contact EMA dédié, des conseils scientifiques réguliers (en combinaison avec les organismes d'Évaluation de la Technologie de la Santé), des conseils du rapporteur sur la meilleure stratégie réglementaire, et de confirmer la possibilité d'une évaluation accélérée lors d'une demande d'AMM.
- Adaptative Pathway (234)
 - o Elle est applicable pour les médicaments susceptibles de traiter des affections graves pour lesquelles il existe un besoin médical non satisfait pour lesquelles il est difficile de collecter des

données par les voies traditionnelles et où de vastes essais cliniques exposeraient inutilement des patients qui ne sont pas susceptibles de bénéficier du médicament

- Elle suit trois principes :
 - 1) développement itératif : l'approbation par étapes, en commençant par une population de patients restreinte puis l'étendant à des populations de patients plus larges. Cela permet de confirmer le rapport bénéfice/risque d'un produit à la suite d'une approbation conditionnelle basée sur des données précoces (utilisant des paramètres de substitution) considérées comme prédictives de résultats cliniques importants ;
 - 2) recueillir des preuves par le biais d'une utilisation réelle pour compléter les données des essais cliniques ;
 - 3) implication précoce des patients et des organismes d'évaluation des technologies de la santé dans les discussions sur le développement d'un médicament.
- La désignation orpheline, ou « Orphan Drug Designation » dite « ODD » : avant la demande d'AMM
 - Les médicaments désignés peuvent, à condition de remplir certaines conditions, prétendre à des mesures incitatives pour soutenir les activités de recherche et développement, d'enregistrement et de commercialisation, telles que des réunions de pré-soumission, une revue prioritaire, une assistance protocolaire à tarif réduit, une exclusivité commerciale, ou encore une réduction des frais de procédure. Cette guideline définit l'indication orpheline sur la base de critère de prévalence (< 5 /10 000) ou de manque de viabilité financière.
- L'AMM pour usage pédiatrique, ou « Paediatric Use Marketing Authorization » dite « PUMA » :
 - C'est une AMM couvrant une indication ou une formulation développée exclusivement à usage pédiatrique. Son élaboration suit un PIP et est à convenir avec le PDCO. Des mesures incitatives sont mises en place pour soutenir le choix de cette voie, notamment une protection des données et une exclusivité commerciale, ainsi qu'une exonération partielle des frais de procédure.

Le choix de la procédure dépend du type de produit, de la durée d'évaluation, de la stratégie réglementaire et marketing de l'entreprise pharmaceutique, ainsi que du statut d'enregistrement du produit dans les pays de l'UE.

2.2.3. La procédure centralisée européenne

a) Objectif

L'EMA est responsable de l'évaluation scientifique des demandes d'AMM centralisées sur le marché de l'UE. Cette procédure permet aux entreprises pharmaceutiques de déposer une seule demande d'AMM auprès de l'EMA et d'avoir une seule évaluation menée par des experts hautement qualifiés (235). Le but est de commercialiser le médicament dans l'ensemble de l'EEE sur la base d'une seule AMM communautaire valide dans les 27 États Membres, la Norvège, l'Islande et le Liechtenstein, avec une protection des données harmonisée, ainsi qu'un Résumé des Caractéristiques Produit (RCP) et une notice patient uniques.

b) Comités scientifiques

Pour les médicaments éligibles à la procédure, l'entreprise pharmaceutique va soumettre la demande d'AMM auprès de l'EMA, qui sera ensuite évaluée par le PRAC et le CHMP. C'est ce dernier qui fournira ses recommandations à la Commission Européenne qui va accorder l'AMM.

Le CHMP

Le CHMP est composé pour chacun des 27 États membres de l'UE ainsi que la Norvège et l'Islande d'un membre et d'un suppléant par État et qui sont nommés pour 3 ans. Il est dirigé par un président et un vice-président (236).

Il se réunit mensuellement durant 4 jours selon un planning défini à l'avance et qui conditionne les dates de soumission pour les demandeurs d'AMM.

Il joue un rôle essentiel dans l'obtention de l'AMM dans l'UE. En effet, dans la procédure centralisée, le CHMP est chargé de :

- Effectuer l'évaluation initiale des demandes d'AMM à l'échelle de l'UE.
- Préparer un avis sur l'octroi d'une AMM au titre de la procédure centralisée en tenant compte des recommandations du PRAC. Cet avis sera suivi par la Commission Européenne.
- Évaluer toutes les activités de post-commercialisation et de maintenance des AMM

Le CHMP évalue également les médicaments autorisés au niveau national qui sont référés à l'EMA pour une position harmonisée dans toute l'UE. Il a donc un rôle dans la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée. Il est chargé de :

- Arbitrer en cas de désaccord entre États membres (procédure d'arbitrage)
- Agir dans certains cas de saisine (« procédure de saisine communautaire »).

En outre, le CHMP et ses groupes de travail contribuent au développement des médicaments et de la réglementation des médicaments. Ses rôles supplémentaires sont donc de :

- Proposer des conseils scientifiques aux industries pharmaceutiques
- Préparer des directives scientifiques et des guidelines réglementaires pour supporter les demandes d'AMM
- Coopérer avec des partenaires internationaux sur l'harmonisation des exigences réglementaires pour les médicaments.

Le PRAC

Le PRAC est composé pour chacun des 27 États membres de l'UE ainsi que la Norvège et l'Islande d'un membre et d'un suppléant par État, ainsi que de représentants des patients et des professionnels de santé qui sont nommés pour 3 ans. Il est dirigé par un président et un vice-président.

Il se réunit mensuellement, et sa réunion a lieu 2 semaines avant la semaine de réunion du CHMP.

Il a un rôle clé dans les évaluations de pharmacovigilance, au même niveau que le CHMP (237) :

- Fournir l'évaluation scientifique en termes de pharmacovigilance et émettre des recommandations au CHMP
- Évaluer tous les aspects de la gestion des risques des médicaments et surveiller l'efficacité du système de gestion des risques, y compris la détection, l'évaluation, la minimisation des risques et la communication
- Détecter et analyser les signaux de risques d'effets indésirables
- Emettre des recommandations pour les *safety referral*, protocoles PASS, évaluation PBRER / PSUSA
- Fournir des conseils et évaluer les Plans de Gestion des Risques (PGR), les renouvellements, les variations de sécurité de type II, la réévaluation annuelle, les demandes et résultats d'inspection de pharmacovigilance, les audits de pharmacovigilance et les annonces de sécurité
- Publier la liste de médicaments nécessitant une surveillance supplémentaire
- Évaluer la balance bénéfice/risque post-AMM

Les recommandations du PRAC doivent être suivies par le CHMP.

c) **Eligibilité**

L'Article 3 du Règlement (CE) No 726/2004 définit le champ d'application et l'éligibilité des demandes d'évaluation dans le cadre de la procédure centralisée avec des médicaments pour lesquels elle est obligatoire et des médicaments pour lesquels elle est optionnelle (238).

Les médicaments pour lesquels la procédure centralisée est obligatoire sont :

- Les médicaments dérivés des biotechnologies telles que les technologies d'ADN recombinant, les expressions géniques contrôlées, les anticorps monoclonaux, les médicaments biosimilaires développés par des procédés biotechnologiques (médicaments de thérapie génique, médicaments de thérapie cellulaire somatique, produits d'ingénierie tissulaire).
- Les Nouvelles Substances Actives utilisées pour les classes thérapeutiques qui traitent les maladies suivantes : le virus ou le syndrome de l'immunodéficience humaine, le cancer, les maladies neurodégénératives, le diabète, les maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires, les maladies virales.
- Les Médicaments Orphelins.

Les médicaments pour lesquels la procédure centralisée est optionnelle sont :

- Les Nouvelles Substances Actives différentes des produits ayant déjà une AMM.
- Les innovations thérapeutiques significatives ou d'intérêt pour les patients au niveau communautaire.
- Les Indications pédiatriques pour des produits pharmaceutiques ayant déjà une AMM.

d) **Procédure centralisée d'enregistrement d'un médicament**

La procédure centralisée est décrite dans le site de l'EMA (238). C'est une évaluation de type 3 basée sur l'évaluation scientifique complète des données pré-cliniques, cliniques et de qualité du dossier d'AMM afin de

déterminer s'il répond aux exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité requises et s'il présente un rapport bénéfice/risque positif. Ce système interne d'évaluation collégiale par les pairs garantit l'exactitude et la validité des avis.

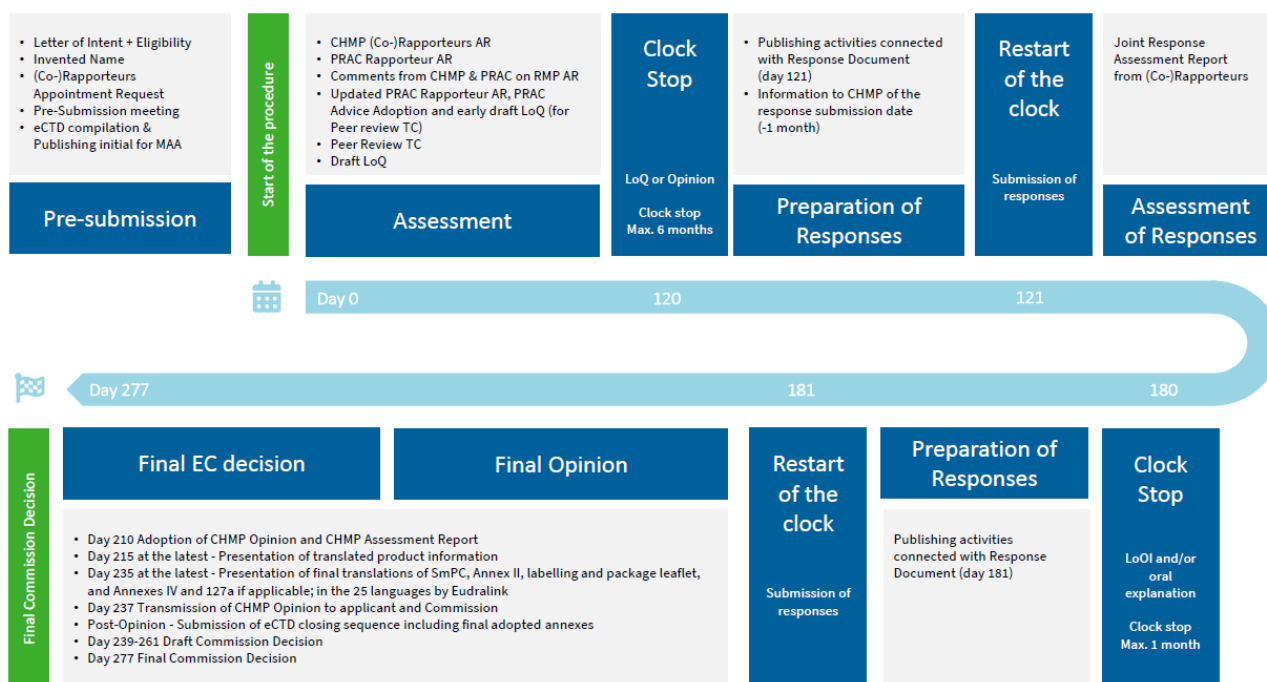


Figure 41. Principales étapes de la procédure centralisée de l'EMA avec les délais indicatifs associés (239)

Le dossier d'enregistrement en format eCTD est standardisé, avec un module 1 satisfaisant les requis du EU CTD (Annexe IV) et les modules 2 à 5 du CTD.

Le processus de demande d'AMM par la procédure centralisée est décrit dans les étapes ci-dessous (235) :

1. Les activités de pré-soumission

Elles sont réalisées par le demandeur d'AMM et permettent de s'aligner avec l'EMA avant la soumission du dossier complet afin de faciliter le processus. C'est au cours de cette étape que le demandeur dépose une demande de confirmation d'éligibilité à la CP, et que sont désignés l'EMA *Procedure Manager* (PM) et l'EMA *Product Lead* (EPL). Ils sont chargés respectivement de faire le lien entre l'EMA, les rapporteurs et le demandeur et de surveiller le processus d'évaluation. Le CHMP et le PRAC désignent chacun parmi leurs membres un rapporteur et un co-rapporteur chargés d'effectuer l'évaluation scientifique. Cette décision est basée sur la meilleure expertise scientifique disponible au niveau national.

De plus, le demandeur a la possibilité de demander une rencontre avec l'EMA au cours d'une réunion de pré-soumission qui permet de présenter le dossier à l'EMA et d'en discuter les spécificités d'un point de vue clinique, scientifique, technique, réglementaire ou encore administratif. Bien que non obligatoire, il est fortement recommandé car il permet de s'aligner avec les (co)rapporteurs sur la stratégie de soumission d'un point de vue réglementaire et d'accélérer le processus de validation.

2. L'étape de validation de la soumission

Le demandeur soumet un dossier de demande d'AMM en format eCTD via le portail de soumission de l'EMA « eSubmission ». La validation administrative et technique du dossier est réalisée par l'EMA dans les 13 jours ouvrables qui suivent la soumission du dossier. Elle se base sur la vérification avant le début de la procédure d'évaluation scientifique que le dossier est complet et qu'il est conforme aux requis réglementaires essentiels définis dans la législation et les guidelines applicables. Si des données supplémentaires sont requises, le demandeur doit les fournir dans un délai imparti.

Lorsque le dossier est conforme, le demandeur est notifié par l'EMA qui lui fournit la liste des membres du CHMP à qui le dossier doit être envoyé. Le calendrier de l'évaluation scientifique démarre alors, et l'EMA inclue le produit dans la liste des nouvelles demandes d'AMM publiée mensuellement sur son site. Les frais de soumission et d'évaluation d'un dossier complet en CP s'élèvent à 313 200 euros.

3. L'étape d'évaluation du dossier

L'évaluation du dossier d'AMM se fait séparément par le rapporteur et le co-rapporteur. Au cours de la procédure, les (co-)rapporteurs sont soutenus par une équipe d'évaluateurs internes multinationaux. Ils auront la charge de préparer le rapport d'évaluation et de consolider les commentaires des autres membres du CHMP, d'interagir avec le demandeur, de clarifier les listes de questions et de discuter de la réponse du demandeur.

Le délai ciblé pour l'achèvement du processus d'évaluation centralisée est de 210 jours, qui comportent deux « clock-stop » au jour 120 (3 mois) et au jour 180 (1 mois) qui peuvent être doublés sur demande.

Le CHMP évalue les demandes d'AMM soumises, avec la contribution du PRAC sur les aspects du PGR et du CAT pour les médicaments de thérapie avancée. Les comités sont composés de membres de chacun des États membres de l'UE et d'Islande et de Norvège, ainsi que de membres cooptés qui apportent une expertise supplémentaire dans des domaines scientifiques particuliers. Ainsi, les membres du CHMP tiennent un « *peer review meeting* » au cours duquel l'évaluation scientifique des rapporteurs et co-rapporteurs est examinée, et les conclusions scientifiques sont validées. Au jour 120, le CHMP émet son rapport d'évaluation scientifique accompagné d'une liste de questions consolidées tenant compte des commentaires des membres lors du « *peer review meeting* », et qui sont envoyés au demandeur. Ce dernier a également la possibilité de demander une réunion de clarification avec les rapporteurs et co-rapporteurs.

À l'issue de cette phase, le demandeur soumet ses réponses aux questions, sur la base desquelles les rapporteurs et co-rapporteurs du CHMP et du PRAC envoient leur rapport d'évaluation mis à jour à tous les membres du CHMP et du PRAC. Durant l'évaluation, ceux-ci peuvent faire appel à des experts externes, des professionnels de la santé ou des patients. Les patients partagent leur expérience de la maladie, leurs besoins, les risques considérés comme étant acceptables au regard des bénéfices attendus. Les professionnels de la santé peuvent donner leur avis sur la faisabilité des mesures de minimisation des risques proposés par rapport à leur pratique clinique. Suite aux commentaires du CHMP, une liste de questions en suspens peut alors être identifiée et est envoyée au

demandeur au jour 180. Les réponses aux questions sont ensuite évaluées par les (co)-rapporteurs. Ils mettent à jour le rapport d'évaluation qui est discuté par les membres du CHMP et du PRAC lors de la réunion du CHMP.

Si la tendance est positive, le demandeur doit alors fournir les versions finales du PGR, du RCP en anglais, ainsi que la notice et les étiquettes. En cas de tendance négative, le demandeur a la possibilité de retirer la demande d'AMM avant l'émission de l'opinion du CHMP, bien que toute demande de retrait d'AMM à ce stade soit rendue publique sur le site de l'EMA.

4. L'étape d'approbation du dossier

L'EMA ne délivre pas d'AMM. Elle transmet l'opinion du CHMP à la Commission européenne qui a la compétence pour délivrer une AMM. Cette étape d'approbation durera 67 jours.

Au jour 210, le CHMP émet un avis scientifique par vote formel indiquant si le médicament peut être autorisé ou non. Si le consensus n'est pas atteint, la décision est prise à la majorité absolue. L'Islande et la Norvège ne votent pas, mais leur position est enregistrée dans l'avis. Dans le cas de positions divergentes, les motifs des avis divergents sont indiqués dans le rapport d'évaluation final, ou l'European Public Assessment Report (EPAR). Parfois, des Mesures Post-Autorisation « PAMs » telles que la soumission de données supplémentaires de qualité, efficacité ou sécurité peuvent être convenues avec le demandeur à une échéance définie. Elles sont alors enregistrées dans la base de données de l'EMA « *SIAMED* ».

L'avis du CHMP est transmis au demandeur et au comité permanent de la Commission Européenne, composé d'un représentant par État membre, qui aura jusqu'au jour 277 pour émettre sa décision d'AMM. En effet, le rôle de la Commission Européenne est de transformer l'avis de l'EMA en une décision contraignante pour tous les États membres dans un délai de 67 jours (240). Suite à son adoption, celle-ci est publiée sur Registre communautaire des médicaments à usage humain de la Commission Européenne et par l'EMA qui va alors rendre publique sur son site l'EPAR final, ainsi que les rapports des études cliniques (241). L'AMM est alors valide pour une durée de 5 ans dans tous les États membres de l'UE ainsi que dans les pays de l'EEE, l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège, sous réserve que la commercialisation du produit ne soit pas suspendue pendant plus de 3 ans. Elle pourra ensuite être renouvelée pour une validité illimitée.

En cas d'opinion négative du CHMP, le demandeur a la possibilité de faire appel de la décision en notifiant son intention dans les 15 jours suivant la réception de l'avis du CHMP et en soumettant les motifs d'appel dans les 60 jours. Un nouveau couple de rapporteur et co-rapporteur est alors nommé dans les 60 jours suivant la réception des motifs d'appel afin de ré-évaluer le dossier d'AMM et de le soumettre une seconde fois à l'avis du CHMP. Cet avis final sera transmis à la Commission Européenne dans les 15 jours. Toutefois, la décision et les motifs d'appels sont rendus publics par l'EMA.

e) Tarification et remboursement

Une fois que l'AMM à l'échelle de l'UE est obtenue pour un médicament, l'entreprise pharmaceutique peut le commercialiser dans certains ou dans tous les pays de l'UE. Cette étape de commercialisation arrive après les décisions concernant la tarification et le remboursement qui sont prises au niveau national et régional en fonction du système de santé propre à chaque État membre.

L'EMA collabore néanmoins avec les organismes nationaux d'Évaluation des Technologies de la Santé, ou « *Health Technology Assessment* » (HTA) responsables de la fixation des prix et du remboursement. Ces derniers se basent sur des critères de Service Médical Rendu (SMR) et d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) lors des négociations avec les entreprises pharmaceutiques :

- La sévérité de la maladie et son impact sur la morbidité et la mortalité
- La valeur thérapeutique ajoutée du produit en termes d'efficacité et de sécurité
- La stratégie thérapeutique par rapport aux alternatives thérapeutiques existantes
- Les études pharma économiques
- L'impact sur la santé publique

Ainsi, au contraire de l'enregistrement des médicaments, et en dehors des initiatives d'harmonisation des standards pour les HTA, les modalités de fixation des prix et de remboursement ne répondent pas à des standards harmonisés entre les pays.

2.2.4. Stratégie de l'EMA

Depuis sa création, l'EMA a adopté une politique visant à renforcer la confiance des patients, des professionnels de santé et des industries pharmaceutiques. La mise en œuvre de cette stratégie s'est réalisée en mettant en place plusieurs mesures garantissant son indépendance, son ouverture, sa transparence et son respect des normes les plus strictes dans ses recommandations scientifiques :

- La transparence sur son fonctionnement et ses conclusions scientifiques qui a pour but d'accroître l'information du public, de faciliter la réanalyse indépendante des données, de favoriser l'innovation et de éviter la duplication des essais cliniques. L'EMA offre en effet un haut niveau de transparence sur l'évaluation de ses médicaments en publiant les ordres du jour et les procès-verbaux des réunions, les EPAR décrivant la manière dont le médicament a été évalué et les résultats des études cliniques soumises par les demandeurs dans les dossiers d'AMM (242).
- L'indépendance des experts qui est garantie par un niveau élevé de transparence. Ils sont soumis à une déclaration d'intérêts, et des restrictions sont appliquées si ces derniers présentent des conflits d'intérêts susceptibles d'avoir une incidence sur leur impartialité (243).
- Le financement (244) du budget de l'EMA provient en très grande partie des redevances de l'industrie pharmaceutique par le biais des frais de traitement des demandes liés aux AMM. Ces frais sont élevés et permettent aux industriels de participer aux coûts inhérents à la réglementation pharmaceutique puisqu'ils généreront des revenus lors de la vente de leur médicament sur le marché.

De plus, l'EMA collabore étroitement avec les autorités nationales compétentes au sein d'un réseau européen de réglementation des médicaments unique au monde. Des milliers d'experts européens issus de ces autorités

nationales participent aux comités scientifiques et aux groupes de travail de l'EMA. Ce réseau garanti la sûreté, l'efficacité et la qualité des médicaments de l'UE et possède de nombreux avantages :

- Il permet aux États membres de réglementer les médicaments de façon efficace et efficiente en regroupant leurs ressources et en coordonnant leurs travaux.
- Il établit un cadre de certitudes pour les patients, les professionnels de santé, l'industrie pharmaceutique et les gouvernements, en garantissant la mise en œuvre de normes cohérentes et l'utilisation de la meilleure expertise disponible.
- Il réduit la charge administrative grâce à la procédure centralisée, ce qui permet d'accélérer l'accès aux patients à des médicaments innovants.
- Il facilite l'échange d'informations sur des sujets importants, telle que la sécurité des médicaments.
- Il permet le rassemblement et la mise en commun des meilleures compétences scientifiques de l'UE grâce à la diversité des experts à des fins de réglementation pharmaceutique. Cela permet l'échange d'idées, de connaissances et de meilleures pratiques afin d'établir des normes optimales.

L'EMA, par le biais de la Commission Européenne, est un membre régulateur fondateur de l'ICH. Elle communique avec d'autres autorités de santé sur la scène internationale telle que la US FDA avec qui elle a des accords de reconnaissance mutuelle (245).

2.3. Comparaison entre la procédure centralisée de l'EMA et la procédure centralisée du GHC

2.3.1. Structure du GHC et de l'EMA

La structure et l'organisation de l'EMA et du GCC-DR sont différentes. Ces différences s'expliquent par les choix politiques pris par les gouvernements européens et du GCC respectifs. Alors que les États membres de l'UE ont fait le choix de déléguer certaines de leurs compétences relatives à l'octroi d'AMM par le biais d'une réglementation pharmaceutique communautaire harmonisée entre les pays, les États membres du GCC ont plus de craintes et de réserves relatives à leur perte de souveraineté.

C'est la raison pour laquelle l'EMA, agence décentralisée de l'UE, est considérée comme une autorité réglementaire indépendante à part entière ayant un budget élevé en très grande partie financé par les redevances de l'industrie pharmaceutiques. Ces ressources financières importantes lui permettent de disposer des ressources humaines qualifiées pour supporter ses activités et d'avoir accès à des experts scientifiques hautement qualifiés pour évaluer les dossiers d'AMM.

Le GHC est quant à lui une structure intergouvernementale avec à sa tête le Conseil des Ministres de la santé des pays GCC. Il est donc financé par les gouvernements des États membres eux-mêmes et n'est pas considéré comme une autorité réglementaire à part entière. Ses membres sont formés par leur pays de provenance dont l'expertise, les moyens et les structures diffèrent d'un État à un autre.

2.3.2. Procédures d'enregistrement de l'EMA et du GHC

Alors que l'EMA dispose en plus de la procédure centralisée d'une procédure d'enregistrement décentralisée et d'une procédure de reconnaissance mutuelle, le GHC ne dispose que de la procédure centralisée. Ces différentes procédures permettent aux autorités de simplifier le processus global d'approbation en se basant sur les AMM approuvées par un pays membre pour obtenir l'AMM dans un autre État membre, permettant ainsi de sauvegarder les ressources, de raccourcir les délais et d'éviter la duplication du travail d'évaluation. Pour les industriels cela permet de définir la meilleure stratégie d'enregistrement pour leur produit lorsqu'il ne répond pas aux critères d'éligibilité pour la procédure centralisée.

A l'inverse, le GHC ne dispose pas de procédure de reconnaissance mutuelle bien que l'implémentation de la stratégie de confiance ces dernières années permette de simplifier et de raccourcir significativement les procédures d'enregistrement. Les industriels qui souhaiteraient enregistrer leur produit dans les pays du GCC sans passer par la procédure centralisée doivent donc déposer un dossier d'AMM pour la procédure nationale auprès de chacun des États membres, ce qui représente une charge importante, entraînant donc un risque de restreindre l'accès au marché à certains pays uniquement.

Alors que la procédure centralisée dans les pays GCC est facultative et n'est que de l'initiative que de l'entreprise pharmaceutique, elle est en Europe réservée à certaines catégories de produits pharmaceutiques et est obligatoire pour les médicaments innovants. Ainsi, l'accès sur le marché des traitements innovants est garanti à toute la population européenne au même moment, alors que pour la population des pays GCC elle relève des stratégies de commercialisation des industries pharmaceutiques.

De plus, contrairement à la procédure centralisée du GHC, il existe une phase de pré-soumission pour la procédure centralisée de l'EMA qui permet à l'industriel d'échanger avec l'agence pour s'aligner sur la stratégie réglementaire et les requis en vue d'accélérer l'étape de validation et d'optimiser le processus global. De même, le calendrier d'évaluation par l'EMA est clairement défini sur 210 jours et inclus deux « *clock-stop* » afin que l'industriel adresse les réponses aux questions dans sous un délai limité. Le calendrier de la procédure centralisée européenne est donc transparent et le temps d'évaluation limité et prévisible, contrairement à celle du GHC.

A l'issue de l'évaluation du dossier d'AMM, l'émission d'un avis positif à l'octroi de l'AMM est émise par les comités d'enregistrement pour les deux procédures centralisées à la suite d'un vote ou d'un consensus. La différence majeure est qu'au niveau du GHC la décision d'octroi de l'AMM centralisée est prise par le GCC-DR alors que concernant l'EMA, c'est la Commission Européenne qui prend la décision d'octroyer une AMM valide dans tous les États membres sur la base de l'avis scientifique du CHMP.

Enfin, si les deux procédures d'enregistrement centralisées sont suivies d'une étape de fixation du prix nationale, la procédure centralisée du GHC inclut une étape de standardisation du prix CAF et est suivie d'une phase d'enregistrement nationale dans chaque État membre. Cette 2^{ème} phase d'enregistrement nationale participe à l'augmentation globale du délai d'enregistrement et complexifie la procédure.

Globalement, la procédure centralisée du GHC est non contraignante pour les États membres du GCC dont les réglementations locales dominant. Cette procédure n'est pas similaire à celle de l'EMA, dont l'évaluation est menée par une agence centrale qui émet une opinion, suivie d'une décision applicable en l'état dans tous les pays membres. Il s'agit plutôt d'une évaluation centralisée nécessitant une étape nationale, à l'instar d'une MRP où le RMS serait le GCC-DR et les CMS seraient les États Membres du GCC. Pour faire un parallèle avec les procédures européennes, on peut l'assimiler à une procédure à mi-chemin entre une CP et une MRP, avec l'agence centrale qui une fois son opinion émise, telle un RMS laisserait le choix aux CMS et à l'industriel les modalités de son implémentation ou de sa non implémentation. De ce fait, et du fait du nombre limité de commissions, en fait une procédure dont les industriels se détournent au profit des procédures purement nationales.

2.3.3. Structure des comités d'enregistrement centralisé de l'EMA et du GHC

Lors de la procédure d'enregistrement centralisée européenne, deux États membres sont désignés comme rapporteurs et co-rapporteurs afin de constituer chacun leur rapport d'évaluation qui seront revus par les membres du CHMP lors des réunions mensuelles en examen par les pairs. Le GCC-DR quant à lui va également nommer 2 États membres comme rapporteurs, mais les 7 États membres ont la possibilité d'examiner le dossier en parallèle. Ces rapporteurs sont nommés à tour de rôle par ordre alphabétique et non pour leur expertise, or les autorités nationales sont inégales en termes d'expertise et de ressources, ce qui rallonge d'autant les délais d'évaluation des dossiers.

Le comité d'enregistrement du GCC-DR est composé de 14 membres issus des agences nationales des États membres et se réunit sur une base mensuelle. Cependant, il ne dispose que des ressources internes aux États membres afin d'examiner le dossier d'AMM. Le CHMP lui est composé de 29 membres et 29 suppléants des États membres, mais ces derniers sont supportés dans leur évaluation par les autres comités scientifiques de l'EMA, également par les patients et les professionnels de santé, ce qui facilite l'échange d'informations et renforce la qualité de l'évaluation et de la prise de décision.

Enfin, les frais d'enregistrement centralisé sont significativement différents entre les 2 procédures centralisées. Au niveau du GHC, ils s'élèvent à 47 500€ pour l'enregistrement du site et du produit, alors que les frais de l'EMA sont à partir de 313 200€. Ceux-ci constituent la majeure partie de son budget et lui permettent de soutenir sa politique de réglementation pharmaceutique indépendante, autonome, transparente et avec une forte expertise reconnue internationalement.

2.3.4. Prérequis à la soumission du dossier d'enregistrement

Dans les pays du GCC, et sauf dérogation, le produit pharmaceutique doit avoir été enregistré et commercialisé dans le pays d'origine depuis au moins un an avant la soumission du dossier. L'EMA quant à elle étant beaucoup plus mature n'a pas besoin d'un pays de référence. Cela peut retarder l'accès rapide des médicaments innovants au marché des pays du GCC du fait des besoins en CPP.

De plus, au niveau du GCC-DR, la soumission du dossier d'enregistrement du produit pharmaceutique doit s'accompagner du dossier d'enregistrement du produit. L'enregistrement centralisé des sites de fabrication

préalable à l'évaluation du dossier d'enregistrement centralisé du produit est en effet obligatoire pour la recevabilité du dossier d'AMM. Une inspection de ces sites est alors réalisée par une équipe d'inspecteurs du GHC constituée de 3 membres de 3 États membres différents, afin de s'assurer de la conformité aux GMP, bien que des dérogations à l'inspection puissent exister. L'EMA dispose pour sa part d'accords de reconnaissance mutuelle avec d'autres autorités internationales (Australie, Canada, Israël, Japon, Nouvelle-Zélande, Suisse, USA) concernant l'évaluation de la conformité des produits pharmaceutiques y compris aux GMPs (245). Ces accords permettent de faciliter l'accès au marché et l'harmonisation internationale des normes, donc d'éviter une duplication des inspections et par conséquent d'économiser des efforts, des coûts et de réduire les délais d'enregistrement dans l'UE.

En parallèle, il existe avec la procédure centralisée de l'EMA plusieurs voies réglementaires et désignations telles que l'évaluation accélérée, l'AMM conditionnelle, l'AMM sous condition, ODD, PRIME, etc.) permettant, sous certaines conditions, un accès plus rapide au marché pour les médicaments innovants avec un besoin médical insatisfait. L'EMA soutient ainsi l'innovation par une collaboration étroite avec l'industriel. Au niveau du GHC, il n'existe pas de procédure clairement définie pour ces voies réglementaires, mais une piste de revue prioritaire est prévue pour les vaccins et les thérapies anti-cancéreuse.

2.3.5. Requis du dossier d'AMM et analyses de contrôle qualité

Concernant les requis réglementaires d'enregistrement, l'EMA dispose d'un haut niveau de standardisation et d'harmonisation dans le contenu du dossier d'AMM qui est supporté par des procédures et des guidelines claires sur le site de l'EMA. La procédure centralisée du GHC manque encore de standardisation et de guidelines.

Les dossiers d'AMM soumis à l'EMA ou au GCC-DR sont en format eCTD et leur soumission se fait via un portail électronique. Alors que le dossier de l'EMA est exclusivement sous format électronique, le GCC-DR exige la soumission de certains documents originaux en format papier du module 1.

Bien que ces deux structures suivent les directives de l'ICH pour l'implémentation du dossier en format CTD, le module 1 intègre des spécificités propres à chaque région. Ainsi, le module 1 spécifique du GCC (Annexe I) est différent de celui de l'EMA (Annexe IV) puisqu'il demande de fournir des échantillons, un CPP légalisé, les certificats d'analyse des substances actives, produit fini et excipients, des déclarations d'absence de porc de d'alcool, des certifications GMP légalisées, le certificat de prix légalisé, etc...

Concernant l'évaluation de la qualité des produits, les approches sont différentes entre les 2 procédures. En effet, l'EMA ne demande pas d'échantillons lors de la soumission du dossier d'enregistrement. Ils peuvent cependant être demandés au cours de l'évaluation sur la base d'un rapport bénéfice/risque afin de procéder à une analyse de QCL. En revanche, le GHC requiert 17 échantillons à fournir au moment de la soumission pour procéder à l'analyse de QCL par un laboratoire accrédité du GCC en parallèle de l'évaluation scientifique du dossier. L'objectif est de s'assurer de la stabilité du produit et d'en garantir la qualité, conformément aux normes internationales et aux spécifications régionales. Cette étape contribue également à l'allongement des délais d'enregistrement des produits dans les pays du GCC.

Tableau 5. Comparaison entre les procédures d'enregistrement centralisée du GCC-DR et de l'EMA

	GHC (GCC – DR)	EMA CP (CHMP)
Structure de l'Agence	Structure intergouvernementale avec à sa tête le Conseil des Ministres de la santé des pays GCC. Il est dirigé par un Directeur Général et l'organe exécutif.	Agence décentralisée de l'UE avec un conseil d'administration, un Directeur exécutif, un effectif de 900 personnes, 7 comités scientifiques et plusieurs groupes de travail
	Pas considéré comme une autorité réglementaire à part entière	Autorité réglementaire à part entière. Indépendante & transparente
	Budget financé par les gouvernements des États membres	Budget autonome, financé en très grande partie des redevances de l'industrie pharmaceutique par le biais des frais de traitement des demandes liés aux AMM.
Procédures d'enregistrement	Procédure centralisée uniquement	Procédure centralisée, décentralisée et de reconnaissance mutuelle, avec le CMDh chargé de l'harmonisation des pratiques
Procédure centralisée	Facultative	Selon l'éligibilité, peut être obligatoire
	Pas de phase de pré-soumission	Phase de pré-soumission
	Calendrier non défini, pas de <i>clock-stop</i> Temps d'évaluation : 24 mois	Calendrier défini avec 2 <i>clock-stops</i> Temps d'évaluation : 210 jours
	Pas de procédure clairement définie pour la revue prioritaire	Plusieurs voies réglementaires (évaluation accélérée, AMM conditionnelle, AMM sous circonstances exceptionnelles, ODD, PRIME)
	Décision d'AMM centralisée prise par consensus entre les États durant la phase régionale. L'AMM nationale doit être octroyée dans chaque pays.	Avis positif émis par le CHMP à la majorité absolue ou consensus. Décision d'octroi d'AMM prise par la Commission Européenne s'applique à tous les États membres
	Prix CAF standardisé défini par le comité de tarification. Prix public défini lors de la phase nationale.	Tarification nationale
Structure du comité d'enregistrement	Comité du GCC-DR composé de 14 membres issus des agences nationales	CHMP composé de 29 membres et 29 suppléants issus des États membres
	Pas de comités spécialisés	Comités spécialisés pouvant être sollicités dans l'évaluation (PRAC, COMP, PDCO, CAT)
	Réunions mensuelles	Réunions mensuelles
	2 rapporteurs sont nommés pour fournir leur rapport d'évaluation qui	2 (co)rapporteurs désignés pour constituer leur rapport d'évaluation qui sera revu par

	sera discuté lors des réunions du GCC-DR en examen par les pairs. Tous les États membres reçoivent le dossier complet et ont la possibilité de l'examiner individuellement.	les membres du CHMP en examen par les pairs
Structure du dossier d'AMM	Format eCTD	Format eCTD
	Soumission via portail électronique	Soumission via portail électronique
	Des documents originaux du module 1 spécifique du GCC doivent être fournis	Dossier exclusivement électronique
	17 échantillons analysés en parallèle par un laboratoire accrédité du GCC	Echantillons non requis à la soumission. Ils peuvent être demandés au cours du processus d'évaluation pour analyse sur la base du bénéfice/risque
Requis administratifs	<u>Requis originaux module 1 GCC :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Echantillons - CPP légalisé - Certificats d'analyse de la substance active, du produit fini et des excipients - Déclarations d'absence d'alcool et de porc - Certificat de conformité TSE/BSE - Attestation diluants et colorants - Certificats GMP légalisés - Informations sur le brevet - Lettre d'accès au DMF - Certificat de prix légalisé 	Requis module 1 harmonisés dans l'UE avec les directives de l'ICH
	Frais d'enregistrement : environ pour un médicament innovant 47 500 € (y compris enregistrement site)	Frais d'enregistrement : à partir de 313 200 €
	Le produit doit être enregistré et commercialisé dans le pays de référence depuis au moins un an.	Pas de pays de référence
Enregistrement et inspection des sites fabricants	L'enregistrement centralisé des sites de fabrication avec inspection préalable est requis. Le dossier d'enregistrement du	Inspection GMP peut être requise. Accords de reconnaissance mutuelle avec des autorités internationales concernant la

	produit est soumis en même temps que le dossier d'enregistrement produit. L'évaluation du produit débutera après.	conformité aux GMP, permettant une exemption de l'inspection.
--	--	---

La comparaison entre la procédure centralisée de l'EMA et celle du GHC a permis de mettre en évidence les principales différences à l'origine des limites du modèle de la procédure centralisée du GHC, notamment en termes de coopération, de standardisation, de ressources et d'expertise. De ce fait, il en ressort que la procédure centralisée du GHC est particulièrement longue, complexe et coûteuse pour les industriels, qui définissent leur stratégie réglementaire de sorte à accélérer la commercialisation des produits.

Alors même qu'initialement le GCC-DR s'est formé en s'inspirant du modèle de l'EMA, ces limites s'expliquent par le contexte régional et politique différent. Les pays du GCC mènent une politique régionale de coopération fondée sur des intérêts communs tout en conservant leurs champs de compétences en matière de réglementation pharmaceutique en tant que nations souveraines. Au contraire, les pays de l'UE qui se voient comme un marché unique se voient déléguer leur réglementation pharmaceutique au niveau communautaire, permettant de construire un système réglementaire bien établi et reconnu comme référence internationale en matière de standardisation et d'harmonisation.

3. Perspectives d'évolution des procédures

L'harmonisation des processus réglementaires dans les pays GCC est un long et fastidieux processus. La mise en place de la procédure centralisée a été prise suite à la mise en place au sein de l'UE de la procédure centralisée de l'EMA, afin d'améliorer l'accès des patients à des médicaments de qualités, sûrs et efficaces.

Historiquement l'implémentation du système d'enregistrement centralisé a fait l'objet de plusieurs critiques et défiances à la fois de la part des industries pharmaceutiques et des gouvernements du GCC :

- Les industriels craignant que le système GCC-DR ne soit un obstacle à l'approbation rapide des médicaments dans la région.
- Les gouvernements des pays du GCC craignant de perdre leur souveraineté au profit de l'autorité centralisée.

Aujourd'hui, cette procédure centralisée du GHC n'est pour autant pas particulièrement reconnue ni largement utilisée comme la procédure centralisée de l'EMA. La voie privilégiée dans la région reste la procédure nationale.

Sur la base de l'ensemble du travail d'analyse qui a été réalisé, il est intéressant de pouvoir dégager les perspectives d'évolution de la réglementation pharmaceutique dans les pays du GCC.

3.1. Perspectives d'évolution des réglementations nationales

3.1.1. L'Arabie Saoudite et la SFDA : le moteur dans l'évolution de l'environnement réglementaire dans la région GCC

La SFDA est l'autorité de santé la plus influente et mature de la région, devant le MOHAP des EAU. Elle a travaillé depuis plus de 15 ans à développer sa transparence et un haut niveau de fiabilité, afin de renforcer la confiance des industriels et des patients en elle. Membre actif du groupe réglementaire ICH depuis juin 2021 après y avoir siégé comme observateur (246), sa vision est d'être un régulateur scientifique international de premier plan pour protéger et promouvoir la santé publique.

Dernièrement, la SFDA a procédé à une série de transformations importantes de la réglementation pharmaceutique et a implémenté de nouvelles guidelines (stratégie de confiance, AMM conditionnelle, revue prioritaire) avec lesquelles elle se rapproche des standards des pays de l'UE. Cette transformation est toujours d'actualité, avec la préparation en 2023 de nouvelles guidelines majeures (ODD, *Breakthrough Medicine Program*, guidelines sur l'évaluation clinique, pré-clinique, études de pharmaco-économies, *labeling*, etc) qui impacteront l'ensemble des pays GCC et le GCC-DR.

Ainsi, c'est la première autorité nationale de la région à avoir implémenté les directives internationales de standardisation de l'ICH, avec l'implémentation du format eCTD et du module 1 spécifique du GCC, la sérialisation, la soumission et le suivi électronique, les guidelines sur les études de stabilité, etc. Leur mise en place par la SFDA a permis de lancer l'impulsion pour l'harmonisation de ces réglementations dans les pays du GCC au niveau national, mais également l'élaboration de guidelines unifiées pour le GHC.

Cette maturité croissante lui a permis de réhausser ses standards avec une réglementation plus stricte, offrant à la fois plus d'exigence mais aussi plus de flexibilité dans certaines situations où une justification solide est présentée. Cela s'est d'autant plus renforcé avec la crise du covid-19 qui a permis de considérer des voies réglementaires d'urgence dans lesquelles des situations exceptionnelles peuvent être considérées pour répondre à un besoin médical non satisfait rapidement, avec par exemple la possibilité d'exemption de l'exigence de soumission d'un CPP et du dossier d'AMM complet lorsque ces derniers ne sont pas disponibles.

Aujourd'hui, la SFDA a intégré la qualité dans ses processus décisionnels grâce à la mise en place d'une politique de qualité interne, des bonnes pratiques réglementaires GRP, des SOP pour l'évaluation, d'un modèle standardisé pour les rapports d'évaluation scientifique, d'un service d'assurance qualité, des initiatives d'amélioration continue, d'un comité scientifique et la pratique de la revue partagée ou conjointe des dossiers d'AMM avec la procédure GCC-DR.

En termes d'expertise scientifique, la SFDA est l'autorité la plus avancée de la région avec la meilleure expertise dans l'évaluation des dossiers d'AMM. Elle dispose d'experts internes et a les moyens de solliciter des experts externes mondialement reconnus en cas de besoin. En parallèle, elle continue de mettre les moyens sur la formation continue et l'éducation de son personnel afin qu'il soit qualifié et expérimenté pour supporter ses

ambitions d'excellence. Ceci est rendu possible par la disponibilité de moyens financier grâce aux frais d'enregistrement élevés.

Concernant les délais d'approbation de la SFDA, ils ont été considérablement réduits en mettant en œuvre une stratégie de confiance permettant, en fonction des situations, de procéder à une vérification ou une évaluation abrégée du dossier d'AMM. La procédure d'enregistrement de la SFDA suit un calendrier avec des « *clock-stop* » et des délais cibles définis. Le facteur principal qui rallonge les délais d'approbation de l'AMM est le fait que l'étape de tarification fasse intégralement partie de la procédure d'enregistrement. En effet, les négociations de prix peuvent être longues et les délais de l'étape de tarification sont plus longs que les délais d'évaluation du dossier. Pour pallier cela, la SFDA a mis en place la possibilité pour l'industriel de soumettre une demande d'évaluation des prix quelques mois la soumission du dossier d'enregistrement de l'AMM afin de lui permettre de réévaluer sa stratégie d'enregistrement si besoin. Ce dernier a également la possibilité de déposer une demande d'appel pour obtenir une réévaluation du prix fixé. Cependant, il n'y a aujourd'hui pas de projet pour rendre les négociations pour la fixation des prix indépendantes du processus d'enregistrement.

La SFDA a renforcé sa collaboration avec les agences internationales et son dialogue avec les industriels. La mise en place de la communication électronique a permis une communication efficace pour échanger des informations critiques ou suivre la procédure d'évaluation d'un dossier d'enregistrement. La SFDA est disposée à interagir avec ses parties prenantes afin d'améliorer les guidelines et les procédures en place. Elle partage de plus en plus les textes des guidelines avant validation afin de s'aligner avec l'industrie pharmaceutique et de recueillir leurs commentaires. L'exemple de la guideline sur la fixation des prix est parlant : la SFDA emploie des politiques de contrôle des prix strictes pour limiter les coûts pharmaceutiques publics et privés ; en considérant l'impact négatif que pouvait avoir la négociation d'un prix trop faible vis-à-vis de la région, et notamment des pays qui prennent en considération l'Arabie Saoudite pour fixer leurs tarifs ainsi que sa participation au plan de tarification des médicaments du GCC, la SFDA a revu sa procédure en tenant compte des commentaires de l'industrie pharmaceutique pour y intégrer des études de pharmaco-économie.

Mise au défi d'effectuer une évaluation transparente et opportune des produits pharmaceutiques pour la qualité, la sécurité et l'efficacité, la SFDA, en tant qu'agence autonome et indépendante, a su mettre en place des mesures pour garantir sa cohérence et son indépendance dans son évaluation :

- Une politique de transparence dans les conflits d'intérêts
- La publication sur leur site d'un rapport justifiant les décisions de l'agence à travers les Saudi-PAR
- Des bonnes pratiques réglementaires GRP permettant de renforcer la prévisibilité et la cohérence de ses procédures et une politique d'appel transparente
- La publication sur leur site les informations des produits enregistrés nationalement
- Une communication efficace et transparente avec les industries pharmaceutiques, les professionnels de la santé et les patients.

En termes de perspectives, la SFDA a encore besoin de s'améliorer afin d'être plus impactante dans ses efforts en vue de devenir un centre international d'excellence en matière de réglementation et d'accélérer l'accès des patients aux médicaments dans la région. Elle pourrait donc considérer (150) :

- Remplacer l'exigence d'un CPP légalisé par d'autres sources de données telles que les sites web des agences de référence pour confirmer l'AMM. Alternativement, elle pourrait exiger la réception du CPP au moment de l'approbation de l'AMM plutôt qu'au moment de la soumission.
- Explorer la séparation de l'étape de négociation des prix du processus d'évaluation afin de supprimer une étape retardant les délais d'approbation de l'AMM.
- Mettre en place un dialogue précoce avec les industriels afin de s'aligner sur la stratégie réglementaire de soumission et les requis à travers des réunions de pré-soumission ou des conseils scientifiques, réduisant ainsi les délais d'évaluation
- Introduire un processus de retour d'expérience à l'industriel sur la qualité du dossier afin d'améliorer les soumissions futures et de réduire le nombre de questions, raccourcissant ainsi le temps d'évaluation l'examen.

Elle n'en reste pas moins le moteur le plus actif pour conduire la réglementation pharmaceutique de la région. La « Vision 2030 » a apporté une grande dynamique à l'Arabie Saoudite dans le secteur de la santé et la réglementation scientifique. Ainsi, dans son 4^{ème} plan Stratégique 2023-2027 (143), la SFDA met la priorité sur les objectifs stratégiques suivants pour les années à venir :

- Assurer la sécurité des produits :
 - o Développer le système de réglementation
 - o Améliorer la communication et la sensibilisation
 - o Elaborer la réglementation et le contrôle des nouveaux produits biotechnologiques
- Développer les partenariats locaux et internationaux :
 - o Renforcer la disponibilité des produits
 - o Renforcer son influence régionale et internationale
 - o Soutenir la recherche et l'innovation
 - o Habilitier les investisseurs
- L'excellence opérationnelle :
 - o La diversification de ses sources de revenus
 - o Développer ses ressources humaines
 - o Accroître l'utilisation de la technologie numérique avancée

3.1.2. Perspectives d'évolution des réglementations nationales des autres pays GCC.

Les autres pays du GCC ont tendance à suivre les initiatives de la SFDA pour renforcer leur réglementation pharmaceutique et répondre au défi d'apporter le meilleur service pour le bénéfice des patients. C'est le cas des pays GCC tels que les EAU, Oman, le Bahreïn, mais également d'autres pays de la région tels que l'Egypte, la Jordanie ou l'Afrique du Sud. Ainsi, la SFDA est le moteur d'évolution des réglementations nationales des pays GCC et de la région.

Aux EAU, le MOHAP est un moteur dans l'évolution de la réglementation pharmaceutique de la région, avec une compétition constructive avec la SFDA. Dans ses objectifs stratégiques de 2023-2026 (247), il entérine sa volonté de renforcer sa compétitivité, sa flexibilité et son alignement sur les normes de qualité, d'efficacité et de transparence en appliquant les normes mondiales dans la gestion de son infrastructure. Il réaffirme son objectif d'attirer et de responsabiliser son personnel par le biais de formation et l'intégration de pratiques d'innovation basées sur l'agilité, la proactivité et la réactivité et le développement d'une infrastructure numérique efficiente et efficace. En effet, pour renforcer la transparence et la confiance envers lui, le MOHAP a mis à disposition des guidelines et réglementations en ligne sur le site web ainsi qu'un répertoire des médicaments approuvés. De plus, les délais de procédures sont les plus courtes, la soumission et le suivi se font sur un portail électronique, et il existe de voies réglementaires pour faciliter l'accès au marché des produits innovants. Ainsi, il aspire à devenir un pionnier dans l'approbation de nouveaux produits pharmaceutiques innovants afin d'accroître son rayonnement à l'international, ce qui est facilité par la rapidité d'évaluation du dossier d'AMM. Aujourd'hui, le MOHAP est en partenariat avec de nombreuses entités et organisations internationales dans le but d'améliorer la réglementation du secteur pharmaceutique, et d'élargir son réseau d'accords sur l'échange d'informations et la mise en œuvre de projets et d'initiatives conjoints.

Au Bahreïn, la NHRA a défini ses objectifs stratégiques 2021-2025 (151) qui sont le développement d'un secteur de la santé réglementé et responsable, des services de santé sûrs et fiables et la des droits à la santé protégés. La NHRA va donc examiner et mettre à jour sa réglementation concernant les frais d'enregistrements afin de renforcer ses ressources financières. Elle a réaffirmé sa volonté d'obtenir une accréditation par une association internationale de la qualité en mettant en place de nouveaux standards de qualité. L'un des accomplissements majeurs de la NHRA ces dernières années fut notamment la mise en place d'un système électronique pour toutes ses procédures telles que l'enregistrement des médicaments. Elle prévoit maintenant l'automatisation de ses procédures, ainsi que la mise en place de programmes de formation à travers des conférences et groupes de travail et des séminaires, dans le but d'effectuer une revue globale des réglementations et des lois encadrant les acteurs des soins et de la santé et de s'assurer qu'ils répondent aux normes et aux exigences de qualité définies. Ainsi, dans le cadre du développement de la numérisation, le Bahreïn a lancé avec le GHC l'initiative conjointe d'un projet de notice électronique dans le but de construire une guideline et a été le premier pays à mettre en place une plateforme de traçabilité des médicaments (*Track & Trace*). Globalement, la NHRA a donc un rôle moteur dans l'implémentation de nouveaux standards suivis par la SFDA ou de son initiative.

Oman a su développer une réglementation pharmaceutique se veut de qualité, transparente et agilité. Les autorités réglementaires suivent la SFDA et ses nouvelles réglementations pour les transposer dans leur droit. Les autorités de la santé au Qatar sont considérées comme étant les plus faciles parmi les pays GCC, avec une procédure d'enregistrement simple, basique et rapide. Le Koweït quant à lui a un retard dans ses standards actuels par rapport aux autres pays GCC, avec le format eCTD par exemple qui n'est pas encore implémenté et un manque de ressources et d'expertise plus important.

Le Yémen, par sa situation politique et son manque de ressources et d'expertise a été amené à certains moments à stopper les activités réglementaires. Sa contribution au GHC est minimale, y compris lors des conférences et sommets organisés. De plus, sa situation économique est significativement différente des autres pays, et il ne fait pas partie de l'organisation du GCC.

Ainsi, ces autorités de réglementation pharmaceutique sont mises au défi d'effectuer une évaluation transparente et opportune des produits pharmaceutiques pour la qualité, la sécurité et l'efficacité. En parallèle, bien que l'influence de la SFDA dans leur réglementation soit de plus en plus importante, elles ne sont pas au même niveau de maturité, et doivent collaborer entre elles afin de gagner en maturité. Cela passe par la mise en place des mesures majeures suivantes au niveau national :

- L'adoption de réglementations et de requis harmonisés et standardisés pour la procédure d'AMM d'un produit pharmaceutique, afin d'envisager une évolution du modèle actuel vers une reconnaissance mutuelle entre deux ou plusieurs États.
- Une amélioration de la qualité de l'évaluation grâce à la mise en place de programmes de formations communes pour les évaluateurs et les experts des autorités nationales afin de leur apporter les connaissances, les qualifications et les compétences requises. Un programme d'échange des évaluateurs peut également être envisagé afin de favoriser le partage d'expérience et de bonnes pratiques entre les autorités nationales et les autres États membres.
- L'adoption d'un modèle de stratification des risques avec la stratégie de confiance et les nouvelles voies d'adaptation réglementaire alternatives avec des guidelines claires afin d'accélérer les délais d'accès au marché du produit pharmaceutique.
- La diminution de la charge administrative du dossier d'enregistrement en envisageant des alternatives à la fourniture d'un CPP légalisé au moment de la soumission, les directives de l'OMS n'exigeant en effet plus de CPP pour la soumission.
- L'harmonisation des normes des procédures analytiques pour les étapes de contrôle de la qualité, en passant par une formation appropriée pour tout le personnel en charge du contrôle de la qualité et l'adoption de critères d'accréditation communs. Ceci permettrait l'adoption de procédures de reconnaissance mutuelle pour les certificats d'analyse et donc une réduction de la charge de travail en évitant ainsi les duplications.
- La gestion électronique de la communication, des processus et des documents. Cela permettra de lever les barrières à l'exécution des procédures d'évaluation et leur suivi grâce à l'adoption de systèmes de technologie de l'information.
- Une certaine flexibilité de la part des autorités nationales qui sont ouvertes au dialogue avec leurs interlocuteurs.
- La définition d'un calendrier de procédure claire incluant des étapes de « *clock-stop* » afin d'améliorer la prévisibilité et la transparence de cette dernière, et la mise en place d'un dialogue ouvert avec le demandeur tout au long de la procédure. Cela favoriserait l'accès des patients à des médicaments sûrs et efficaces dans un délai raisonnable.

- L'amélioration de la communication et la coopération entre les autorités nationales du GCC leur permettant de se positionner comme un acteur majeur dans l'environnement réglementaire mondial.
- La mise en place d'une politique de transparence sur les conflits d'intérêts

A terme, ces mesures devraient permettre de renforcer la réglementation pharmaceutique nationale et les autorités de santé. Afin de réaliser la standardisation et l'harmonisation de la réglementation à l'échelle de la région, il est indispensable que les autorités réglementaires de chaque pays atteignent un niveau de maturité comparable. Ceci pourrait à l'avenir permettre de renforcer la procédure centralisée et d'étendre la stratégie de confiance au niveau national.

3.2. Perspectives d'évolution de la procédure centralisée du GHC

Les pays du GCC formant une communauté régionale, les changements rapides de la réglementation pharmaceutique au niveau mondial ont mis en avant leur besoin d'unir leurs efforts pour y faire face. De ce fait, des tentatives d'harmonisation des réglementations ont été élaborées depuis plusieurs années, aboutissant un seul dossier d'enregistrement par produit. Cependant, chaque pays a sa propre autorité avec son identité respective qui joue un rôle de premier plan dans le fonctionnement du comité GCC-DR. De ce fait, les autorités des États membres craignent la perte de leur souveraineté au profit du GCC-DR, ce qui limite son développement.

Alors que la procédure centralisée semblait longue et manquait de prévisibilité et de transparence au départ, elle a récemment connu des améliorations grâce notamment à l'augmentation de la fréquence de réunion du comité GCC-DR, à la mise en place du portail électronique pour les soumissions et la communication, ainsi qu'à l'implémentation de la stratégie de confiance. La collaboration, la standardisation et la publication de nombreuses guidelines régionales harmonisées ont permis d'améliorer la qualité de l'évaluation.

Bien que ces mesures aient conduit efficacement à la réduction des délais d'approbation et à l'augmentation du nombre de soumissions, elles ne sont pas suffisantes au regard des industries pharmaceutiques qui exigent aujourd'hui des services réglementaires plus performants, efficaces et transparents. Le GHC a donc la pression de devoir améliorer la qualité de son processus d'évaluation réglementaire et accélérer l'AMM sans affecter la qualité des nouveaux médicaments, afin de rendre sa procédure centralisée plus attractive. Il convient aujourd'hui d'améliorer la communication avec les autorités avec des réunions de pré-soumission, de définir un calendrier pour la procédure centralisée afin d'augmenter sa prédictibilité, de l'adapter en développant des voies réglementaires accélérées, et de la simplifier en obtenant un certificat d'enregistrement du GCC-DR pour tous les pays sans avoir besoin de passer par l'étape de transposition nationale de l'AMM qui rallonge les délais. Pour élever son niveau de maturité, il semble indispensable que le GHC dispose de ressources humaines et financières suffisantes afin d'améliorer son expertise, son autonomie et son indépendance. De même, la standardisation reste aujourd'hui insuffisante, et il conviendrait de développer des guidelines claires et disponibles ainsi que des SOP pour établir des méthodes de partage de la charge de travail entre les autorités réglementaires des pays GCC efficaces et garantir la qualité de la prise de décision.

La comparaison avec la procédure centralisée de l'EMA a cependant permis de mettre en évidence ses limites, qui s'expliquent principalement par un contexte géopolitique différent limitant l'autonomie du GCC-DR, avec parfois des tensions intra-GCC à l'instar du blocus sur le Qatar de 2017 à 2020. Il existe également un manque d'engagement et de confiance en cette procédure par l'Arabie Saoudite, principal moteur régional qui pose limite.

En effet, la SFDA ne considère officiellement pas l'enregistrement centralisé du GCC-DR comme une réelle voie d'enregistrement pour une AMM, mais plutôt comme un moyen de répondre à des appels d'offres et des programmes d'achats conjoints pour les hôpitaux publics. Or il reste possible d'accéder à ces appels d'offre le biais d'un enregistrement national du produit dans au moins deux États du GCC, ce qui ne rend pas l'enregistrement centralisé indispensable pour y participer, de même qu'ils sont moins utilisés que des programmes d'appels d'offres nationaux. De plus, la SFDA considère la procédure d'évaluation trop légère et pas assez complète par rapport à ses standards d'évaluation. Cette dernière ne se base pas sur l'évaluation des rapporteurs du GCC-DR, elle effectue une revue complète du dossier et pose des questions. Il est donc préférable à son niveau de recevoir la soumission via la procédure nationale.

Pour que le système centralisé prenne plus de place, il est indispensable que la SFDA soit un moteur dans la promotion de cette procédure et qu'il y ait une réelle volonté politique de la part des pays du GCC de la mettre en avant. Les États membres devraient donc préalablement chercher à accroître leurs efforts de collaboration pour rapprocher leurs systèmes nationaux de la standardisation qui faciliterait le processus d'enregistrement régional et maintiendrait l'accès des patients à des médicaments sûrs et efficaces dans un délai raisonnable.

Enfin, tant que cette standardisation régionale et nationale du niveau de requis n'est pas atteinte, il sera difficile d'envisager d'étendre le champ du système régional avec l'introduction d'une procédure de reconnaissance mutuelle ou d'une procédure décentralisée.

3.3 Avantages et inconvénients pour les industriels

Pour les entreprises pharmaceutiques, la procédure centralisée offre une voie alternative pour accéder aux marchés pharmaceutiques des pays du GCC. Les principaux avantages de l'enregistrement central par rapport aux procédures nationales sont multiples :

- L'éligibilité pour participer aux « *Gulf Group Purchasing Tenders* » pour les entreprises qui enregistrent leurs sites de fabrication via le GCC-DR.
- L'attribution privilégiée des appels d'offre du SGH pour les produits enregistrés de manière centralisée.
- La reconnaissance dans les 7 pays des enregistrements des sites fabricants et des produits. Cela minimise les efforts de préparation des dossiers individuellement puisqu'il suffit d'un seul dossier harmonisé par produit au niveau centralisé, puis une étape nationale allégée avec la soumission du certificat d'enregistrement centralisé et du certificat de prix dans chaque pays.

L'avantage du GCC-DR se trouve surtout pour les nouvelles entreprises pharmaceutiques qui souhaitent se faire connaître auprès des autorités nationales des pays GCC en les approchant avec le certificat d'enregistrement

centralisé. En effet, une décision positive du GCC-DR est un avantage pour la promotion d'un produit reconnaissable dans les 7 pays, et apporte une valeur ajoutée à l'entreprise pharmaceutique. Néanmoins, d'autres facteurs importants, y compris les aspects liés aux produits doivent être pris en compte lors de la planification de la stratégie réglementaire pour les pays du GCC.

En effet, bien que les deux systèmes d'enregistrement national et centralisé coexistent aujourd'hui dans la même région, les entreprises pharmaceutiques vont généralement adopter le système d'enregistrement le plus viable qui répond à leurs objectifs d'accéder aux marchés dans les plus brefs délais, qu'il soit au niveau national ou centralisé. Les industriels ont par conséquent des sentiments mitigés sur la procédure centralisée par rapport à la procédure nationale pour de nombreuses raisons :

- Les industriels ont une meilleure expérience avec le système national pour sa meilleure rapidité et sa communication plus transparente et facilitée.
- La procédure nationale est elle-même privilégiée par les autorités. Par conséquent, il arrive que certains pays n'approuvent pas la distribution du produit après avoir obtenu l'enregistrement GCC-DR ou exigent de repasser par un processus complet d'enregistrement national.
- Le processus au niveau centralisé est plus long et coûteux si la stratégie est d'enregistrer le produit uniquement dans certains pays du GCC.
- L'absence de guidelines adéquates disponibles et un calendrier d'évaluation pas clair.
- La préoccupation concernant un éventuel rejet par le GCC-DR qui affecterait l'enregistrement national dans tous les pays GCC.
- La possibilité avec la procédure nationale de définir une stratégie réglementaire en fonction de la nature du produit pour les produits prioritaires et hautement spécialisés (médicalement orphelins et indications thérapeutiques importantes).
- La standardisation des prix qui s'aligne sur les critères de la SFDA alors que les autres pays représentent un marché bien plus réduit.

Ainsi, le choix de procéder à un enregistrement par la procédure nationale ou centralisée relève finalement de la stratégie d'entreprise à commercialiser le produit le plus rapidement possible. Avec le renforcement de la réglementation pharmaceutique au niveau national, cette voie reste la plus attractive pour les industriels par rapport à la voie centralisée.

Etant donné que le choix de la procédure se fait sur une base volontaire et sans critères d'éligibilité, le défi du GHC sera de mettre en place des réformes pour convaincre les entreprises de soumettre par la voie centralisée. Pour cela, il sera indispensable de renforcer préalablement l'engagement des autorités nationales elles-mêmes dans cette voie.

Conclusion

En pleine mutation socio-économique, les États arabes du Golfe sont confrontés à la mondialisation de leurs marchés, et doivent améliorer leurs systèmes réglementaires pour assurer à leur population un accès rapide et abordable aux produits pharmaceutiques innovants. Ces pays ont subi des changements en profondeur ces dernières années, notamment liés à la croissance démographique, à l'urbanisation et à l'évolution des modes de vie. De fait, de nouveaux besoins en santé ont émergé en raison de l'augmentation continue des maladies non transmissibles avec une forte prévalence de diabète, d'obésité et de maladies cardiovasculaires.

En parallèle, alors que leur économie repose historiquement sur la rente pétrolière, ils cherchent aujourd'hui à diversifier leurs domaines d'activités et de revenus. Cette transition économique est tournée vers la privatisation en encourageant les investissements directs étrangers et l'ouverture à la mondialisation entre autres par le commerce et le tourisme. Ces changements majeurs impactent directement le secteur pharmaceutique, puisque les gouvernements, dans des objectifs économiques et de santé publique prioritaires, sont contraints de réformer leurs politiques de santé. Ainsi, des mesures attractives pour les laboratoires pharmaceutiques internationaux sont mises en place dans le but de développer l'industrie pharmaceutique locale.

De plus, bien que les États du Golfe forment une communauté régionale avec des caractéristiques communes, ils ne constituent pour autant pas un ensemble homogène. Le poids économique, démographique et politique des pays n'est pas uniforme, avec l'Arabie Saoudite et les EAU qui s'imposent comme les leaders économiques et géopolitiques de la région du Golfe, et plus récemment le Qatar qui se positionne de plus en plus sur la scène internationale. Cette communauté régionale a toutefois permis la formation du GCC dans les années 1980 dans le but de renforcer leur coopération face à la mondialisation.

Dans le domaine de la santé, la coopération s'est illustrée par la création du GHC afin de répondre au besoin d'unir leurs efforts et de se coordonner pour faire face aux changements rapides de la réglementation pharmaceutique au niveau mondial. L'un des principaux axes de développement est donc l'élaboration d'une réglementation pharmaceutique harmonisée au niveau régional, ainsi que la promotion, face à une demande croissante, d'un accès rapide à des médicaments sûrs, efficaces et de haute qualité à des prix raisonnables via le programme du GCC-DR. Ce programme, inspiré par le modèle européen de l'EMA, repose entre autres sur la mise en place d'une procédure centralisée visant à améliorer l'efficacité et la qualité de la procédure d'octroi d'AMM.

Cette coopération intergouvernementale a globalement permis l'évolution de la réglementation pharmaceutique dans la région en tirant les réglementations nationales des pays du Golfe vers un développement de procédures standardisées et une harmonisation des guidelines dans le but d'accélérer la mise à disposition de médicaments de qualité, sûrs, et efficaces pour les patients. Bien que de nombreuses initiatives aient été élaborées ces dernières années, il reste une large marge de progression et de développement afin que le GHC soit en mesure de déployer une standardisation satisfaisante de la réglementation permettant de valoriser la procédure centralisée et de réaliser les objectifs mis en avant. Les disparités existantes entre les autorités réglementaires de la région complexifient en effet le développement et l'application cohérente des réglementations et des

procédures du GHC. Ainsi, la procédure centralisée du GCC-DR coexiste avec les procédures nationales de chacun des pays du GCC, ces dernières restant les voies d'enregistrement privilégiées par les laboratoires pharmaceutiques, à l'inverse de l'UE où la voie centralisée l'est.

La comparaison réalisée entre le GCC-DR et l'EMA a permis de démontrer les limites du modèle du GHC et de proposer des perspectives d'améliorations. Les principales difficultés résident dans le manque de coopération, de ressources, de standardisation et donc d'efficience entre les autorités nationales des pays du GCC et le GHC, qui contribuent à rendre la procédure centralisée longue, complexe et finalement plus coûteuse pour les industriels qui voient la mise sur le marché de leurs produits retardée (138). À l'inverse, le système réglementaire établi et mature de l'UE, dans le but de servir les citoyens de l'UE et d'impacter les autres pays, en fait une référence internationale pour toutes les coopérations régionales en matière de standardisation des procédures à un niveau régional. Elle permet de concentrer les ressources et expertises disponibles pour stimuler l'arrivée de médicaments innovants pour tous les pays en accélérant l'évaluation avec sa procédure centralisée contraignante. C'est la raison pour laquelle sa procédure centralisée est largement reconnue et utilisée par les industriels. À l'instar de l'EMA, les autorités de santé du GCC devraient partager davantage leurs ressources et leurs expertises, ainsi que développer des infrastructures et des programmes de formations communs afin que les pays ayant des systèmes réglementaires moins matures puissent bénéficier de cette coopération sans impacter les pays avec une réglementation plus mature (138). La procédure centralisée pourrait quant à elle intégrer des réunions de pré-soumission pour faciliter l'ouverture du dialogue entre l'industrie pharmaceutique et les autorités de santé en amont. De même, il est indispensable d'établir un calendrier d'évaluation et de standardiser les procédures afin d'améliorer la prévisibilité et la qualité de la procédure, et finalement de s'affranchir de la phase nationale qui rallonge les délais. C'est en effet par une meilleure transparence que la confiance des industriels dans la procédure pourra se faire.

Aujourd'hui encore, le poids de certains pays par rapport aux autres constitue un déséquilibre dans les rapports d'influences. L'Arabie Saoudite se positionne à l'avant-garde de la réglementation pharmaceutique de la région en raison de la taille de son marché et de son système réglementaire plus mature et ses ressources plus importantes. Ses réglementations, principalement basées sur celles de l'ICH, l'EMA et la US FDA, servent de référence pour les autres pays de la région GCC ainsi que pour le GHC, ce qui en fait un acteur majeur incontournable et à l'avant-garde pour la mise en place de réglementations répondant aux standards internationaux en matière de qualité et d'expertise. Ainsi, sa SFDA aujourd'hui membre du groupe ICH, continue de mettre en place des dispositions pour élever ses standards et réaffirmer son indépendance. De leur côté, les EAU, deuxième marché de la région, sont en compétition pour l'introduction précoce de nouvelles thérapies innovantes sur leur marché grâce à un délai d'approbation des plus rapides. Les autres pays quant à eux doivent suivre la cadence afin de s'assurer de conserver leur attractivité, malgré la plus petite taille de leur marché pharmaceutique.

La réglementation de l'enregistrement des produits de santé dans les pays du Golfe a donc évolué en parallèle des défis socio-économiques rencontrés au cours des dernières décennies. S'unir sous la forme d'une coopération

régionale était la réponse pour s'adapter à la mondialisation de l'industrie pharmaceutique. Cependant, l'harmonisation régionale des réglementations nationales reste un défi pour ces autorités de santé qui continuent de la mettre à l'ordre du jour depuis plus de 20 ans. Pourtant, de nombreuses améliorations sont à souligner, notamment avec les stratégies de confiance, et un plan de marché unifié du Golfe devrait être réalisé d'ici 2025 (248). Au-delà des différences de niveau de maturité des autorités de santé qui limitent la confiance des celles-ci et des industriels en la procédure centralisée du GHC, il existe officiellement une compétition de ces acteurs nationaux et régionaux tous entre eux, ce qui explique le maintien jusqu'à présent de la phase nationale dans la procédure d'enregistrement centralisée. Cela questionne l'existence d'une réelle volonté politique de la part des gouvernements nationaux de déléguer une partie de leurs compétences en la matière.

Annexes

Annexe I : Module 1 - The GCC Data Requirements for Human Drugs Submission - Content of the Dossier (v2.1)

Table 1: The CTD Structure for Human Drugs Submission

Section	Requirements
Module 1	Regional Administrative Information
1.0	Cover letter
1.1	Comprehensive table of content
1.2	Application Form
1.3	Product Information
1.3.1	Summary of Product Characteristics (SPC)
1.3.2	Labeling
1.3.3	Patient information leaflet (PIL)
1.3.3.1	Arabic leaflet
1.3.3.2	English leaflet
1.3.4	Artwork (Mock-ups)
1.3.5	Samples
1.4	Information on the experts
1.4.1	Quality
1.4.2	Non-clinical
1.4.3	Clinical
1.5	Environmental Risk Assessment
1.5.1	Non-Genetically Modified Organism (Non-GMO)
1.5.2	GMO
1.6	Pharmacovigilance
1.6.1	Pharmacovigilance System
1.6.2	Risk Management Plan
1.7	Certificates and Documents
1.7.1	GMP Certificate
1.7.2	CPP or Free-sales
1.7.3	Certificate of analysis – Drug Substance / Finished Product
1.7.4	Certificate of analysis – Excipients
1.7.5	Alcohol-content declaration
1.7.6	Pork- content declaration
1.7.7	Certificate of suitability for TSE
1.7.8	The diluents and coloring agents in the product formula
1.7.9	Patent Information
1.7.10	Letter of access or acknowledgment to DMF
1.8	Pricing
1.8.1	Price list
1.8.2	Other documents related
1.9	Responses to questions

Annexe II : Article II – Chapter II for pharmaceutical companies registration - Bylaws for registration of pharmaceutical companies and their products for the central registration system (2021)

Chapter (2)

Pharmaceutical Companies Registration

Article (2)

Pharmaceutical company or its representative shall submit the registration application to GHC. The following documents and information shall be attached: -

- (2-1) For the private equity companies, a Company activity type, incorporation date, an overview about the company and owners shall be submitted.
- (2-2) Number and addresses of factories possessed by pharmaceutical company.
- (2-3) Company's relationship with and its legal and commercial responsibility for each of such factories. (If available)
- (2-4) Certificate proving the commercial relationship between authorized agent in any member state and the company. (Certified by competent authorities).
- (2-5) Certificate issued by health authorities in factory's state proving compliance with GMP principles, and health authorities' commitment to periodic inspection thereon (Certified by competent authorities).
- (2-6) Factory's license issued by health authorities in factory's state allowing the manufacture of pharmaceutical products (indicating production lines) provided that it shall be certified by an embassy of GCC states.
- (2-7) Submission of factory's organizational structure indicating various departments and number of employees therein including the qualifications of production, quality control and research and development departments' managers as well as factory's technical manager.
- (2-8) Sketch of factory buildings and workflow therein.
- (2-9) List of products produced by factory, whether in its name, for its account (benefit), via contractual manufacturing, or for other companies along with dates of registration and marketing thereof in factory's state and other states.
- (2-10) Letter issued by the company confirming that products to be exported to GCC states are conforming in composition to all marketed products in the state of origin.
- (2-11) List notarized by company of names of countries where it is registered. Copies of registration certificates shall be attached.
- (2-12) A pledge to comply with the Gulf Code of Pharmaceutical Marketing Practices.
- (2-13) List of products that company desires to market in region's states.
- (2-14) Submission of Site Master File
- (2-15) An overview of company's activities in research and development fields
- (2-16) Letter stating production lines that company desires to register
- (2-17) Submitting a file includes on all statutory justifications for first product(s) that company desires to register and market in Gulf states as indicated in appendix 1.

Annexe III : Certificat de prix du GCC (Form 31)

الملحق رقم (٢)

نموذج شهادة الأسعار (نموذج ٣١ بلد)

Price Certificate Form (Form 31)

General information	Product Name	Concentration			Pack Size
	Pharmaceutical Form	Company Name & Nationality			
Country of Origin	Ex-Factory Price (In Country of Origin's currency)	Wholesale Price (In Country of Origin's currency)	Public Price (In Country of Origin's currency)	Proposed CIF to GCC (In Country of Origin's currency)	Note

THE OTHER PRICE IN COUNTRIES WHERE THE PRODUCT IS MARKETED

N o.	Country Name	Pack Size	Ex-Factory Price	currency	CIF Price	currency	Public Price	currency	Notes
1	Algeria								
2	Australia								
3	Argentina								
4	Bahrain								
5	Belgium								
6	Canada								
7	Cyprus								
8	Denmark								
9	Egypt								
10	France								
11	Germany								
12	Greece								
13	Holland								
14	Hungary								
15	Ireland								
16	Italy								
17	Japan								
18	Jordan								
19	Kuwait								
20	New Zealand								

21	Oman								
N o	Countr y Name	Packing	Ex-Factory Price	currency	CIF Price	currency	Public Price	currency	Notes
22	Portugal								
23	Lebanon								
24	Saudi Arabia								
25	South Korea								
26	Spain								
27	Sweden								
28	Switzerland								
29	Turkey								
30	U.A.E								
31	U.K.								

We:		تشهد شركة:	
Certify That all prices in this form are true.		أن جميع الاسعار الواردة في هذا النموذج صحيحة.	
Name of the person authorized to sign on behalf of the company		اسم الشخص المفوض بالتوقيع عن الشركة	
Stam p		ختم الشركة	

In case of registering multiple package sizes, each pack must have a separate stamped form.

في حال وجود أكثر من عبوة مسوّقة يُذكر سعر كل عبوة والبلدان المرسلة بها في نموذج مستقل محتوماً بختم الشركة.

Annexe IV : Volume 2B - Notice to Applicants - Medicinal products for human use - Presentation and format of the dossier - Common Technical Document (CTD) (249)

Tableau 1: The CTD Structure for Human Drugs Submission

Section	Requirements
Module 1	Administrative Information
1.0	Cover letter
1.1	Comprehensive table of content
1.2	Application Form
1.3	Product Information
1.3.1	Summary of Product Characteristics (SPC), Labeling and Patient information leaflet (PIL)
1.3.2	Mock-ups
1.3.3	Specimen
1.3.4	Consultation with Target Patient Groups
1.3.5	Product Information already approved in the Member States
1.3.6	Braille
1.4	Information on the experts
1.4.1	Quality
1.4.2	Non-clinical
1.4.3	Clinical
1.5	Specific Requirements for Different Types of Applications
1.5.1	Information for Bibliographical Applications
1.5.2	Information for Generic, 'Hybrid' or Bio-similar Applications
1.5.3	(Extended) Data / Market Exclusivity
1.5.4	Exceptional Circumstances
1.5.5	Conditional Marketing Authorisation
1.6	Environmental Risk Assessment
1.6.1	Non-Genetically Modified Organism (Non-GMO)
1.6.2	GMO
1.7	Information relating to Orphan Market Exclusivity
1.7.1	Similarity
1.7.2	Market Exclusivity
1.8	Information relating to Pharmacovigilance
1.8.1	Pharmacovigilance System
1.8.2	Risk Management Plan
1.9	Information relating to Clinical Trials
1.10	Information relating to Paediatrics
	Responses to questions
	Additional Data

Bibliographie

1. Al-Essa RK, Al-Rubaie M, Walker S, Salek S. *Pharmaceutical Regulatory Environment : Challenges and Opportunities in the Gulf Region*. Cham: Springer International Publishing; 2015. 236 p.
2. Gulf Cooperation Council (GCC) | History, Member Countries, Purpose, & Summits [Internet]. Britannica. [cité 17 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.britannica.com/topic/Gulf-Cooperation-Council>
3. DonnéesMondiales [Internet]. [cité 13 nov 2022]. Membres du CCG - Conseil de coopération du Golfe. Disponible sur: <https://www.donneesmondiales.com/alliances/ccg-cooperation-du-golfe.php>
4. DonnéesMondiales [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Les pays membres de la Ligue arabe. Disponible sur: <https://www.donneesmondiales.com/alliances/ligue-arabe.php>
5. Population Reference Bureau [Internet]. [cité 4 déc 2022]. PRB's 2021 World Population Data Sheet. Disponible sur: <https://interactives.prb.org/2021-wpds/>
6. Stevens IL. The GCC Demographic Shift [Internet]. Arab Health. 2017 [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.arabhealthonline.com/magazine/en/latest-issue/Issue-5/The-GCC-Demographic-Shift.html>
7. La Banque mondiale [Internet]. [cité 5 déc 2022]. Population, total - Qatar, Kuwait, Bahrain, Saudi Arabia, United Arab Emirates, Oman, Yemen, Rep. | Data. Disponible sur: <https://donnees.banquemondiale.org/indicateur/SP.POP.TOTL?locations=QA-KW-BH-SA-AE-OM-YE>
8. Countryeconomy.com [Internet]. [cité 7 déc 2022]. GCC - Cooperation Council for the Arab States of the Gulf 2022. Disponible sur: <https://countryeconomy.com/countries/groups/cooperation-council-arab-states-of-the-gulf>
9. La Banque mondiale [Internet]. [cité 4 déc 2022]. PIB (\$ US courants) - Qatar, Kuwait, Bahrain, Saudi Arabia, United Arab Emirates, Oman, Yemen, Rep. | Data. Disponible sur: <https://donnees.banquemondiale.org/indicateur/NY.GDP.MKTP.CD?locations=QA-KW-BH-SA-AE-OM-YE>
10. Représentation permanente de la France auprès des Organisations Internationales et des Nations unies à Vienne [Internet]. [cité 16 avr 2023]. OPEP. Disponible sur: <https://onu-vienne.delegfrance.org/OPEP>
11. L'OPEP et l'OPEP+ : Définition et pays membres [Internet]. Strategie-Bourse. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.strategie-bourse.com/opec-definition-pays-membres.html>
12. EEAS [Internet]. [cité 27 avr 2023]. EU-GCC Country fiches 2022. Disponible sur: https://www.eeas.europa.eu/eeas/eu-gcc-country-fiches-2022_en
13. Comment les pays du Golfe se préparent-ils à la fin du pétrole ? [Internet]. Fournisseur-Energie. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.fournisseur-energie.com/pays-du-golfe-fin-petrole/>
14. CIA World Factbook [Internet]. [cité 4 déc 2022]. Middle East. Disponible sur: <https://www.cia.gov/the-world-factbook/middle-east/>
15. Trading Economics [Internet]. [cité 4 déc 2022]. Pays. Disponible sur: <https://fr.tradingeconomics.com/countries>
16. Human Development Report 2021-22 [Internet]. United Nations; 2022 [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: <https://hdr.undp.org/content/human-development-report-2021-22>
17. International Monetary Fund [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Real GDP growth. Disponible sur: https://www.imf.org/external/datamapper/NGDP_RPCH@WEO

18. La Banque mondiale [Internet]. [cité 5 déc 2022]. Croissance du PIB (% annuel) - Qatar, Kuwait, Bahrain, Saudi Arabia, United Arab Emirates, Oman, Yemen, Rep. | Data. Disponible sur: <https://donnees.banquemondiale.org/indicateur/NY.GDP.MKTP.KD.ZG?locations=QA-KW-BH-SA-AE-OM-YE>
19. Réserves mondiales de pétrole [Internet]. Planète Énergies. 2022 [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.planete-energies.com/fr/media/chiffres/reserves-mondiales-petrole>
20. La Banque mondiale [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Les données ouvertes de la Banque mondiale. Disponible sur: <https://donnees.banquemondiale.org/>
21. Réserves mondiales de gaz naturel [Internet]. Planète Énergies. 2022 [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.planete-energies.com/fr/media/chiffres/reserves-mondiales-gaz-naturel>
22. CIA World Factbook [Internet]. [cité 17 sept 2022]. Saudi Arabia. Disponible sur: <https://www.cia.gov/the-world-factbook/countries/saudi-arabia/>
23. Chaigne-Oudin AL. Arabie Saoudite [Internet]. Les clés du Moyen-Orient. 2020 [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.lesclesdumoyenorient.com/Arabie-Saoudite.html>
24. Arabie Saoudite, Constitution de 1992 [Internet]. Digithèque MJP. [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: <https://mjp.univ-perp.fr/constit/sa1992.htm>
25. Enjeux économiques contemporains : Avenir des états du Golfe. [Internet]. Geolinks. 2013 [cité 26 avr 2023]. Disponible sur: <https://geolinks.fr/geopolitique/enjeux-economiques-contemporains-avenir-des-etats-du-golfe/>
26. CIA World Factbook [Internet]. [cité 29 oct 2022]. Bahrain. Disponible sur: <https://www.cia.gov/the-world-factbook/countries/bahrain/>
27. Chaigne-Oudin AL. Bahrein [Internet]. Les clés du Moyen-Orient. 2020 [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.lesclesdumoyenorient.com/Bahrein.html>
28. Bahrain 2002 (rev. 2017) Constitution [Internet]. Constitute. [cité 2 nov 2023]. Disponible sur: https://www.constituteproject.org/constitution/Bahrain_2017
29. Trading Economics [Internet]. [cité 4 déc 2022]. Bahreïn. Disponible sur: <https://fr.tradingeconomics.com/bahrain/indicators>
30. Population Pyramids of the World from 1950 to 2100 [Internet]. PopulationPyramid.net. [cité 4 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.populationpyramid.net/bahrain/2050/>
31. Données Mondiales [Internet]. [cité 13 nov 2022]. Émirats arabes unis: données et statistiques du pays. Disponible sur: <https://www.donneesmondiales.com/asie/emirats-arabes-unis/index.php>
32. Chaigne-Oudin AL. Émirats Arabes Unis [Internet]. Les clés du Moyen-Orient. 2020 [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.lesclesdumoyenorient.com/Emirats-Arabes-Unis.html>
33. Emirats arabes unis, Constitution 1996 [Internet]. Digithèque MJP. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <https://mjp.univ-perp.fr/constit/ae1996.htm>
34. CIA World Factbook [Internet]. [cité 28 oct 2022]. United Arab Emirates. Disponible sur: <https://www.cia.gov/the-world-factbook/countries/united-arab-emirates/>
35. Trading Economics [Internet]. [cité 4 déc 2022]. Émirats Arabes Unis. Disponible sur: <https://fr.tradingeconomics.com/united-arab-emirates/indicators>
36. France Diplomatie - Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères [Internet]. [cité 29 oct 2022]. Présentation du Koweït. Disponible sur: <https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/dossiers-pays/koweit/presentation-du-koweit/>

37. Chaigne-Oudin AL. Koweït [Internet]. Les clés du Moyen-Orient. 2020 [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.lesclesdumoyenorient.com/Koweit.html>
38. CIA World Factbook [Internet]. [cité 29 oct 2022]. Kuwait. Disponible sur: <https://www.cia.gov/the-world-factbook/countries/kuwait/>
39. Koweït, Constitution 1962 [Internet]. Digithèque MJP. [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: <https://mjp.univ-perp.fr/constit/kw1962.htm>
40. Trading Economics [Internet]. [cité 4 déc 2022]. Koweït. Disponible sur: <https://fr.tradingeconomics.com/kuwait/indicators>
41. CIA World Factbook [Internet]. [cité 28 oct 2022]. Oman. Disponible sur: <https://www.cia.gov/the-world-factbook/countries/oman/>
42. Trading Economics [Internet]. [cité 4 déc 2022]. Oman. Disponible sur: <https://fr.tradingeconomics.com/oman/indicators>
43. CIA World Factbook [Internet]. [cité 29 oct 2022]. Qatar. Disponible sur: <https://www.cia.gov/the-world-factbook/countries/qatar/>
44. Chaigne-Oudin AL. Qatar [Internet]. Les clés du Moyen-Orient. 2020 [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.lesclesdumoyenorient.com/Qatar.html>
45. Trading Economics [Internet]. [cité 4 déc 2022]. Qatar. Disponible sur: <https://fr.tradingeconomics.com/qatar/indicators>
46. France Diplomatie - Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères [Internet]. [cité 29 oct 2022]. Présentation du Qatar. Disponible sur: <https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/dossiers-pays/qatar/presentation-du-qatar/>
47. CIA World Factbook [Internet]. [cité 5 nov 2022]. Yemen. Disponible sur: <https://www.cia.gov/the-world-factbook/countries/yemen/>
48. Yémen, Mécanisme de Transition 2011 [Internet]. Digithèque MJP. [cité 17 nov 2022]. Disponible sur: <https://mjp.univ-perp.fr/constit/ye2011.htm>
49. France Diplomatie - Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères [Internet]. [cité 5 nov 2022]. Présentation du Yémen. Disponible sur: <https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/dossiers-pays/yemen/presentation-du-yemen/>
50. Bonzon A. Qu'est-ce qui différencie le Qatar de l'Arabie Saoudite? Slate.fr [Internet]. 2013 [cité 21 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.slate.fr/story/77082/qatar-arabie-saoudite>
51. Parlement européen [Internet]. [cité 21 avr 2023]. Les pays du Golfe, l'Iran, l'Iraq et le Yémen | Fiches thématiques sur l'Union européenne. Disponible sur: <https://www.europarl.europa.eu/factsheets/fr/sheet/179/les-pays-du-golfe-l-iran-l-iraq-et-le-yemen>
52. Monde Arabe | Alain Gresh, «L'Egypte et la Tunisie sont presque des miracles». Al-Ahram Hebdo [Internet]. 2011 [cité 21 avr 2023]; Disponible sur: <https://hebdo.ahram.org.eg/arab/ahram/2011/6/8/marab2.htm>
53. Bourdillon Y. Les monarchies du Golfe persique en voie de réconciliation. Les Echos [Internet]. 2021 [cité 21 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/monde/afrique-moyen-orient/les-monarchies-du-golfe-persique-en-voie-de-reconciliation-1278173>
54. Golfe: ostracisé, le Qatar vise l'autosuffisance alimentaire. L'Express [Internet]. 2019 [cité 21 avr 2023]; Disponible sur: https://www.lexpress.fr/styles/golfe-ostracise-le-qatar-vise-l-autosuffisance-alimentaire_2082048.html

55. IPU PARLINE database [Internet]. [cité 21 avr 2023]. Qatar (Majlis Al-Shura), Informations générales. Disponible sur: http://archive.ipu.org/parline-f/reports/1384_A.htm
56. IPU PARLINE database [Internet]. [cité 21 avr 2023]. Bahreïn (Majlis Al-Shura), Informations générales. Disponible sur: http://archive.ipu.org/parline-f/reports/1372_A.htm
57. IPU PARLINE database [Internet]. [cité 21 avr 2023]. Oman (Majles A'Shura), Informations générales. Disponible sur: http://archive.ipu.org/parline-f/reports/1378_A.htm
58. Prier P. Arabie saoudite : des femmes entrent au Conseil du roi. Le Figaro [Internet]. 2013 [cité 21 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.lefigaro.fr/international/2013/01/11/01003-20130111ARTFIG00604-arabie-saoudite-des-femmes-entrent-au-conseil-du-roi.php>
59. Dernier pays à accorder le droit de vote aux femmes [Internet]. 8mars.info. 2015 [cité 21 avr 2023]. Disponible sur: <http://8mars.info/dernier-pays-a-accorder-le-droit-de-vote-aux-femmes>
60. IPU PARLINE database [Internet]. [cité 21 avr 2023]. Arabie Saoudite (Majlis Ash-Shura), Informations générales. Disponible sur: http://archive.ipu.org/parline-f/reports/1373_A.htm
61. An Overview Of The Abu Dhabi Vision 2030 [Internet]. Middle East Briefing. 2022 [cité 25 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.middleeastbriefing.com/news/an-overview-of-the-abu-dhabi-vision-2030/>
62. Bahrain.bh [Internet]. [cité 25 avr 2023]. Bahrain Economic Vision 2030. Disponible sur: https://www.bahrain.bh/wps/portal/!ut/p/a1/IZJfT8IwFMW_ijzscfRu3Z_Ot0kQJYAGRFfSFdKNzPaMSrot7dATDQRwb7d5nduz72niKIZooptS8IMqRW9jWN5ncPEHk-8fsETzGkD1FnnHTB60Fogew7ABh390D8GD8nfkTgMj34w453H1j9cAiQkpvx4Om2A9DD5_QviCLKlalnNgTIh9bbWjWHVXCgHKqYWpZJXNZNi40DOioaVygcMe1HNYwXKeExwFIaxm3DPdwMeMjfbOHBFRFgUCE68HL5Mnjpp2SEnQh2NnlnVAfhrF0fgtI_MGo1P0rEdJv-cvH9BfuXrek1Tm4JWRrwbNLs8BtteVjo_fLQsVTkmEtFGLEUjmvZbY68LY-rNtQMO7Ha7ttRaVqLN9cqB3ySF3tj3f5KoXk2nK4I_3H53ORq5NA-r7SBttT4BJaoecw!!/dl5/d5/L2dBISEvZ0FBIS9nQSEh/
63. Government Communications Office [Internet]. [cité 24 avr 2023]. Qatar National Vision 2030. Disponible sur: <https://www.gco.gov.qa/en/about-qatar/national-vision2030/>
64. Vision 2030 [Internet]. [cité 24 avr 2023]. Homepage: The Progress & Achievements of Saudi Arabia. Disponible sur: <https://www.vision2030.gov.sa/>
65. Ministry of Foreign Affairs [Internet]. [cité 25 avr 2023]. Kuwait Vision 2035 « New Kuwait ». Disponible sur: <https://www.mofa.gov.kw/en>
66. Oman Vision 2040 [Internet]. [cité 25 avr 2023]. Implementation Follow-up Unit | Vision Overview. Disponible sur: <https://www.oman2040.om/vision?lang=en>
67. Global Partnership for Effective Development Co-operation [Internet]. [cité 25 avr 2023]. Yemen's National Development Vision and Plans. Disponible sur: <https://effectivecooperation.org/yemens-national-development-vision-and-plans>
68. Dossier : Affaire Khashoggi : l'onde de choc. Jeune Afrique [Internet]. 2019 [cité 25 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.jeuneafrique.com/dossiers/affaire-khashoggi-londe-de-choc/>
69. Boumediene A. Arabie Saoudite: Les femmes peuvent conduire depuis un an, mais la route pour l'égalité est encore longue. 20 Minutes [Internet]. 2019 [cité 21 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.20minutes.fr/monde/2545327-20190624-arabie-saoudite-femmes-peuvent-conduire-depuis-an-route-egalite-encore-longue>
70. Qatar - Rapport annuel 2022 [Internet]. Amnesty International Belgique; 2022 [cité 25 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.amnesty.be/infos/rapports-annuels/rapport-annuel-2022/rapport-annuel-2022-moyen-orient-afrique-nord/article/qatar-rapport-annuel-2022>

71. Organisation Mondiale du Commerce [Internet]. [cité 25 avr 2023]. Membres et Observateurs de l'OMC. Disponible sur: https://www.wto.org/french/thewto_f/whatis_f/tif_f/org6_f.htm
72. Organisation Mondiale du Commerce [Internet]. [cité 26 avr 2023]. OMC | Émirats arabes unis - Renseignements par Membre. Disponible sur: https://www.wto.org/french/thewto_f/countries_f/united_arab_emirates_f.htm
73. Organisation Mondiale du Commerce [Internet]. [cité 26 avr 2023]. OMC | Royaume d'Arabie saoudite - Renseignements par Membre. Disponible sur: https://www.wto.org/french/thewto_f/countries_f/saudi_arabia_f.htm
74. Organisation Mondiale du Commerce [Internet]. [cité 26 avr 2023]. OMC | Le Royaume de Bahreïn - Renseignements par Membre. Disponible sur: https://www.wto.org/french/thewto_f/countries_f/bahrain_f.htm
75. United States Trade Representative [Internet]. [cité 26 avr 2023]. Bahrain Free Trade Agreement. Disponible sur: <http://ustr.gov/trade-agreements/free-trade-agreements/bahrain-fta>
76. Organisation Mondiale du Commerce [Internet]. [cité 26 avr 2023]. OMC | Koweït - Renseignements par Membre. Disponible sur: https://www.wto.org/french/thewto_f/countries_f/kuwait_f.htm
77. Organisation Mondiale du Commerce [Internet]. [cité 26 avr 2023]. OMC | Oman - Renseignements par Membre. Disponible sur: https://www.wto.org/french/thewto_f/countries_f/oman_f.htm
78. Organisation Mondiale du Commerce [Internet]. [cité 26 avr 2023]. OMC | Qatar - Renseignements par Membre. Disponible sur: https://www.wto.org/french/thewto_f/countries_f/qatar_f.htm
79. Organisation Mondiale du Commerce [Internet]. [cité 26 avr 2023]. OMC | Yémen - Renseignements par Membre. Disponible sur: https://www.wto.org/french/thewto_f/countries_f/yemen_f.htm
80. TheGlobalEconomy.com [Internet]. [cité 26 avr 2023]. Compare countries. Disponible sur: <https://www.theglobaleconomy.com/compare-countries/>
81. Visit Qatar [Internet]. [cité 26 avr 2023]. Education City. Disponible sur: <https://visitqatar.com/fr-fr/highlights/iconic-places/education-city>
82. Masson P. Riyad espère attirer les touristes avec un visa de transit gratuit. L'Orient-Le Jour [Internet]. 2023 [cité 26 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.lorientlejour.com/article/1326922/riyad-espere-attirer-les-touristes-avec-un-visa-de-transit-gratuit.html>
83. Direction générale du Trésor [Internet]. 2021 [cité 26 avr 2023]. La Saudi Vision 2030 fête ses 5 ans : point d'étape sur son pilier économique - ARABIE SAOUDITE. Disponible sur: <https://www.tresor.economie.gouv.fr/Pays/SA/etat-d-avancement-de-la-vision-2030-en-arabie-saoudite>
84. Blachez O. Conseil de coopération du Golfe [Internet]. Les clés du Moyen-Orient. 2020 [cité 18 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.lesclesdumoyenorient.com/Conseil-de-cooperation-du-Golfe.html>
85. Secretariat General of the GCC [Internet]. [cité 18 avr 2023]. Objectives. Disponible sur: <http://gcc-sg.org/en-us/AboutGCC/Pages/StartingPointsAndGoals.aspx>
86. Secretariat General of the GCC [Internet]. [cité 17 avr 2023]. The Charter. Disponible sur: <http://gcc-sg.org/en-us/AboutGCC/Pages/Primarylaw.aspx>
87. Secretariat General of the GCC [Internet]. [cité 18 avr 2023]. Organizational Structure. Disponible sur: <http://gcc-sg.org/en-us/AboutGCC/Pages/OrganizationalStructure.aspx>
88. Secretariat General of the GCC [Internet]. [cité 18 avr 2023]. The Free Trade Area FTA. Disponible sur: <https://www.gcc-sg.org/en->

us/CooperationAndAchievements/Achievements/EconomicCooperation/TheCustomsUnion/Achievements/Pages/ITheFreeTradeAreaFTA.aspx

89. Secretariat General of the GCC [Internet]. [cité 18 avr 2023]. The GCC Customs Union – January 2003. Disponible sur: <https://www.gcc-sg.org/en-us/CooperationAndAchievements/Achievements/EconomicCooperation/TheCustomsUnion/Achievements/Pages/ITheGCCCustomsUnionJanuary200.aspx>
90. Secretariat General of the GCC [Internet]. [cité 18 avr 2023]. Objectives. Disponible sur: <https://www.gcc-sg.org/en-us/CooperationAndAchievements/Achievements/EconomicCooperation/TheCustomsUnion/Pages/Objectives.aspx>
91. Secretariat General of the GCC [Internet]. [cité 19 avr 2023]. GCC Economic nationality. Disponible sur: <https://www.gcc-sg.org/en-us/CooperationAndAchievements/Achievements/EconomicCooperation/TheGCCCommonMarketandEconomicnationality/Pages/GCCEconomicnationality.aspx>
92. Secretariat General of the GCC [Internet]. [cité 19 avr 2023]. Concept and Outset. Disponible sur: <https://www.gcc-sg.org/en-us/CooperationAndAchievements/Achievements/EconomicCooperation/TheMonetaryUnionandtheSingleCurrency/Pages/ConceptandOutset.aspx>
93. GCC plans to implement unified « Schengen-style » visa for tourists, expats [Internet]. Middle East Monitor. 2023 [cité 5 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.middleeastmonitor.com/20230504-gcc-plans-to-implement-unified-schengen-style-visa-for-tourists-expats/>
94. Secretariat General of the GCC [Internet]. [cité 20 avr 2023]. Dialogue with friendly countries and international groups. Disponible sur: <https://www.gcc-sg.org/en-us/CooperationAndAchievements/Achievements/PoliticalAffairs/Majorachievementsinthefieldofforeignpolicy/Pages/Dialoguewithfriendlycountries.aspx>
95. Secretariat General of the GCC [Internet]. [cité 20 avr 2023]. Contribute to encircle and ending the Iran-Iraq war. Disponible sur: <https://www.gcc-sg.org/en-us/CooperationAndAchievements/Achievements/PoliticalAffairs/Majorachievementsinthefieldofforeignpolicy/Pages/Contributeoencircleandendingt.aspx>
96. Secretariat General of the GCC [Internet]. [cité 20 avr 2023]. Kuwait liberated. Disponible sur: <https://www.gcc-sg.org/en-us/CooperationAndAchievements/Achievements/PoliticalAffairs/Majorachievementsinthefieldofforeignpolicy/Pages/Kuwaitliberated.aspx>
97. Secretariat General of the GCC [Internet]. [cité 20 avr 2023]. Solution to the Syrian crisis and to meet the aspirations of the Syrian people. Disponible sur: <https://www.gcc-sg.org/en-us/CooperationAndAchievements/Achievements/PoliticalAffairs/Majorachievementsinthefieldofforeignpolicy/Pages/SolutiontotheSyriancrisisandto.aspx>
98. Secretariat General of the GCC [Internet]. [cité 20 avr 2023]. Events in Bahrain. Disponible sur: <https://www.gcc-sg.org/en-us/CooperationAndAchievements/Achievements/PoliticalAffairs/Majorachievementsinthefieldofforeignpolicy/Pages/EventsinBahrain.aspx>
99. Secretariat General of the GCC [Internet]. [cité 20 avr 2023]. Support for the unity and stability of Yemen and career development. Disponible sur: <https://www.gcc-sg.org/en-us/CooperationAndAchievements/Achievements/PoliticalAffairs/Majorachievementsinthefieldofforeignpolicy/Pages/Supportfortheunityandstability.aspx>
100. Secretariat General of the GCC [Internet]. [cité 20 avr 2023]. Achievements. Disponible sur: <https://www.gcc-sg.org/en-us/CooperationAndAchievements/Achievements/Pages/Default.aspx>

101. Hammond A. Analysis: Saudi Gulf union plan stumbles as wary leaders seek detail. Reuters [Internet]. 2012 [cité 21 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.reuters.com/article/us-gulf-union-idUSBRE84G0WN20120517>
102. IDF Diabetes Atlas 2021 - 10th Edition [Internet]. IDF Diabetes Atlas; 2021 [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
103. GCC Healthcare Industry Report - March 2023 [Internet]. Alpen Capital; 2023 [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: <https://alpencapital.com/research/2023/alpen-capital-gcc-healthcare-industry-report-mar-2023.php>
104. Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. [cité 5 déc 2022]. Saudi Arabia. Disponible sur: <https://www.healthdata.org/saudi-arabia>
105. World Health Organization (WHO) [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Global health estimates: Leading causes of DALYs. Disponible sur: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/global-health-estimates-leading-causes-of-dalys>
106. L'Arabie Saoudite, un modèle à suivre contre le tabagisme dans le monde arabe. Arab News [Internet]. 2022 [cité 5 déc 2022]; Disponible sur: <https://www.arabnews.fr/node/269786/monde-arabe>
107. Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. [cité 5 déc 2022]. Bahrain. Disponible sur: <https://www.healthdata.org/bahrain>
108. Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. [cité 5 déc 2022]. United Arab Emirates. Disponible sur: <https://www.healthdata.org/united-arab-emirates>
109. Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. [cité 5 déc 2022]. Kuwait. Disponible sur: <https://www.healthdata.org/kuwait>
110. Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. [cité 5 déc 2022]. Oman. Disponible sur: <https://www.healthdata.org/oman>
111. Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. [cité 5 déc 2022]. Qatar. Disponible sur: <https://www.healthdata.org/qatar>
112. Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. [cité 5 déc 2022]. Yemen. Disponible sur: <https://www.healthdata.org/yemen>
113. UAE and Saudi Arabia lead Gulf healthcare spending, sector to hit \$135.5bn by 2027. Arabian Business [Internet]. 2023 [cité 27 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.arabianbusiness.com/industries/healthcare/uae-and-saudi-arabia-lead-gulf-healthcare-spending-sector-to-hit-135-5bn-by-2027>
114. Lillywhite I. Healthcare expenditure in GCC to reach \$135.5bln in 2027. Zawya [Internet]. 2023 [cité 27 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.zawya.com/en/business/healthcare/healthcare-expenditure-in-gcc-to-reach-1355bln-in-2027-wr3f1cj5>
115. GCCE Healthcare Industry Report 2022 [Internet]. Mashreq Bank and JLL; 2022 [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.meedmashreqindustryinsight.com/gcce-healthcare-industry-report-2022/>
116. Royal Decree No. M/10 (1 Jumada I 1420 / 12 August 1999); Council of Minister's Resolution No. 71 (27 Rabi' II 1420 / 9 August 1999), related to providing and regulating health care to non-Saudi residents of the Kingdom [Internet]. Council of Health Insurance. 1999 [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: <https://chi.gov.sa/en/AboutCCHI/Rules/Pages/default.aspx>
117. Healthcare in Saudi Arabia: An industry overview. Omnia Health [Internet]. 2022 [cité 29 avr 2023]; Disponible sur: <https://insights.omnia-health.com/saudi-arabia/healthcare-saudi-arabia-industry-overview>

118. Bahrain.bh [Internet]. [cité 28 avr 2023]. Healthcare. Disponible sur: https://www.bahrain.bh/new/en/health_en.html#sub-themes
119. ITMJ. Compulsory health insurance planned for locals and expats in Bahrain. LaingBuisson News [Internet]. 2020 [cité 29 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.laingbuissonnews.com/imtj/news-imtj/compulsory-health-insurance-planned-for-locals-and-expats-in-bahrain/>
120. ITMJ. Bahrain to launch compulsory health insurance. LaingBuisson News [Internet]. 2022 [cité 30 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.laingbuissonnews.com/imtj/news-imtj/bahrain-to-launch-compulsory-health-insurance/>
121. Ministry of Health [Internet]. [cité 28 avr 2023]. MoH Initiatives related to 2030 vision. Disponible sur: <https://www.moh.gov.bh/Ministry/MOH2030Vision>
122. UAE Embassy in Washington, DC [Internet]. [cité 28 avr 2023]. Healthcare. Disponible sur: <https://www.uae-embassy.org/discover-uae/society/healthcare>
123. The Official Portal of the UAE Government [Internet]. [cité 28 avr 2023]. Health insurance. Disponible sur: <https://u.ae/en/information-and-services/health-and-fitness/health-insurance>
124. Everything you should know about Health Insurance in UAE [Internet]. Gargash Insurance. 2023 [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.gargashinsurance.com/blogs/everything-you-should-know-about-health-insurance-in-uae/>
125. Misquitta C. Kuwait introduces new compulsory health insurance worth KD130 [Internet]. Kwt Today. 2021 [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: <https://kwttoday.com/kuwait-introduces-new-compulsory-health-insurance-worth-kd130/>
126. Al Maashani Q. Rollout of mandatory health insurance in 2023: Oman. Zawya [Internet]. 2022 [cité 28 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.zawya.com/en/world/middle-east/rollout-of-mandatory-health-insurance-in-2023-oman-mec2kfyf>
127. Hamad Medical Corporation [Internet]. [cité 28 avr 2023]. Our Organization. Disponible sur: <https://www.hamad.qa:443/EN/About-Us/Our-Organization/Pages/default.aspx>
128. Primary Health Care Corporation [Internet]. [cité 28 avr 2023]. PHCC Homepage. Disponible sur: <https://www.phcc.gov.qa/>
129. The Report: Qatar 2020 - Demand for health services rises in Qatar [Internet]. Oxford Business Group; 2020 [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: <https://oxfordbusinessgroup.com/reports/qatar/2020-report/economy/keeping-pace-the-private-sector-is-set-to-play-a-more-important-role-as-demand-for-medical-services-continues-to-rise>
130. Higham E, Wayne J, Muse N. New mandatory health insurance system introduced in Qatar [Internet]. Clyde & Co. 2023 [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.clydeco.com:443/insights/2021/12/new-mandatory-health-insurance-system-introduced-i>
131. Fuss M. *Increasing Health Care Access in Yemen Through Community-Based Health Insurance*. Indiana Journal of Global Legal Studies. 2016;23(2):795-818.
132. 2020 Annual Overview of Healthcare in the GCC - Growth opportunities for 2021 and beyond [Internet]. Frost & Sullivan, Mashreq; 2020 [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.mashreqbank.com/-/jssmedia/pdfs/corporate/healthcare/2020-Annual-Overview-of-Healthcare-in-the-GCC.ashx>
133. Leem [Internet]. 2023 [cité 25 sept 2023]. Marché français. Disponible sur: <https://www.leem.org/marche-francais>
134. GCC Healthcare and Pharmaceutical Sector Report - Healthcare Sector at the Fore [Internet]. Ardent Advisory & Accounting; 2021 [cité 30 avr 2023]. Disponible sur:

<https://ardentadvisory.com/pdf/GCC%20HEALTHCARE%20AND%20PHARMACEUTICAL%20SECTOR%20REPORT.pdf>

135. Zaman S. Abu Dhabi pharmacies told to dispense generic medicines in new regulation. Gulf News [Internet]. 2018 [cité 1 mai 2023]; Disponible sur: <https://gulfnews.com/uae/health/abu-dhabi-pharmacies-told-to-dispense-generic-medicines-in-new-regulation-1.2260407>
136. Nupco [Internet]. [cité 1 mai 2023]. About Nupco. Disponible sur: <https://www.nupco.com/en/about-nupco/>
137. Business France [Internet]. 2017 [cité 1 mai 2023]. Emirats Arabes Unis/Arabie Saoudite - Mise en place d'une taxe de 100 % sur le tabac et les boissons énergisantes (réglementation). Disponible sur: <https://www.businessfrance.fr/emirats-arabes-unis-arabie-saoudite-mise-en-place-d-une-taxe-de-100-sur-le-tabac-et-les-boissons-energisantes-reglementation>
138. Langlois E. *La réglementation pharmaceutique dans les pays du Golfe: mise en place, évolution et limites* [Internet] [Thèse d'exercice : Pharm.]. Aix-Marseille Université; 2021. 111 p. [cité 2 nov 2023]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03544012>
139. Heneghan J. What is a Stringent Regulatory Authority? [Internet]. Pharmacy Consulting. 2021 [cité 26 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.pharmacyconsulting.co.uk/regulation/what-is-a-stringent-regulatory-authority/>
140. World Health Organization (WHO) [Internet]. 2022 [cité 26 sept 2023]. WHO collaborative registration procedure using stringent regulatory authorities' medicine evaluation: reliance in action? Disponible sur: <https://www.who.int/news/item/15-02-2022-who-collaborative-registration-procedure-using-stringent-regulatory-authorities-medicine-evaluation-reliance-in-action>
141. McAuslane N, Cone M, Collins J, Walker S. *Emerging Markets and Emerging Agencies: A Comparative Study of How Key Regulatory Agencies in Asia, Latin America, the Middle East, and Africa are Developing Regulatory Processes and Review Models for New Medicinal Products*. Ther. Innov. Regul. Sci. 2009;43(3):349-59.
142. Saudi Food and Drug Authority [Internet]. [cité 19 nov 2022]. Overview. Disponible sur: <https://www.sfda.gov.sa/en/overview>
143. Saudi Food and Drug Authority [Internet]. [cité 25 nov 2022]. Authority Strategy. Disponible sur: <https://www.sfda.gov.sa/en/vision-and-mission>
144. Regulatory Framework for Drug Approvals - v 6.3 [Internet]. SFDA Guideline; 2020. Disponible sur: https://www.sfda.gov.sa/sites/default/files/2022-02/Regulatory6.3_0.pdf
145. Saudi Food and Drug Authority [Internet]. [cité 23 nov 2022]. Guidelines. Disponible sur: <https://www.sfda.gov.sa/en/Guide?tags=All>
146. Hashan H, Aljuffali I, Patel P, Walker S. *The Saudi Arabia Food and Drug Authority: An Evaluation of the Registration Process and Good Review Practices in Saudi Arabia in Comparison with Australia, Canada and Singapore*. Pharm. Med. 2016;30(1):37-47.
147. Saudi Food and Drug Authority [Internet]. [cité 30 déc 2022]. Pricing Rules for Pharmaceutical Products. Disponible sur: <https://www.sfda.gov.sa/en/regulations/66357>
148. Saudi FDA's New Pricing Guidelines and Impact on the Region [Internet]. Biomapas. [cité 23 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.biomapas.com/saudi-fdas-new-pricing-guidelines-and-impact-on-the-region/>
149. Press Release : ICH Assembly Virtual Meeting, June 2021 [Internet]. ICH Official web site. 2021 [cité 23 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ich.org/pressrelease/press-release-ich-assembly-virtual-meeting-june-2021>

150. Alsager S, Hashan H, Walker S. *The Saudi Food and Drug Authority: Shaping the Regulatory Environment in the Gulf Region*. Pharm. Med. 2015;29(2):93-103.
151. National Health Regulatory Authority Bahrain [Internet]. [cité 25 nov 2022]. Overview. Disponible sur: <https://www.nhra.bh/About/Overview/>
152. National Health Regulatory Authority Bahrain [Internet]. [cité 2 mai 2023]. NHRA Chart. Disponible sur: <https://www.nhra.bh/About/NHRACart/>
153. International Manufacturing Site Licensing Procedure - v 1.4 [Internet]. NHRA Guideline; 2022. Disponible sur: https://www.nhra.bh/Departments/PPR/MediaHandler/GenericHandler/documents/departments/PPR/International%20Manufacturing/PPR_Procedure_International%20Manufacturing%20Site%20Licensing%20Procedure_V1.4_20220126.pdf
154. Medicine Licensing Guideline - v 3.0 [Internet]. NHRA Guideline; 2020. Disponible sur: https://www.nhra.bh/Departments/PPR/MediaHandler/GenericHandler/documents/departments/PPR/Medicine/Guidelines/PPR_Guideline_Medicine%20Licensing%20Guideline_V.3.0_2020.pdf
155. Health Products Licensing Guideline - v 2.0 [Internet]. NHRA Guideline; 2022. Disponible sur: https://www.nhra.bh/Departments/PPR/MediaHandler/GenericHandler/documents/departments/PPR/Health%20Products/PPR_Guideline_Health%20Products%20Licensing%20Guideline_V2.0_20221110.pdf
156. Resolution No. (32) of 2020 - Issuing regulation for medicines and pharmaceutical products registration system, Their price determination and announcement [Internet]. NHRA Guideline; 2020. Disponible sur: [https://www.nhra.bh/Departments/PPR/MediaHandler/GenericHandler/documents/departments/LAU/PPR/PPR_Resolution_Resolution%20\(32\)%20for%202020%20regarding%20regulating%20medicines%20and%20pharmaceutical%20products%20registration%20and%20their%20prices%20and%20announcemnt_20200823.pdf](https://www.nhra.bh/Departments/PPR/MediaHandler/GenericHandler/documents/departments/LAU/PPR/PPR_Resolution_Resolution%20(32)%20for%202020%20regarding%20regulating%20medicines%20and%20pharmaceutical%20products%20registration%20and%20their%20prices%20and%20announcemnt_20200823.pdf)
157. NHRA Initiative for Supporting the Authorization of COVID-19 Medications [Internet]. NHRA Guideline; 2021. Disponible sur: https://www.nhra.bh/Departments/PPR/MediaHandler/GenericHandler/documents/departments/PPR/Medicine/Guidelines/PPR_NHRA%20Initiative%20for%20Supporting%20the%20Authorization%20of%20Medicines%20for%20Covid%2019_20210601.pdf
158. Ministry of Health and Prevention - UAE [Internet]. [cité 26 nov 2022]. MOHAP Strategy. Disponible sur: <https://mohap.gov.ae/en/about-us/mohap-strategy>
159. Ministry of Health and Prevention - UAE [Internet]. [cité 26 nov 2022]. Organization Structure. Disponible sur: <https://mohap.gov.ae/en/about-us/organization-structure>
160. Ministry of Health and Prevention - UAE [Internet]. [cité 27 nov 2022]. Registration of a Conventional Pharmaceutical Product. Disponible sur: <https://mohap.gov.ae/en/services/registration-of-a-conventional-pharmaceutical-product>
161. Ministry of Health and Prevention - UAE [Internet]. [cité 28 nov 2022]. Issue of a Single Medical Product Pricing Certificate. Disponible sur: <https://mohap.gov.ae/en/services/issue-of-a-single-medical-product-pricing-certificate>
162. Hasan RSI, Lessing C. Pharmaceutical Pricing Policies in the Gulf Countries' Council (GCC) and the United Arab Emirates (UAE). In: Babar ZUD, éditeur. *Pharmaceutical Prices in the 21st Century*. Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 297-307.
163. mohamoon.net. Gulf Legislation Network Legalisation [Internet]. [cité 27 nov 2022]. Disponible sur: <https://gulflegislation.com/default.aspx?Action=DispalyAllLegs&&CatID=2483&id=2295&type=3>
164. Alostad A. Registration Requirements for Herbal Medicines in Kuwait and Internationally [Internet] [Thèse de doctorat : Pharm.]. The University of Manchester (UK); 2019. 247 p. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur:

[https://www.research.manchester.ac.uk/portal/en/theses/registration-requirements-for-herbal-medicines-in-kuwait-and-internationally\(804e6ff4-12c2-47b6-a9f0-5112f09fd17d\).html](https://www.research.manchester.ac.uk/portal/en/theses/registration-requirements-for-herbal-medicines-in-kuwait-and-internationally(804e6ff4-12c2-47b6-a9f0-5112f09fd17d).html)

165. Kuwait's New Pharmaceutical Registration Guidelines [Internet]. Al Tamimi & Company. 2020 [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.tamimi.com/news/kuwaits-new-pharmaceutical-registration-guidelines/>
166. Ministry of Health - Oman [Internet]. [cité 1 déc 2022]. MOH Vision, Mission and Goals. Disponible sur: <https://www.moh.gov.om/en/-51>
167. Ministry of Health - Oman [Internet]. 2021 [cité 2 mai 2023]. Tenth Five-Year Plan for Health Development (2021-2025) Launched. Disponible sur: <https://www.moh.gov.om/en/-/-2021-2025-2040>
168. Ministry of Health - Oman [Internet]. [cité 2 déc 2022]. Organization Chart. Disponible sur: <https://www.moh.gov.om/en/organization-chart>
169. Ministry of Health - Oman [Internet]. [cité 2 déc 2022]. Units. Disponible sur: <https://www.moh.gov.om/en/web/dgpadc/directorates>
170. Ministry of Health - Oman [Internet]. [cité 1 déc 2022]. Introduction - Ministry of Health. Disponible sur: <https://www.moh.gov.om/en/web/dgpadc>
171. Oman Guidance on eCTD Submissions - v 3.0 [Internet]. Oman MOH-DGPA&DC Guideline; 2018. Disponible sur: <https://www.moh.gov.om/documents/16539/0/2GUIDANCE+TO+ECTD+V3-.pdf/82cb68ba-aa84-6eed-1a88-a9f8f0644b14>
172. Ministry of Public Health - Qatar [Internet]. [cité 2 déc 2022]. National Health Strategy 2018 - 2022. Disponible sur: <https://www.moph.gov.qa:443/english/strategies/National-Health-Strategy-2018-2022/Pages/default.aspx>
173. Ministry of Public Health - Qatar [Internet]. [cité 2 déc 2022]. Organization Chart. Disponible sur: <https://www.moph.gov.qa:443/english/aboutus/Pages/Organization-Chart.aspx>
174. Ministry of Public Health - Qatar [Internet]. [cité 2 déc 2022]. Service Details. Disponible sur: <https://www.moph.gov.qa:443/english/OurServices/advancedsearch/Pages/servicesdetails.aspx?serviceId=198>
175. Mohamed Ibrahim MI. Pharmaceutical Pricing Policies in Qatar. In: Babar ZUD, éditeur. Pharmaceutical Prices in the 21st Century. Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 229-49.
176. Ministry of Public Health & Population - Yemen [Internet]. [cité 3 déc 2022]. Disponible sur: https://moh.gov.ye/page_details.aspx?id=3
177. SBDMA Yemen [Internet]. [cité 3 déc 2022]. Supreme Board of Drugs and Medical Appliances. Disponible sur: <https://www.sbd-ye.org/index.php/about-us/%D8%A5%D9%86%D8%B4%D8%A7%D8%A1-%D8%A7%D9%84%D9%87%D9%8A%D8%A6%D8%A9.html>
178. SBDMA Yemen [Internet]. [cité 3 déc 2022]. Organization Chart. Disponible sur: <https://www.sbd-ye.org/index.php/about-us/org-chart.html>
179. SBDMA Yemen [Internet]. [cité 2 mai 2023]. List of fees for registering pharmaceutical factories. Disponible sur: <https://www.sbd-ye.org/index.php/regulations-laws/decisions-regulations/55-regulations-laws2.html>
180. Al-Essa RK. Evaluation of the regulation review processes, quality of decision-making and strategic planning in the Gulf Cooperation Council (GCC) states [Internet] [Thèse de doctorat: Pharm.]. Cardiff University (UK); 2011. 331 p. Disponible sur: <https://orca.cardiff.ac.uk/id/eprint/54418/3/U584519%20%281%29.pdf>

181. SBDMA Yemen [Internet]. [cité 2 mai 2023]. Regulations regulating the manufacture and trade of medicines, medical supplies and the like. Disponible sur: <https://www.sbd-ye.org/index.php/regulations-laws/decisions-regulations/56-regulations-laws3.html>
182. Secretariat General of the GCC [Internet]. [cité 6 déc 2022]. Cooperation in the Field of Health. Disponible sur: <https://www.gcc-sg.org/en-us/CooperationAndAchievements/Achievements/CooperationinthefieldofHumanandEnvironmentAffairs/Pages/CooperationintheFiledofHealth.aspx>
183. Gulf Health Council [Internet]. [cité 5 déc 2022]. GHC Overview. Disponible sur: <https://ghc.sa/en/overview/>
184. Gulf Health Council [Internet]. [cité 6 déc 2022]. Expatriates Check-up Program. Disponible sur: <https://ghc.sa/en/expatriates/>
185. Gulf Health Council [Internet]. [cité 6 déc 2022]. Technical Committees. Disponible sur: <https://ghc.sa/en/health-committees/>
186. Gulf Health Council [Internet]. [cité 6 déc 2022]. Studies & Resources. Disponible sur: <https://ghc.sa/en/health-research-unit/>
187. Gulf CDC [Internet]. [cité 2 mai 2023]. Disponible sur: <https://ghc.sa/en/studies-resources/>
188. Gulf Health Council [Internet]. [cité 6 déc 2022]. Joint Procurement. Disponible sur: <https://ghc.sa/en/joint-procurement/>
189. Gulf Health Council [Internet]. [cité 19 déc 2022]. Central Registration. Disponible sur: <https://ghc.sa/en/central-registration/>
190. Khoja T, Bawazir S. *Group purchasing of pharmaceuticals and medical supplies by the Gulf Cooperation Council states*. East. Mediterr. Health J. 2005;11:217-25.
191. Taawon Procurement Portal [Internet]. [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: <https://taawon-ghc.com/esop/ksa-ghc-host/public/web/login.html#gulf>
192. Hashan HM, Al-Muteb SK, Alismail IA, Alsaleh ON, Alkherb ZM, McAuslane N, et al. *Evaluation of the Performance of the Gulf Cooperation Council Centralised Regulatory Review Process: Strategies to Improve Product Authorisation Efficiency and Quality*. Pharm. Med. 2022;36(4):223-31.
193. Khan SU, Kamaraj R. *A Review on the Centralised Registration Procedure in the Gulf Cooperation Council (GCC) Region*. Research J. Pharm. and Tech. 2018;11(12):5653-68.
194. Taawon Procurement Portal [Internet]. [cité 10 déc 2022]. Rules and Regulations. Disponible sur: https://taawon-ghc.com/esop/ksa-ghc-host/public/web/ph_rulesregulations_regulations.html
195. Centralized Procedure in the GCC Region [Internet]. Biomapas. [cité 10 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.biomapas.com/centralized-registration-procedure-gcc-region/>
196. ICH Conditions [Internet]. Q1 Scientific. 2017 [cité 18 mars 2023]. Disponible sur: <https://q1scientific.com/ich-conditions/>
197. Expediting access through Reliance Pathways: MENA region [Internet]. Biomapas. [cité 5 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.biomapas.com/expediting-access-through-reliance-pathways-mena-region/>
198. eCTD implementation across MENA region: What is the current status? [Internet]. Biomapas. [cité 12 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.biomapas.com/ectd-implementation-across-mena-region-what-is-the-current-status/>

199. GS1 [Internet]. [cité 17 mars 2023]. GS1 Healthcare Strategy 2023-2027. Disponible sur: <https://www.gs1.org/industries/healthcare/strategy>
200. Drugs serialization and barcoding in Saudi Arabia and MENA region [Internet]. Biomapas. [cité 17 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.biomapas.com/drugs-serialization-and-barcoding-in-saudi-arabia-and-mena-region/>
201. NHRA Bahrain serialisation guideline for pharma companies [Internet]. Manufacturing Chemist. 2022 [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: https://www.manufacturingchemist.com/news/article_page/NHRA_Bahrain_serialisation_guideline_for_pharma_companies/200575
202. UAE Pharmaceutical Products Traceability [Internet]. Al Tamimi & Company. 2021 [cité 18 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.tamimi.com/news/uae-pharmaceutical-products-traceability/>
203. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2011 [cité 3 avr 2023]. Gulf Cooperation Council (GCC) Biosimilar Medicinal Products Workshop. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/events/gulf-cooperation-council-gcc-biosimilar-medicinal-products-workshop>
204. WHO Technical Report Series 1033 - 55th report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations [Internet]. World Health Organization (WHO); 2021 [cité 19 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/55th-report-of-the-who-expert-committee-on-specifications-for-pharmaceutical-preparations>
205. Bujar M, Donelan R, McAuslane N, Walker S, Salek S. *Assessing the Quality of Decision Making in the Development and Regulatory Review of Medicines: Identifying Biases and Best Practices*. Ther. Innov. Regul. Sci. 2017;51(2):250-6.
206. What are National, Mutual Recognition, Decentralized and Centralized Procedures? [Internet]. Freyr Solutions. [cité 10 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.freyrsolutions.com/what-is-national-mutual-recognition-decentralized-centralized-procedures>
207. Commission Européenne [Internet]. 2020 [cité 5 mars 2023]. Carte géographique de l'Union européenne à 27. Disponible sur: <https://audiovisual.ec.europa.eu/fr/photo/P-042236~2F00-11>
208. Centre d'Information sur les Institutions Européennes (CIIE) [Internet]. [cité 2 mai 2023]. La construction européenne. Disponible sur: <https://www.strasbourg-europe.eu/la-construction-europeenne/>
209. La Banque mondiale [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Union européenne | Data. Disponible sur: <https://donnees.banquemondiale.org/region/union-europeenne>
210. L'économie européenne et l'euro [Internet]. Touteurope.eu. [cité 10 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.touteurope.eu/economie-et-social/l-economie-europeenne-et-l-euro/>
211. Union européenne [Internet]. [cité 5 mars 2023]. Faits et chiffres, économie de l'UE. Disponible sur: https://european-union.europa.eu/principles-countries-history/key-facts-and-figures/economy_fr
212. PopulationData.net [Internet]. [cité 10 avr 2023]. Palmarès - Indicateur de développement humain (IDH) - Europe. Disponible sur: <https://www.populationdata.net/palmares/idh/europe/>
213. Insee [Internet]. 2022 [cité 10 avr 2023]. Santé en Europe – Femmes et hommes, l'égalité en question. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/6047785?sommaire=6047805>
214. Leem [Internet]. 2023 [cité 10 avr 2023]. Marché mondial. Disponible sur: <https://www.leem.org/marche-mondial>
215. Vie publique [Internet]. [cité 21 mars 2023]. Quelles institutions incarnent le pouvoir exécutif, législatif et judiciaire au sein de l'Union européenne ? Disponible sur: <http://www.vie-publique.fr/fiches/20326-pouvoir-executif-legislatif-et-judiciaire-au-sein-de-lunion-europeenne>

216. Centre d'Information sur les Institutions Européennes (CIIE) [Internet]. [cité 2 mai 2023]. Les institutions de l'Union européenne. Disponible sur: <https://www.strasbourg-europe.eu/les-institutions-de-lunion-europeenne/>
217. Parlement européen [Internet]. [cité 2 mai 2023]. Pouvoir de contrôle. Disponible sur: <https://www.europarl.europa.eu/about-parliament/fr/powers-and-procedures/supervisory-powers>
218. Vie publique [Internet]. [cité 2 mai 2023]. Qu'est-ce que la Cour de justice de l'Union européenne (CJUE)? Disponible sur: <http://www.vie-publique.fr/fiches/20342-la-cour-de-justice-de-lunion-europeenne-cjue>
219. Vie publique [Internet]. [cité 21 mars 2023]. Quel est le rôle de la Cour des comptes européenne? Disponible sur: <http://www.vie-publique.fr/fiches/20350-quel-est-le-role-de-la-cour-des-comptes-europeenne>
220. Parlement européen [Internet]. [cité 2 mai 2023]. Historique de l'Union économique et monétaire | Fiches thématiques sur l'Union européenne. Disponible sur: <https://www.europarl.europa.eu/factsheets/fr/sheet/79/historique-de-l-union-economique-et-monetaire>
221. Vie publique [Internet]. [cité 2 mai 2023]. Qu'est-ce que le marché intérieur? Disponible sur: <http://www.vie-publique.fr/fiches/20404-quest-ce-que-le-marche-interieur>
222. Vie publique [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Union européenne. Disponible sur: <http://www.vie-publique.fr/fiches/union-europeenne>
223. Vie publique [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Vers une extension des compétences de l'Union européenne? Disponible sur: <http://www.vie-publique.fr/fiches/20415-vers-une-extension-des-competences-de-lunion-europeenne>
224. Le fonctionnement de l'Europe de la santé [Internet]. Touteurope.eu. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.touteurope.eu/fonctionnement-de-l-ue/le-fonctionnement-de-l-europe-de-la-sante/>
225. Commission Européenne [Internet]. 2023 [cité 22 mars 2023]. Une stratégie pharmaceutique pour l'Europe. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe_fr
226. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [cité 2 mai 2023]. History of EMA. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/history-ema>
227. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [cité 7 mars 2023]. Who we are. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/who-we-are>
228. Union européenne [Internet]. [cité 5 mars 2023]. Agence européenne des médicaments – EMA. Disponible sur: https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/institutions-and-bodies-profiles/ema_fr
229. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [cité 5 mars 2023]. Accelerated assessment. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment>
230. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [cité 5 mars 2023]. Conditional marketing authorisation. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>
231. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [cité 5 mars 2023]. Exceptional circumstances. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/exceptional-circumstances>
232. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [cité 5 mars 2023]. Medicines for use outside the European Union. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/medicines-use-outside-european-union>

233. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [cité 5 mars 2023]. PRIME: priority medicines. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>
234. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [cité 5 mars 2023]. Adaptive pathways. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/adaptive-pathways>
235. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [cité 1 mars 2023]. Obtaining an EU marketing authorisation, step-by-step. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/obtaining-eu-marketing-authorisation-step-step>
236. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [cité 1 mars 2023]. Committee for Medicinal Products Human Use (CHMP). Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp>
237. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [cité 3 mai 2023]. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac>
238. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [cité 28 févr 2023]. Pre-authorisation guidance. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/pre-authorisation-guidance>
239. Centralised Procedure Process [Internet]. Asphalion. 2021 [cité 4 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.asphalion.com/news/centralised-procedure-process/>
240. Commission Européenne [Internet]. [cité 28 févr 2023]. Authorisation procedures - The centralised procedure. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/legal-framework-governing-medicinal-products-human-use-eu/authorisation-procedures-centralised-procedure_fr
241. EMA Clinical data [Internet]. [cité 28 févr 2023]. Home - Clinical Data Publication. Disponible sur: <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>
242. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [cité 1 mars 2023]. How EMA evaluates medicines for human use. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines/how-ema-evaluates-medicines>
243. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [cité 5 mars 2023]. Handling competing interests. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/handling-competing-interests>
244. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [cité 5 mars 2023]. Fees payable to the European Medicines Agency. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/fees-payable-european-medicines-agency>
245. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [cité 5 mars 2023]. International agreements. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/international-activities/international-agreements>
246. SFDA Joins ICH as Regulatory Member. Saudi Press Agency [Internet]. 2021 [cité 3 mai 2023]; Disponible sur: <https://sp.spa.gov.sa/viewfullstory.php?lang=en&newsid=2234712>
247. Ministry of Health and Prevention - UAE [Internet]. [cité 15 avr 2023]. About Us. Disponible sur: <https://mohap.gov.ae/en/about-us>
248. GCC Regulatory Affairs Pharma Summit brings together 55+ regional and international speakers and over 350+ professionals. Al Bawaba [Internet]. 2023 [cité 4 mai 2023]; Disponible sur: <https://www.albawaba.com/business/pr/gcc-regulatory-affairs-pharma-summit-brings-together-55-regional-and-international>
249. Commission Européenne [Internet]. [cité 5 mars 2023]. EudraLex - Volume 2 - Pharmaceutical legislation on notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-2_fr

**Réglementation de l'enregistrement des produits de santé dans les pays du Golfe
– État des lieux des modèles en place et perspectives**

RÉSUMÉ

Les caractéristiques communes et les objectifs partagés des États arabes du Golfe ont permis la création, dès les années 1980, du « Gulf Cooperation Council » (GCC) afin de mettre en œuvre une alliance régionale à plusieurs niveaux dans un contexte de globalisation. Afin de répondre aux besoins croissants en matière de santé, les politiques de santé doivent être soutenues par une réglementation pharmaceutique garantissant à la population l'accès rapide à des produits pharmaceutiques de qualité, sûrs et efficaces, à un prix raisonnable. Ainsi, de plus en plus de pays passent par une standardisation et une harmonisation régionale de leurs procédés et des requis afin d'améliorer leurs standards et leur expertise.

L'organisation régionale de santé mise en place dans les pays du Golfe est le « Gulf Health Council » (GHC) qui, à travers le « Gulf Central Committees for Drug Registration » (GCC-DR), vise à harmoniser les réglementations pharmaceutiques et à standardiser les procédures d'enregistrement d'une nouvelle AMM. Cette coopération a permis une amélioration de la qualité des réglementations nationales et régionales, bien qu'une large marge de progression reste encore à réaliser. Toutefois, ces réglementations régionales non contraignantes sont dominées par l'influence de l'Arabie Saoudite, qui reste la référence en tant que standard dans la région. De ce fait, les procédures nationales restent privilégiées par les autorités nationales et les laboratoires pharmaceutiques.

L'enjeu de la thèse est de faire un état des lieux des modèles de réglementations qui existent dans les pays du Golfe d'un point de vue local et régional, et les perspectives d'évolutions attendues, en faisant un parallèle avec le modèle de l'Union Européenne et son Agence du Médicament (EMA). Il est intéressant de souligner les forces et les limites de chacun des modèles, et de considérer le contexte géopolitique de la région, qui est indissociable de la compréhension de l'impact sur les politiques de santé régionales en place aujourd'hui et à venir.

Mots-clés : Réglementation pharmaceutique, Standardisation, Harmonisation régionale, Pays du Golfe, Enregistrement des produits de santé, Enregistrement des produits pharmaceutiques, Procédures d'enregistrement national, Comité central du Golfe pour l'enregistrement des médicaments.

**Regulation of registration of health products in Gulf countries
- State of play of existing models and prospects**

ABSTRACT

The common characteristics and shared objectives of the Gulf Arab States allowed the creation, in the 1980s, of the "Gulf Cooperation Council" (GCC) in order to implement a regional alliance at several levels in a context of globalization. To meet growing health needs, health policies must be supported by pharmaceutical regulations that guarantee the population rapid access to quality, safe and effective pharmaceutical products at a reasonable price. Thus, more and more countries are going through standardization and regional harmonization of their processes and requirements to improve their standards and their expertise.

The regional health organization set up in the Gulf countries is the "Gulf Health Council" (GHC), which through the "Gulf Central Committees for Drug Registration" (GCC-DR) aims to harmonize pharmaceutical regulations and to standardize the procedures for registering a new marketing authorization. This cooperation has enabled an improvement in the quality of national and regional regulations, although a large margin of progress still remains to be achieved. However, these non-binding regional regulations are dominated by the influence of Saudi Arabia, which remains the reference as a standard in the region. As a result, national procedures remain favored by national authorities and pharmaceutical laboratories.

The challenge of the thesis is to take stock of the regulatory models that exist in the Gulf countries from a local and regional point of view, and the prospects for expected developments, drawing a parallel with the existing model in the European Union and its Medicines Agency (EMA). It is interesting to highlight the strengths and limits of each of the models, and to consider the geopolitical context of the region, which is inseparable from understanding the impact on regional health policies in place today, and to come.

Keywords : Pharmaceutical regulations, Standardization, Regional harmonization, Gulf States, Registration of health products, Registration of pharmaceutical products, National registration procedures, Gulf Central Committee for Drug Registration.