

**UNION ECONOMIQUE ET MONETAIRE
OUEST AFRICAINE**

La Commission



ANNEXES AU REGLEMENT N°06/2010/CM/UEMOA

**LES ANNEXES AU REGLEMENT RELATIF AUX PROCEDURES
D'HOMOLOGATION DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A USAGE
HUMAIN DANS LES ETATS MEMBRES DE L'UEMOA**

OCTOBRE 2010

TABLE DE MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	3
AVANT PROPOS.....	4
ANNEXE N°I	5
CONTENU DU DOSSIER TECHNIQUE POUR L’HOMOLOGATION D’UN PRODUIT PHARMACEUTIQUE A USAGE HUMAIN DANS LES ETATS MEMBRES DE L’UEMOA	5
PARTIE I	6
LE CONTENU DU DOSSIER DE DEMANDE D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE POUR UN ENREGISTREMENT.....	6
A- ENREGISTREMENT D’UNE SPECIALITE PHARMACEUTIQUE	7
B. ENREGISTREMENT D’UN MEDICAMENT MULTISOURCES (GENERIQUE).....	22
C. ENREGISTREMENT D’UN VACCIN.....	24
PARTIE II	34
LE CONTENU DU DOSSIER DE DEMANDE D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE POUR UNE VARIATION.....	34
D.I Contenu du dossier technique des variations mineures.....	35
D.II. Contenu du dossier technique des variations majeures.....	38
PARTIE III	40
LE CONTENU DU DOSSIER DE DEMANDE DE RENOUVELLEMENT D’UNE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE.....	40
ANNEXE N°II	42
PROCEDURE D’OCTROI D’UNE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DANS LES ETATS MEMBRES DE L’UEMOA.....	42
1. Procédure de traitement d’une demande d’homologation	43
2. Description des principales étapes	44
GUIDE D’EVALUATION ADMINISTRATIVE D’UN DOSSIER DE DEMANDE D’HOMOLOGATION.....	49
GUIDE D’EVALUATION D’UN DOSSIER DE DEMANDE D’HOMOLOGATION PAR LE COMITE D’EXPERTS	55
ANNEXE N°III	65
MODELE TYPE D’UNE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE.....	65
LE CONTENU ET LE LIBELLE D’UNE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE	66
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	68

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ANRP	: Autorité nationale de réglementation pharmaceutique
ATC	: Classification anatomique, thérapeutique et chimique (Anatomical therapeutic and chemical classification)
BPD	: Bonnes pratiques de distribution
BPF	: Bonnes pratiques de fabrication
BPL	: Bonnes pratiques de laboratoire
CEP	: Certificat européen de conformité
CPP	: Certificat de produits pharmaceutiques modèle – OMS
DCI	: Dénomination commune internationale
DMF	: « Drug master file »
HPLC	: Chromatographie liquide haute performance
ICDRA	: Conférence internationale des autorités de réglementation pharmaceutique (International Conference of Drug Regulatory Authorities)
ICH/CIH	: Conférence Internationale sur l'Harmonisation
IP	: Information produit
OMS	: Organisation mondiale de la Santé
RCP	: Résumé des caractéristiques du produit
UE	: Union Européenne
USP	: Pharmacopée américaine (United States Pharmacopea)

AVANT PROPOS

Le Conseil des Ministres de la Commission de l'UEMOA a adopté le 04 juillet 2005 à Dakar, un Règlement relatif à la mise en place d'une structure chargée de l'harmonisation de la réglementation pharmaceutique.

Cette structure de coordination, dénommée Cellule pour l'Harmonisation de la Réglementation et la Coopération Pharmaceutiques (CHRCP), a pour mission de mettre en place des règles strictes permettant de garantir la sécurité, l'efficacité, l'innocuité et la qualité des produits pharmaceutiques.

Parmi les axes prioritaires, figure en première ligne la fonction d'homologation des médicaments à usage humain. Il s'agit en effet d'une fonction essentielle de la réglementation pharmaceutique qui permet de garantir la sécurité d'utilisation des médicaments autorisés à être mis sur le marché.

Elle s'effectue par le biais d'un processus minutieux d'évaluation d'un dossier qui rassemble l'ensemble des données administratives et techniques sur le médicament.

Ce processus se termine par la délivrance d'un document juridique dénommé Autorisation de Mise sur le Marché, qui lie le fabricant à l'autorité de réglementation.

L'Autorisation de Mise sur le Marché permet ainsi à l'autorité de réglementation de contrôler par la suite l'importation et la distribution des médicaments qui ont fait l'objet d'une évaluation et qui ont obtenu cette autorisation.

C'est par la mise en œuvre de cette fonction que l'autorité de réglementation permet la commercialisation d'un médicament, donc sa circulation dans un espace déterminé.

Les annexes au Règlement relatif aux procédures d'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain dans les Etats membres de l'UEMOA, sont une partie intégrante du texte réglementaire, dans lesquelles sont décrits de façon précise, tous les éléments référencés et qui sont en rapport avec le contenu des dossiers techniques, la procédure d'octroi de l'autorisation de mise sur le marché.

Ces annexes sont les suivantes :

Annexe I : Les lignes directrices pour la présentation des dossiers de demande d'homologation. C'est la partie qui liste l'ensemble des spécifications relatives au format de présentation des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché.

Annexe II : La procédure d'octroi des autorisations de mise sur le marché, depuis la réception du dossier, son évaluation et la délivrance de l'autorisation de marché.

Annexe III : Le format type de présentation d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament décrit l'ensemble des informations qui doivent figurer sur une autorisation de mise sur le marché.

ANNEXE N°I

**CONTENU DU DOSSIER TECHNIQUE POUR L'HOMOLOGATION D'UN
PRODUIT PHARMACEUTIQUE A USAGE HUMAIN DANS LES ETATS
MEMBRES DE L'UEMOA**

Format commun de présentation du dossier de demande
d'homologation d'un produit pharmaceutique

PARTIE I

LE CONTENU DU DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE POUR UN ENREGISTREMENT

A- ENREGISTREMENT D'UNE SPECIALITE PHARMACEUTIQUE

Le format de présentation commun du dossier technique pour l'enregistrement d'une spécialité pharmaceutique est destiné à tout demandeur d'autorisation de mise sur le marché. Il indique où et comment les renseignements disponibles doivent être présentés.

Il est décrit en conformité avec les lignes directrices de la Conférence Internationale pour l'Harmonisation (CIH/ICH), intitulé *Common Technical Document for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH Topic M4)

Ce dossier de demande d'enregistrement comporte les éléments ci-après, présentés sous la forme de 5 modules :

- **Module 1** : Dossier administratif
- **Module 2** : Résumé du dossier technique
- **Module 3** : Dossier Qualité
- **Module 4** : Dossier non clinique
- **Module 5** : Dossier clinique

Pour les produits pharmaceutiques ayant fait l'objet d'une évaluation par une autorité de réglementation pharmaceutique appartenant au groupe ICH, et également ceux ayant été pré qualifiés par l'Organisation Mondiale de la Santé, un dossier dit abrégé sera exigé.

Pour ce qui concerne les autres produits, y compris ceux qui sont destinés à des maladies tropicales spécifiques ou négligées, un dossier complet sera exigé.

CONTENU DU DOSSIER COMPLET

Ce dossier comporte :

MODULE 1 : LE DOSSIER ADMINISTRATIF

Il contient les renseignements d'ordre administratif suivants :

1-1 Une table des matières du dossier administratif

Cette table des matières est un récapitulatif de toutes les composantes du dossier administratif.

1 -2 La lettre de demande d'autorisation de mise sur le marché

Elle comporte les informations suivantes :

- La nature de la demande ;
- Le nom du laboratoire demandeur ;
- Le nom du laboratoire fabricant ;
- Le nom du produit, la Dénomination Commune Internationale (DCI), le dosage, la forme et la présentation ;
- Le nombre d'échantillons déposés ;
- Une attestation de prix en « Prix Grossiste Hors Taxe » ;
- La nature des dossiers déposés (dossier complet ou abrégé).

1 - 3 Le formulaire de demande d'autorisation de mise sur le marché

Toute demande d'autorisation de mise sur le marché doit être accompagnée d'un formulaire de demande dûment rempli.

Il est valable pour un seul produit à la fois, adressé à l'autorité de réglementation et transmis par voie électronique, de préférence ou par tout autre mécanisme. (Voir modèle de formulaire proposé).

NB : Ce formulaire doit être transmis à l'autorité de réglementation deux (2) mois au moins avant la transmission du dossier exigé afin de lui permettre de planifier son examen.

1 - 4 Informations sur le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché

Les informations suivantes doivent être précisées :

- Nom et adresse du laboratoire demandeur ;
- Les autorisations d'ouverture et les certificats de bonnes pratiques de fabrication délivrés par les autorités compétentes ;
- La licence d'exploitation pour les produits fabriqués sous licence ;
- Les autorisations d'exportation si le produit n'est pas enregistré dans le pays du fabricant ou un certificat de produit pharmaceutique délivré par les autorités compétentes.

1 - 5 Informations sur le laboratoire fabricant ou l'exploitant

Les informations suivantes doivent être fournies :

- Autorisation de fabrication ou licence d'exploitation ;
- Certificat de bonnes pratiques de fabrication ;
- Adresse des sites de fabrication, de contrôle, de conditionnement et de libération des lots ;
- Les autorisations d'ouverture et les certificats de bonnes pratiques de fabrication délivrés par les autorités compétentes ;
- La licence d'exploitation pour les produits fabriqués sous licence ;
- Engagement de la personne qualifiée du site libérateur de lot sur le respect des bonnes pratiques de fabrication par le producteur.

1 - 6 Informations sur la commercialisation du produit pharmaceutique

Les informations suivantes doivent être précisées :

- la liste des pays de l'espace UEMOA pour lesquels le médicament a obtenu l'autorisation de mise sur le marché ;
- Une attestation délivrée par les autorités compétentes certifiant la commercialisation effective de la spécialité pharmaceutique dans le pays d'origine ou le cas échéant dans le pays de provenance ;
- Une attestation de prix public notifiée par les autorités compétentes du pays d'origine ainsi qu'une attestation de prix grossiste hors taxe dans le pays d'origine.

1- 7 informations sur la situation réglementaire du produit pharmaceutique

Les informations juridiques suivantes doivent être précisées :

- Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ou Certificat de Produit Pharmaceutique (CPP) qui font ressortir l'identité et l'adresse complète du titulaire de l'autorisation ;
- Certificat d'analyse du modèle vente du produit déposé.

1- 8 Le résumé des caractéristiques du produit

Le résumé des caractéristiques du produit, en abrégé « RCP » est rédigé dans la langue officielle de l'Etat membre de l'UEMOA concerné par la demande d'autorisation de mise sur le marché et comprend :

- la dénomination de la spécialité pharmaceutique et la Dénomination Commune Internationale du (ou des) principe (s) actif(s);
- la forme pharmaceutique ;
- le dosage ;
- la présentation ;
- la voie d'administration;
- la composition qualitative et quantitative en principes actifs et en excipients;
- la classe pharmacologique;
- la classe thérapeutique ;
- les indications thérapeutiques;
- les contre-indications ;
- les effets indésirables ;
- les précautions d'emploi et mise en garde ;
- les précautions d'utilisation en cas de grossesse et d'allaitement ;
- les précautions en cas de conduite ;
- les interactions avec d'autres médicaments;
- la posologie et le mode d'administration ;
- la conduite à tenir en cas de surdosage ;
- les incompatibilités ;
- la durée de stabilité pour les formes reconstituées, le cas échéant avant et après reconstitution du produit ;
- les conditions de conservation;
- la nature du conditionnement primaire;
- l'inscription à une liste des substances vénééneuses.

1-9 Les informations imprimées sur les conditionnements primaire, secondaire et la notice

1-9.1 Le conditionnement primaire

Le conditionnement primaire doit comporter les mentions suivantes inscrites de manière lisible, compréhensible et indélébile. Ces informations sont rédigées dans la langue officielle de l'Etat membre de l'UEMOA concerné par la demande d'autorisation de mise sur le marché et comprennent :

- le nom du médicament ;
- la Dénomination Commune Internationale ;
- le dosage ;
- la forme galénique ;
- les voies et modes d'administration ;
- la date de fabrication ;
- la date de péremption ;
- le numéro du lot ;
- le nom et l'adresse du fabricant ;
- le nom et l'adresse de l'exploitant.

Lorsque le conditionnement primaire est constitué par des ampoules ou d'autres types de conditionnements sur lesquels il est impossible de porter l'ensemble des mentions prévues, lesdits conditionnements sont dispensés des mentions concernant la forme galénique.

1-9-2 Le conditionnement secondaire

Le conditionnement secondaire doit comporter les informations suivantes :

- la Dénomination Commune Internationale (DCI) ;
- le nom du médicament le cas échéant ;
- la forme galénique ;
- le dosage en principes actifs ;
- les voies et modes d'administration ;
- la date de péremption ;
- le numéro du lot de fabrication ;
- le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

1- 9-3 La notice interne

La notice interne doit comporter les informations suivantes:

- la Dénomination Commune Internationale (DCI) ;
- le nom du médicament le cas échéant ;
- la liste complète des excipients ;
- la forme galénique ;
- la formule complète et le dosage par unité ;
- les voies et modes d'administration ;
- les indications thérapeutiques ;
- les contre-indications ;
- les effets secondaires ;
- les précautions d'emploi et mises en garde ;
- les interactions médicamenteuses ;
- la posologie usuelle ;
- le mode d'utilisation et le cas échéant la durée de conservation après reconstitution ;
- le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Le rapport d'expertise de la documentation chimique, pharmaceutique et biologique de l'autorité de réglementation émettrice ainsi que le numéro de l'autorisation de mise sur le marché.

1-10 Le Récépissé de paiement des redevances ou droits d'homologation

1-11 Le nombre d'exemplaires du dossier

Trois (3) exemplaires de dossier seront exigés.

1-12 Le nombre d'échantillons

Le demandeur de l'Autorisation de Mise sur le Marché devra fournir les échantillons des principes actifs et du produit fini qui font l'objet de la demande pour permettre une inspection visuelle de la forme pharmaceutique ainsi que pour les analyses qu'elle jugera nécessaire.

La date de péremption doit être supérieure ou égale à 18 mois.

Tableau I : Nombre d'échantillons maximum à exiger :

TYPE DE PRODUIT	Nombre d'échantillons pour un conditionnement unitaire (n< 50)	Nombre d'échantillons pour les conditionnements hospitaliers (n >50)
SPECIALITES PHARMACEUTIQUES	50	10

Des échantillons de substances de références accompagnés du bulletin d'analyse du lot correspondant pourront être exigés.

Le nombre d'échantillons, doit être justifié par la nature de l'expertise qui sera apportée lors de l'examen du dossier.

MODULE 2 – RESUME DU DOSSIER TECHNIQUE

Le résumé du dossier technique se compose des parties ci-après, décrites selon les guidelines ICH et prenant en compte les résumés des études cliniques et non cliniques, ainsi que les propriétés pharmacologiques de la substance active et du produit fini.

2.1 Table des matières sur le résumé du dossier technique

Cette table des matières est un récapitulatif de toutes les composantes du module 2.

2.2 Partie introductive sur l'ensemble du module

Informations sur la substance active

2.3 S Résumé des données sur la substance active

- 2.3. S. 1 Sommaire global sur la qualité de la substance active
- 2.3. S. 2 Données sur le fabricant
- 2.3. S. 3 Données sur les méthodes de caractérisation de la substance active
- 2.3. S. 4 Données sur les méthodes de contrôle
- 2.3. S. 5 Données sur les substances de référence
- 2.3. S. 6 Données sur la stabilité.

Informations sur le produit fini

2.3 P Résumé des données sur le produit fini

2.3. P. 1 Description et composition du produit fini

2.3. P. 2 Résumé sur le développement pharmaceutique

2.3. P. 3 Données sur le fabricant du produit fini et sur les sites de fabrication

2.3. P. 4 Méthodes de contrôle des excipients

2.3. P. 5 Méthode de contrôle du produit fini

2.3. P. 6 Données sur la stabilité

2.3 .A Annexes

Toute annexe relative à cette partie du dossier peut être insérée à ce niveau.

Résumé du dossier non clinique

2.6.1 Propriétés pharmacologiques

2.6.2 Tableau de résumé des propriétés pharmacologiques

2.6.3 Propriétés pharmacocinétiques

2.6.4 Tableau du résumé des propriétés pharmacocinétiques

2.6.5 Propriétés toxicologiques

2.6.6 Tableau de résumé des propriétés toxicologiques

Résumé de la partie clinique

- Résumés des études de biopharmacie
- Résumé des études de biodisponibilité
- Résumé du rapport des études cliniques

MODULE 3 – DOSSIER QUALITE

Il se compose de deux parties :

Partie 1 : Substance active

3.1 Table des matières

Cette table des matières est un récapitulatif de toutes les composantes du dossier sur la substance active.

3.2 .S Données sur la substance active

3.2. S .1 Informations générales sur la substance active

3.2. S .1.1 Descriptif sur la Nomenclature

Les noms de la substance active sont précisés ainsi que les codes utilisés pour l'identifier.

3. 2 .S .1.1 Descriptif sur la Structure

La structure, les formules moléculaires, le poids moléculaire et la formule développée sont précisés.

Les centres chiraux, s'ils existent, sont identifiés.

3. 2 .S .1 .2 Descriptif sur les propriétés physicochimiques

Les principales caractéristiques de la substance active sont décrites, les étapes critiques lors du développement de la fabrication ou du contrôle sont précisées :

- les points de fusion ;
- le PKA ;
- la solubilité dans les principaux solvants ;
- la rotation optique ;
- l'hygroscopie ;
- le PH ;
- les propriétés de polymorphisme sont précisées.

3.2.S. 2 Description des procédés de fabrication

3.2. S. 2 .1 Données sur le fabricant(s)

Les noms et adresse du (des) fabricant (s) de la substance active sont indiqués.

3.2 .S.2 .2 Description du procédé de fabrication

Descriptif du procédé de fabrication ainsi que le diagramme de synthèse de la substance active.

3.2 .S.2 .3 Description du processus de contrôle des matières premières

Descriptif du procédé de contrôle des matières premières.

3. 2.S.2 .4 Contrôles des étapes critiques et des étapes intermédiaires

Descriptif du contrôle des étapes critiques et des étapes intermédiaires.

3. 2.S.2. 5 Description du procédé de validation et évaluation de la méthode de fabrication

Descriptif du procédé de validation, d'évaluation de la méthode de fabrication.

3.2. S.2.6 Description de la méthodologie de développement pharmaceutique

3.2 .S. 3 Description des méthodes de caractérisation

3.2 .S. 3. 1 Descriptif de la méthode de caractérisation

3.2. S .3 .2 Structure et autres caractéristiques

Détermination de la structure et des caractéristiques de la substance active.

3.2. S.4 Détermination de la structure et des caractéristiques des impuretés, ainsi que des méthodes d'analyse et de détection des impuretés

3.2. S. 5. 6 Contrôle de la substance active

3.2. S.5.6 .1 Description des méthodes de spécification de la substance active

3.2. S.5.6 .2 Méthodes d'analyse

3.2. S.5.6 .3 Validation des méthodes d'analyse

3.2. S.5.6 .4 Méthodes d'analyse de lots

3.2. S.5.6. 5 Justification des spécifications et des méthodes d'analyse

3.2. S.5.6.6 Précision sur les étalons ou substances de référence

3.2.S .5.6 7 Système contenant/fermeture

3.2 .S.5 Stabilité

3.2 .S.5.1 Résumé des études sur la stabilité

3.7 .2 Protocole d'étude sur la stabilité

Partie 2 : Produit fini

3.2. P.1 Description et composition du produit pharmaceutique

- La composition intégrale de la spécialité pharmaceutique en principes actifs et autres composants de la formule unitaire.
- Justificatif sur le choix et la nature du conditionnement primaire et sa composition

- qualitative.
- Choix et la fonction des excipients utilisés.
- Preuve de la compatibilité du principe actif avec les excipients.
- Descriptif de la nomenclature, de la structure et des propriétés physicochimiques de la substance active.

3.2. P.2 Procédé de fabrication des produits pharmaceutiques

Cette partie traite de la formulation, du procédé de fabrication et de contrôle de conformité garantissant la qualité constante du produit aux différents stades de la fabrication en série. Il comprend :

- l'étude du développement galénique en précisant les essais réalisés lors de la mise au point du produit comportant les éléments de choix de la formulation et des contrôles liés aux procédés de fabrication ;
- la formule et les procédés de fabrication et de contrôle de conformité garantissant la qualité constante du produit aux différents stades de la fabrication en série (diagramme des étapes de fabrication), les précisions sur les surcharges ;
- description des procédés de contrôle et de validation ainsi que ceux d'évaluation de la procédure de contrôle ;
- précision sur les étapes critiques et les produits intermédiaires ;
- description des méthodes de contrôle des excipients ;
- précision sur les attributs microbiologiques ;
- étude de compatibilité et instruction d'utilisation et de conservation.

Ce dossier traite des expérimentations pharmacologiques destinées à justifier la stabilité et l'efficacité de la spécialité.

Les avantages thérapeutiques de ces essais doivent prévaloir sur les risques potentiels d'utilisation.

Le dossier sera constitué des résultats des tests pharmacologiques effectués avec le produit fini. Système d'emballage et de conditionnement sera justifié et vérifié.

Descriptif et justificatif sur les choix de conditionnement utilisés.

3.2. P. 3 Fabrication

3.2. P.3.1 Fabricant(s)

- Données complètes sur le fabriquant

3.2. P.3.2 Formule des lots

3.2. P.3.3 Description du processus de fabrication et de contrôle de ce processus

3.2. P.3.4 Contrôle des étapes critiques et des intermédiaires

3.2. P.3.5 Validation ou évaluation des processus

3.2. P.4 Contrôle des excipients

3.2. P.4.1 Spécifications

3.2. P.4.2 Méthodes d'analyse

3.2. P.4.3 Validation des méthodes d'analyse

3.2. P.4.4 Justification des spécifications

3.2. P.4.5 Excipients d'origine humaine ou animale

3.2. P.4.6 Nouveaux excipients

3.2. P.5 Contrôle du médicament

3.2. P.5.1 Spécification(s)

3.2. P.5.2 Méthodes d'analyse

3.2. P.5.3 Validation des méthodes d'analyse

3.2. P.5.4 Analyses des lots

3.2. P.5.5 Caractérisation des impuretés

- Détermination de la structure et des caractéristiques des impuretés, ainsi que des méthodes d'analyse et de détection des impuretés.

3.2. P.5.6 Justification des spécifications

3.2. P.6 Étalons ou substances de référence

3.2. P.7 Système contenant et fermeture

3.2. P.8 Stabilité

3.2. P.8.1 Sommaire et conclusion des études de stabilité

3.2. P.8.2 Protocole sur la stabilité et engagement concernant la stabilité après l'approbation.

Résumé de l'étude de stabilité, protocole et résumé des données sur la stabilité de la substance active.

3.2. P.8.3 Données sur la stabilité

MODULE 4 : DOSSIER NON CLINIQUE

Ce dossier traite des expérimentations toxicologiques, destinées à justifier la stabilité et l'innocuité, de la spécialité pharmaceutique.

Les avantages thérapeutiques de ces essais doivent prévaloir sur les risques potentiels d'utilisation.

Le contenu du dossier sera constitué des résultats des tests toxicologiques effectués avec le produit fini.

4. Table des matières du module 4

Cette table des matières est un récapitulatif de toutes les composantes du module 4.

4.2 Rapports d'études

4.2.1 Pharmacologie

4.2.1.1 Pharmacodynamique primaire

4.2.1.2 Pharmacodynamique secondaire

4.2.1.3 Pharmacologie de l'innocuité

4.2.1.4 Pharmacodynamique des interactions entre les médicaments

4.2.2 Pharmacocinétique

4.2.2.1 Méthodes d'analyse et rapports de validation (si des rapports distincts sont disponibles)

4.2.2.2 Absorption

4.2.2.3 Distribution

4.2.2.4 Métabolisme

4.2.2.5 Excrétion

4.2.2.6 Pharmacocinétique des interactions entre les médicaments (non clinique)

4.2.3 Toxicologie

4.2.3.1 Toxicité d'une dose unique (en ordre par espèce, par voie d'absorption)

4.2.3.2 Toxicité des doses répétées

4.2.3.3 Génotoxicité

4.2.3.3.1 In vitro

4.2.3.3.2 In vivo (évaluations toxicocinétiques d'appui)

4.2.3.4 Cancérogénicité (y compris la toxicocinétique)

4.2.3.4.1 Études à long terme (non comprises dans les études sur la toxicité des doses répétées ou de pharmacocinétique)

4.2.3.4.2 Études à court ou à moyen termes (non comprises dans les études sur la toxicité des doses répétées ou de pharmacocinétique)

4.2.3.4.3 Autres études

4.2.3.5 Toxicité sur le plan de la reproduction et sur le plan du développement

4.2.3.5.1 Fertilité et premiers stades du développement embryonnaire

4.2.3.5.2 Développement de l'embryon et du fœtus

4.2.3.5.3 Développement prénatal et postnatal, y compris la fonction maternelle

4.2.3.5.4 Études dans lesquelles les descendants (animaux juvéniles) sont dosés ou évalués davantage

4.2.3.6 Tolérance locale

4.2.3.7 Autres études de toxicité (si disponibles)

4.2.3.7.1 Antigénicité

4.2.3.7.2 Immunotoxicité

4.2.3.7.3 Études mécanistes (si elles ne sont pas incluses ailleurs)

4.2.3.7.4 Dépendance

4.2.3.7.5 Métabolites

4.2.3.7.6 Impuretés

4.2.3.7.7 Autre

MODULE 5 : DOSSIER CLINIQUE

Ce dossier traite des expérimentations cliniques destinées à justifier l'innocuité et l'efficacité de la spécialité. Les études cliniques doivent notamment permettre de se faire une opinion suffisamment fondée et scientifiquement valable, permettant d'établir l'efficacité et la sécurité d'emploi du produit. Elle mesurera le rapport bénéfice risque pour fonder le jugement. Le dossier sera constitué des résultats des essais cliniques effectués sur le produit fini.

5 Rapports des études cliniques

5.1 Table des matières du module 5

Cette table des matières est un récapitulatif de toutes les composantes du module 5.

5.2 Tableau des études cliniques

5.3 Rapports sur les études cliniques

5.3.1 Rapports sur les études biopharmaceutiques

5.3.1.1 Rapports sur les études de biodisponibilité (BD)

5.3.1.2 Rapports sur les études comparatives de biodisponibilité (BD) et de bioéquivalence (BE)

5.3.1.3 Rapports sur les études de corrélation in vivo et in vitro

5.3.1.4 Rapports sur les méthodes analytiques et bioanalytiques des études réalisées sur des humains

5.3.2 Rapports sur les études pertinentes à la pharmacocinétique réalisées avec du matériel biologique humain

5.3.2.1 Rapports des études sur la liaison aux protéines plasmatiques

5.3.2.2 Rapports sur les études sur le métabolisme hépatique et les interactions de médicaments

5.3.2.3 Rapports sur les études qui utilisent d'autre matériel biologique humain

5.3.3 Rapports sur les études de pharmacocinétiques (PC) réalisées sur les humains

5.3.3.1 Rapports sur les études de pharmacocinétiques réalisées sur des sujets en santé et sur les études sur la tolérance initiale

5.3.3.2 Rapports sur les études de pharmacocinétiques réalisées sur des patients et sur les études sur la tolérance initiale

5.3.3.3 Rapports sur les études de pharmacocinétiques sur le facteur intrinsèque

5.3.3.4 Rapports sur les études de pharmacocinétiques sur le facteur extrinsèque

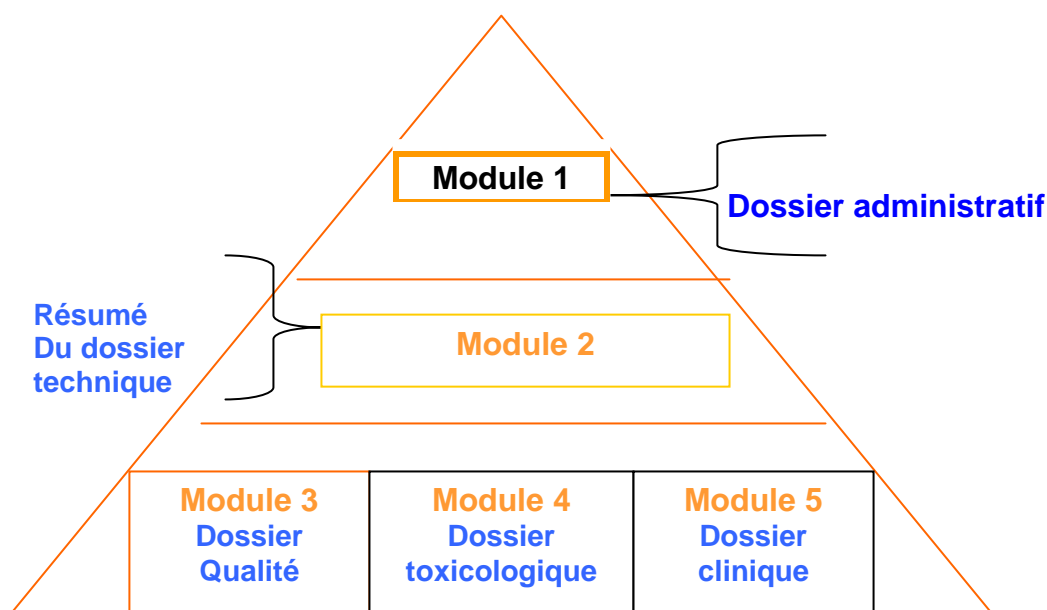
5.3.3.5 Rapports sur les études de pharmacocinétiques réalisées sur la population

5.3.4 Rapports sur les études pharmacodynamiques (PD) réalisées sur les humains

- 5.3.4.1 Rapports sur les études pharmacodynamiques (et de PD/PC réalisées sur des sujets en santé)
- 5.3.4.2 Rapports sur les études pharmacodynamiques (et de PC/PD réalisées sur des patients)
- 5.3.5** Rapports sur les études sur l'efficacité et l'innocuité
 - 5.3.5.1 Rapports sur les études cliniques contrôlées pertinentes en ce qui concerne les indications alléguées
 - 5.3.5.2 Rapports sur les études cliniques non contrôlées
 - 5.3.5.3 Rapports sur les analyses de données provenant de plus d'une étude, y compris toute analyse, méta-analyse et analyse de transition officielles intégrées
 - 5.3.5.4 Autres rapports sur les études cliniques
- 5.3.6** Rapports sur les expériences après la mise en marché
- 5.3.7** Cahiers d'observation et listes de données individuelles sur les patients (lorsqu'ils sont présentés)

5.4 Références bibliographiques

Schéma N°1 : Organisation du dossier de demande d'enregistrement pour une spécialité pharmaceutique



CONTENU DU DOSSIER ABREGE

Ce dossier comporte :

MODULE 1 : LE DOSSIER ADMINISTRATIF

Tel que décrit dans les éléments relatifs à cette partie dans le contenu du dossier dit complet.

MODULE 2 : RESUME DU DOSSIER TECHNIQUE

Tel que décrit dans les éléments relatifs à cette partie dans le contenu du dossier dit complet.

MODULE 3 – DOSSIER QUALITE

Tel que décrit dans les éléments relatifs à cette partie dans le contenu du dossier dit complet.

B. ENREGISTREMENT D'UN MEDICAMENT MULTISOURCES (GENERIQUE)

Le dossier de demande d'enregistrement comporte les éléments ci-après :

MODULE 1 : LE DOSSIER ADMINISTRATIF

Il contient des renseignements d'ordre administratif tel que décrit dans le dossier relatif à la spécialité pharmaceutique (page7 à11). Il comprend également les parties suivantes :

1-1 Le Récépissé de paiement des redevances ou droits d'homologation

1-2 Le nombre d'exemplaires du dossier

Trois (3) exemplaires de dossier seront exigés

1-3- Le nombre d'échantillons

Le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché devra fournir les échantillons des principes actifs et du produit fini qui font l'objet de la demande pour permettre une inspection visuelle de la forme pharmaceutique ainsi que pour les analyses qu'elle jugera nécessaire.

La date de péremption supérieure doit être supérieure ou égale à 18 mois.

Tableau II : Nombre d'échantillons maximum à exiger :

TYPE DE PRODUIT	Nombre d'échantillons pour un Conditionnement unitaire n<50	Nombre d'échantillons pour les conditionnements hospitaliers (n >50)
MEDICAMENT MULTISOURCES	30	10

Des échantillons de substances de références accompagnés du bulletin d'analyse du lot correspondant pourront être exigés.

Le nombre d'échantillons, doit être justifié par la nature de l'expertise qui sera apportée lors de l'examen du dossier.

MODULE 2 – RESUME DU DOSSIER TECHNIQUE

Ce résumé du dossier technique se compose du résumé de la documentation pharmaceutique et analytique tel que décrit en page (11-12).

MODULE 3 – DOSSIER QUALITE

MODULE 5 : RAPPORT BIBLIOGRAPHIQUE DES ETUDES CLINIQUES

Ce dossier se compose :

Résumé des rapports des études cliniques

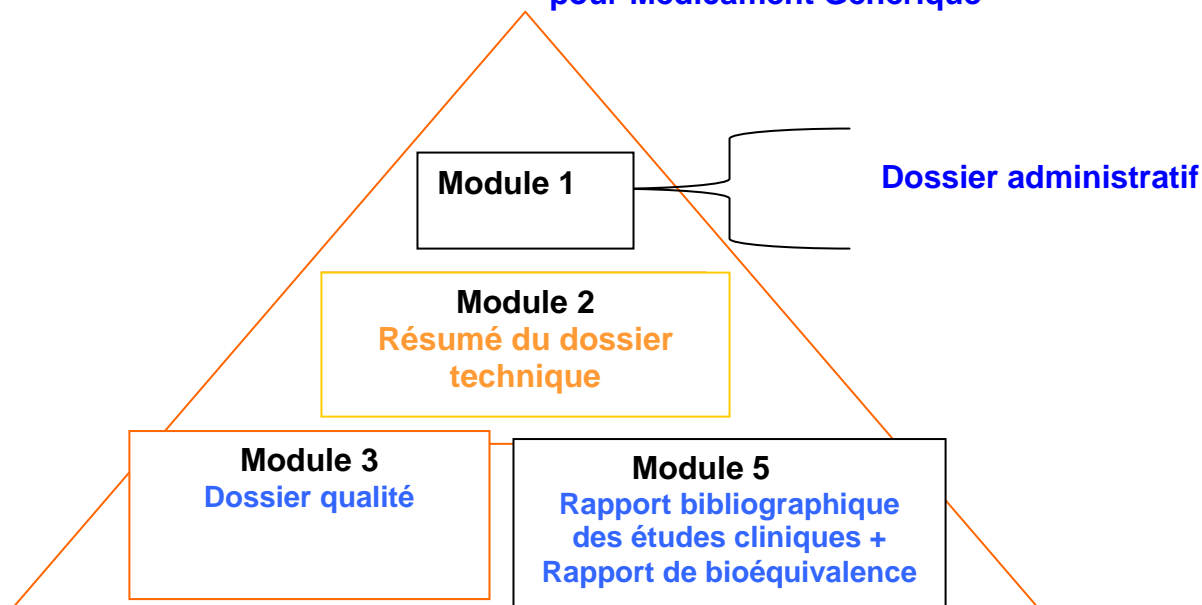
Rapport de bioéquivalence.

Le demandeur doit fournir les résultats des études de bioéquivalence ou les tests de dissolution comparée.

Les informations contenues dans ce rapport :

- Renseignements sur les investigateurs, le site de l'étude et les dates de réalisation ;
- La conformité aux dispositions réglementaires et éthiques ;
- Données sur les produits utilisés : fabricant, lieu de fabrication, n° de lot ;
- Données sur le produit de référence utilisé (voir supra) ;
- Caractéristiques des sujets de l'étude (volontaire sain, patients, nombre de sujets, critères d'exclusions ou d'inclusions, données démographiques, etc....) ;
- Description des procédures de l'étude : administration des produits, repas, échantillon (sang, urine), temps et fréquence de l'échantillonnage ;
- Description des méthodes analytiques et de leur validation pour le type d'échantillon ;
- Tous les résultats des mesures effectuées pour le produit d'essai et le produit de référence (données brutes/sources) ;
- Méthode de calcul des paramètres pharmacocinétiques ainsi que les résultats ;
- Description et justification des méthodes statistiques utilisées et les résultats de ces calculs ;
- Conclusions de l'étude.

Schéma N°2 : Organisation du dossier de demande d'enregistrement pour Médicament Générique



C.ENREGISTREMENT D'UN VACCIN

Le contenu du dossier de demande d'enregistrement d'un vaccin se compose des éléments ci-après :

MODULE 1 - LE DOSSIER ADMINISTRATIF

1.1 La lettre de demande d'autorisation de mise sur le marché

Elle doit préciser :

- La nature de la demande ;
- Le nom du laboratoire demandeur ;
- Le nom du laboratoire fabricant ;
- Le nom du produit, la Dénomination Commune Internationale (DCI), le dosage, la forme et la présentation ;
- Le nombre d'échantillons déposés ;
- Une attestation de prix en Prix Grossiste Hors Taxe ;
- Une copie de la quittance de paiement au trésor public ;
- La nature des dossiers déposés.

1.2 Le formulaire de demande d'AMM

Toute demande d'AMM doit être accompagnée de ce formulaire de demande (voir modèle proposé à l'annexe 2) dûment rempli. Il est valable pour un seul produit à la fois, adressé à l'autorité de réglementation pharmaceutique et transmis par voie électronique préférentiellement ou par toute autre voie.

1.3 Informations spécifiques sur l'établissement

- Personnel, notamment en ce qui concerne les qualifications et l'expérience ;
- les organigrammes y compris les fiches de poste, les programmes de formation et les systèmes d'archivages des dossiers du personnel ;
- Plan d'installation des locaux (agencement des locaux) ;
- Caractéristiques de construction des bâtiments utilisés pour la fabrication et le contrôle ;
- Circulation des matières premières, du personnel et des produits finis au sein de l'établissement ;
- Animalerie ;
- Approvisionnement en air, en eau en vapeur et en électricité ;
- Système d'évacuation des eaux usées et des déchets ;
- Séparation physique des différentes opérations ;
- Liste des principaux équipements ;
- Programme d'entretien du matériel et des bâtiments ;
- Programme de nettoyage, avec calendrier et mesures de contrôle ;
- Procédures d'assurance et de contrôle de la qualité ;
- Installation de stockage et de quarantaine et procédures pour les matières premières, les matériaux du conditionnement, les produits en cours de fabrication et en vrac, et le produit final ;
- Procédures de validation ;
- Système de documentation et d'archivage ;
- Installations et procédés d'étiquetage et de conditionnement ;
- Méthodes de rappel des produits après distribution ;

- Certificat de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) délivré par les autorités administratives du pays fabricant.

1.4 Documents juridiques du produit :

Certificat de libération de lot délivré par l'Autorité de réglementation et les précisions sur le Responsable de la libération des lots du produit fini

Autorisation de mise sur le marché (AMM), ou Certificat de produit pharmaceutique (CPP)

Certificat de bonnes pratiques de fabrication d'autres laboratoires qui participent au processus de production du vaccin

1.5 Le Résumé des caractéristiques du produit

- Nom du vaccin ;
- Dénomination commune internationale ;
- Composition qualitative et quantitative ;
- Type de vaccin (bactérien ; viral ou combiné) ;
- Présentations (ampoule seringue ou flacon) ;
- Indications thérapeutiques ;
- Posologie et voie d'administration ;
- Contre-indications ;
- Effets secondaires ;
- Mises en garde et précautions particulières d'emploi ;
- Durée de conservation ;
- Conditions de conservation ;
- Conditions de prescription et de délivrance ;
- Informations sur le conditionnement et l'étiquetage.

1-6 Le nombre d'exemplaires du dossier

Trois (3) exemplaires de dossier seront exigés :

1-7 Le nombre d'échantillons

Le demandeur de l'AMM devra fournir les échantillons des principes actifs et du produit fini qui font l'objet de la demande pour permettre une inspection visuelle de la forme pharmaceutique ainsi que pour les analyses qu'elle jugera nécessaires. La date de péremption doit être supérieure ou égale à 18 mois.

Tableau III : Nombre d'échantillons maximum à exiger :

TYPE DE PRODUIT	Nombre d'échantillons pour un Conditionnement unitaire n<50	Nombre d'échantillons pour les conditionnements hospitaliers (n >50)
VACCIN	30	5

Des échantillons de substances de références accompagnés du bulletin d'analyse du lot correspondant pourront être exigés.

Le nombre d'échantillons, doit être justifié par la nature de l'expertise qui sera apportée lors de l'examen du dossier.

MODULE 2 – RESUME DU DOSSIER

Informations spécifiques sur le vaccin

B-1 Dossier de production

Le dossier doit contenir les informations suivantes :

- Matériel de départ (ex : micro-organismes ou cellules), avec leurs spécifications et les tests utilisés pour démontrer la conformité à celles-ci ;
- Description du système de chaîne de froid utilisé ;
- Matières premières et matériaux de conditionnement, avec leurs spécifications et les tests utilisés pour démontrer la conformité à celles-ci ;
- Mise en évidence de la régularité de fabrication qui porte sur les résultats d'essais effectués sur trois lots de production consécutifs ;
- Toute proposition concernant le retraitement du produit ;
- Résultat des études de stabilité entreprises ;
- Documentation sur la fabrication et le contrôle, y compris les modes opératoires normalisés et les protocoles contenant les détails de la production et des épreuves de contrôle qualité ;
- Dossier clinique et biologique ;
- Rapport des études précliniques ;
- Données sur les études cliniques ;
- Données sur la pharmacotoxicologie ;
- Données sur la sécurité virale.

Tous les vaccins doivent faire l'objet d'une libération lot par lot avant leurs mises sur le marché.

Pour ce faire, chaque lot doit être accompagné du protocole de production et de contrôle du lot, qui doit comporter les éléments suivants :

Pour toutes les étapes de production

- Dates de fabrication et de péremption
- Température de stockage
- Méthodes utilisées
- Spécifications pour chaque test
- Résultats détaillés et chiffrés, résultats des tests
- Résultats de la référence (validation du test)
- Résultats des témoins négatifs et positifs (validation du test)

Les formules de lot (lot pilote et lot de production) impliquées dans la fabrication du vaccin

Spécificité sur les vaccins viraux

✓ Filiation du lot

N° de banque cellulaire primaire et de travail, N° de lot de semence virale primaire et de travail, nombre de passages, N° de récolte brute, N° des intermédiaires de production, N° du vrac final, N° du lot de produit fini.

✓ **Matières premières**

Résumé de production du lot de semence virale de travail : lot de semence virale primaire, banque cellulaire de travail, dates de production de la récolte brute. Contrôles effectués sur ces matières premières et la récolte brute.

✓ **Produits intermédiaires**

Surnageant viral inactivé, surnageant viral inactivé purifié, surnageant viral inactivé purifié concentré. Les divers contrôles effectués au niveau de tous ces produits intermédiaires.

✓ **Vrac final**

Divers contrôles dont l'activité (*in vivo*), sécurité microbienne.

✓ **Produit final**

Divers contrôles dont l'identité, l'activité (*in vitro*), stabilité, sécurité microbienne.

✓ **Conditionnement, étiquette, notice**

Numéro de lot, nombre de doses, dates de fabrication et de péremption.

Spécificité sur les vaccins bactériens

✓ **Filiation du lot**

Identification des souches, N° des lots de semence primaire et de travail, nombre de subcultures, N° des lots des produits intermédiaires, N° du vrac final et N° du lot de produit fin.

✓ **Matières premières**

Date de préparation et N° de lot de semence primaire et de travail.
Caractéristiques et contrôles.

✓ **Produits intermédiaires**

Vaccins bactériens polysaccharidiques.

- Numéro de lot de chaque polysaccharide purifié et/ou préparé inclus dans le lot final, date de fabrication, quantités, température et durée de stockage.
- Numéro de lot de la protéine porteuse éventuellement incluse dans le lot final, date de fabrication, quantités, température et durée de stockage

✓ **Vaccins bactériens**

- Numéro de lot de produit purifié.
- Contrôles de pureté, d'innocuité, de sécurité microbiologique

✓ **Vrac**

Date de fabrication, informations sur les volumes et les numéros de lots de tous les composants utilisés pour la formulation, température et durée de stockage
Contrôles de stérilité- conservateur (si présent).

- Tests d'activité *in vivo*, *in vitro*
- Essai de thermo-stabilité

✓ **Produit final**

Date de remplissage, type de conteneur, nombre de conteneur après inspection, volume de remplissage.

Contrôles d'identité, de sécurité microbienne, de stabilité.

Contrôles de l'intégrité du produit, de quantification du principe actif (vaccins polysidiques).

Numération d'unités viables (vaccins vivants).

✓ **Conditionnement, notice**

N° de lot, nombre de doses, dates de fabrication et de péremption

MODULE 3 – DOSSIER QUALITE

Il se compose de deux parties :

Partie 1 : Substance active

3.1 Table des matières

3.2 .S Données sur la substance active

3.2. S .1 Informations générales sur la substance active

3.2. S .1.1 Descriptif sur la nomenclature

Les noms de la substance active sont précisés ainsi que les codes utilisés pour l'identifier.

3.2. S .1.2 Descriptif sur la structure

La structure, les formules moléculaires, le poids moléculaire et la formule développée sont précisées. Les centres chiraux s'ils existent sont identifiés.

3.2 .S .1.3 Descriptif sur les propriétés physicochimiques

Les principales caractéristiques de la substance active sont décrites, les étapes critiques lors du développement de la fabrication ou du contrôle sont précisées.

les points de fusion, le PKA, la solubilité dans les principaux solvants, la rotation optique, l'hygroscopie, le PH et les propriétés de polymorphisme sont précisés.

3.3.S. 2 Description des procédés de fabrication

3.2. S.2 .1 Données sur le fabricant(s)

Les noms et adresses du ou des fabricant de la substance active sont indiqués.

3.2 .S.2 .2 Description du procédé de fabrication

Descriptif du procédé de fabrication ainsi que le diagramme de synthèse de la substance active.

3.2 .S.2 .3 Description du processus de contrôle des matières premières

Descriptif du procédé de contrôle des matières premières.

3. 2.S.2 .4 Contrôles des étapes critiques et des étapes intermédiaires

Descriptif du contrôle des étapes critiques et des étapes intermédiaires.

3. 2.S.2.5 Description du procédé de validation, d'évaluation de la méthode de fabrication

Descriptif du procédé de validation, d'évaluation de la méthode de fabrication

3.2. S.2.6 Description de la méthodologie de développement pharmaceutique

3.2 .S. 3 Description des méthodes de caractérisation

3.2 .S. 3. 1 Descriptif de la méthode de caractérisation

3.2. S .3 .2 Structure et autres caractéristiques

Détermination de la structure et des caractéristiques de la substance active

3.2. S. 4 Détermination de la structure et des caractéristiques des impuretés, ainsi que des méthodes d'analyse et de détection des impuretés

3.2. S.5.6 Contrôle de la substance active

3.2. S.5.6 .1 Description des méthodes de spécification de la substance active

3.2. S.5.6 2 Méthodes d'analyse

3.2. S.5.6 3 Validation des méthodes d'analyse

3.2. S.5.6 4 Méthodes d'analyse de lots

3.2. S.5.6.5 Justification des spécifications et des méthodes d'analyse

3.2. S.5.6.7 Précision sur les étalons ou substances de référence

3.2. S.5.6 8 Système contenant/fermeture

3.2 .S.5 Stabilité

3.2 .S.5.1 Résumé des études sur la stabilité

3.7 .2 Protocole d'étude sur la stabilité

Module 3 -2 Données sur le vaccin (produit fini)

3-2.1 Composition quantitative et qualitative du vaccin :

- la composition intégrale de la spécialité pharmaceutique en principes actifs et autres composants de la formule unitaire ;
- la nature du conditionnement primaire et sa composition qualitative.
- Le choix et fonction des excipients utilisés ;
- Preuve de la compatibilité du principe actif avec les excipients.

3-2.2 Fabrication du vaccin

- Fabricant.
- Formulation du lot.
- Description du procédé de fabrication.
- Contrôle des étapes critiques et intermédiaires.
- Processus de validation et/ou évaluation des procédés.
- Description du système d'identification des lots.

3-2.3 Développement pharmaceutique

Cette partie traite de la formulation, du procédé de fabrication et de contrôle de conformité garantissant la qualité constante du produit aux différents stades de la fabrication en série, il comprend :

- L'étude du développement galénique en précisant les essais réalisés lors de la mise au point du produit comportant les éléments de choix de la formulation et des contrôles liés aux procédés de fabrication.
- La formule et les procédés de fabrication et de contrôle de conformité garantissant la qualité constante du produit aux différents stades de la fabrication en série (diagramme des étapes de fabrication), les précisions sur les surcharges
- Description des procédés de contrôle et de validation, évaluation de la procédure de contrôle ;
- Précision sur les étapes critiques et les produits intermédiaires ;
- Description des méthodes de contrôle des excipients ;

- Précision sur les attributs microbiologiques ;
- Etude de compatibilité et instruction d'utilisation et de conservation.

3-2.4 Documentation analytique

3-2.4.1 Contrôle du produit fini

- L'étude analytique approfondie des contrôles réalisés sur le vaccin en expliquant le choix des méthodes de contrôle;
- Description du procédé de fabrication et des contrôles de procédés :
 - ✓ Formule de lot
 - ✓ Contrôle des étapes critiques et des produits intermédiaires
 - ✓ Les études de stabilité sur le produit fini (procédure ICH (Conférence internationale sur l'harmonisation)).
 - ✓ Résumé et conclusion sur les études de stabilité
 - ✓ Protocole de l'étude de stabilité
 - ✓ Comparaison des conclusions sur la stabilité avec les données du RCP.
 - ✓ Les procédures analytiques proposées lors des études toxicologique, pharmacologique et clinique doivent être réalisées selon les procédures ICH.
 - ✓ Les procédures analytiques décrites doivent être suffisamment détaillées pour permettre leur contrôle.

Toutes les procédures doivent être validées.

3-2.4.2 Contrôle d'adjuvant, d'agent de préservation, de stabilisants et d'excipients

- Spécifications
- Procédures analytiques
- Validation des procédures analytiques
- Justification des spécifications
- Substances d'origine humaine ou animale
- Emploi de nouveaux adjuvants, agents de conservation, stabilisants et excipients

3-2.5 Système d'emballage-fermeture

- Spécifications du contenant intérieur et du contenant extérieur
- Essais et évaluation des matériaux d'emballage

3-2.6 Stabilité

3-2.6.1 Protocole de l'étude de stabilité, résultats et conclusions

- Pour les contenants lyophilisés, présenter l'étude de stabilité du contenant lyophilisé, du diluant et du produit une fois reconstitué
- Thermo stabilité, le cas échéant

3-2.6.2 Programme de stabilité post-approbation

3-2.7 Documentation pharmacologique

Ce dossier traite des expérimentations pharmacologiques destinées à justifier la stabilité et l'efficacité de la spécialité.

Les avantages thérapeutiques de ces essais doivent prévaloir sur les risques potentiels d'utilisation.

Le dossier sera constitué des résultats des tests pharmacologiques effectués avec le produit fini.

3-2.7.1 Pharmacologie

- Études pharmacodynamiques (immunogénicité du vaccin)
- Études pharmacodynamiques des adjuvants (s'il y a lieu)

3-2.7.2 Pharmacocinétique

Études pharmacocinétiques (dans le cas des nouveaux adjuvants, nouvelles voies d'administration)

MODULE 4 : DOCUMENTATION TOXICOLOGIQUE

Ce dossier traite des expérimentations toxicologiques, destinées à justifier la stabilité et l'innocuité de la spécialité.

Les avantages thérapeutiques de ces essais doivent prévaloir sur les risques potentiels d'utilisation.

Le dossier sera constitué des résultats des tests toxicologiques effectués avec le produit fini.

Toxicologie générale : Il faut présenter de l'information sur les aspects suivants :

- Conception de l'étude et justification du modèle animal
- Espèces animales utilisées, âge et taille des groupes
- Dose, voie d'administration et groupes témoins
- Paramètres surveillés
- Tolérance locale

Toxicologie spéciale (pour les vaccins pertinents)

- Recherches immunologiques spéciales
- Études de toxicité sur des populations spéciales
- Études de génotoxicité et cancérogénicité

Toxicité de nouvelles substances incorporées dans la formulation

Nouveaux adjuvants, stabilisateurs, additifs.

Toxicité de nouvelles substances incorporées dans la formulation (nouveaux adjuvants, stabilisateurs, additifs), autres voies d'administration ou nouveaux vaccins combinés; il faudra présenter les études toxicologiques pertinentes

Considérations spéciales

Dans le cas des vaccins atténués, évaluation de l'excrétion (« shedding ») éventuelle du micro-organisme

MODULE 5 : DOCUMENTATION CLINIQUE

Ce dossier traite des expérimentations cliniques destinées à justifier l'innocuité et l'efficacité de la spécialité.

Les études cliniques doivent notamment permettre de se faire une opinion suffisamment fondée et scientifiquement valable permettant d'établir l'efficacité et la sécurité d'emploi du produit.

Elle mesurera le rapport bénéfice risque pour fonder le jugement.

Le dossier sera constitué des résultats des essais cliniques effectués sur le produit fini.

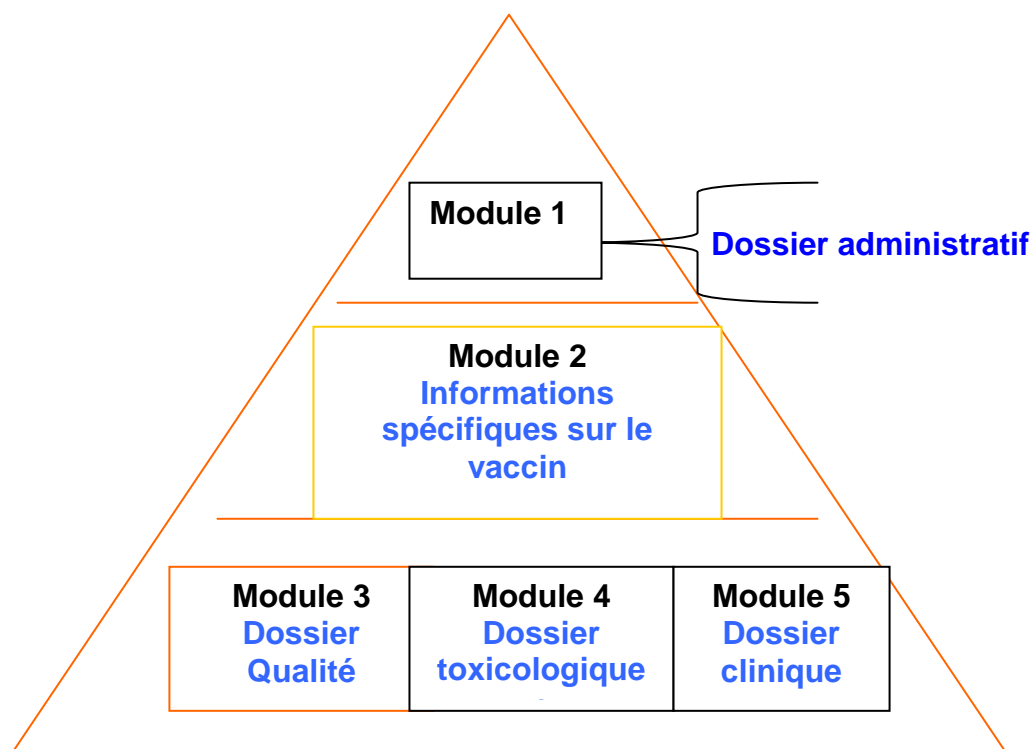
Le contenu des rapports d'études cliniques portera sur :

- Études de phase I
- Études de phase II
- Études de phase III
- Études Phase IV - Plan de pharmacovigilance

En cas de vaccins élaborés par de nouveaux producteurs et de vaccins combinés .

Études démontrant que le vaccin n'est pas inférieur et précisions sur les interférences avec d'autres vaccins.

Schéma N°3 : Organisation du dossier de demande d'enregistrement pour un vaccin



PARTIE II

LE CONTENU DU DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE POUR UNE VARIATION

On distingue deux types de variation :

- Les variations mineures
- Les variations majeures

D.I Contenu du dossier technique des variations mineures

Les modifications considérées comme mineures ne nécessitent pas le dépôt d'un dossier complet de demande d'homologation.

Toutefois, ces modifications ne peuvent être prises en compte que si le fabricant a obtenu l'autorisation de l'autorité nationale de réglementation.

La modification mineure ne doit affecter ni la qualité, ni l'efficacité, ni la sécurité, ni l'innocuité, ni les propriétés du médicament concerné.

D. I.1 Une lettre de demande de variation

Elle doit contenir les informations qui renseignent sur la nature de la modification intervenue.

D.I.2 l'autorisation de mise sur le marché rectificative correspondante ou en vigueur, ou toute pièce équivalente justifiant que la modification a été accordée par les autorités du pays du demandeur.

Preuve de la conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), copie de l'autorisation du site, date de la dernière inspection, dossiers de validations des méthodes etc.).

La demande doit être accompagnée des raisons et des justificatifs nécessaires. La liste des pièces à fournir pour chaque type de variation est récapitulée dans le **tableau I** ci-dessous.

Tableau IV - : Les modifications considérées comme mineures

NATURE DE LA VARIATION	DOSSIER EXIGE
Changement du nom et/ou de l'adresse du fabricant d'une substance active pour laquelle on ne dispose pas de certificat de conformité à la pharmacopée	lettre de demande précisant le nom et l'adresse de l'ancien et du nouveau fournisseur.
Changement du nom et/ou de l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	lettre de demande précisant le nom et l'adresse de l'ancien et du nouveau fabricant, le dépôt de modèles vente prenant en compte la modification souhaitée et le paiement de droit.
Changement du nom du médicament	lettre de demande précisant l'ancien et le nouveau nom du médicament, le dépôt de modèles vente prenant en compte la modification souhaitée et le paiement de droit
Changement de la dénomination commune internationale de la substance active	la lettre de demande
Changement du nom et/ou de l'adresse du fabricant du produit fini	lettre de demande précisant le nom et l'adresse de l'ancien et du nouveau fabricant, le dépôt de modèles vente prenant en compte la modification souhaitée et le paiement de droit

Changement du code ATC	lettre de demande précisant le nom et l'adresse de l'ancien et du nouveau fournisseur et dépôt de modèles ventes prenant en compte la modification souhaitée
Remplacement ou ajout d'un site de fabrication pour une partie ou la totalité du procédé de fabrication du produit fini avec changement d'adresse	lettre de demande, le certificat BPF l'autorisation d'ouverture, lettre d'engagement du pharmacien responsable
Changement des modalités de libération des lots et/ou des essais de contrôle de qualité du produit fini	Lettre de demande
Suppression d'un site de fabrication (y compris site de fabrication d'une substance active, d'une substance intermédiaire ou d'un produit fini, site de conditionnement, site du fabricant responsable de la libération des lots, site où est effectué le contrôle des lots)	Lettre de demande
Changement mineur du procédé de fabrication de la substance active	sans changement des propriétés de la substance active); (lettre de demande précisant les parties modifiées et dossiers de validation des procédés)
Changement de la taille du lot de la substance active ou de la substance intermédiaire	lettre de demande précisant la proportion du changement et dossier de validation
Resserrement des limites des spécifications, ajout d'un nouveau paramètre d'essai aux spécifications d'une substance active ou d'une matière première/d'une substance intermédiaire/d'un réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active	lettre de demande précisant la dernière et la nouvelle spécification
Changement mineur apporté à une méthode d'essai approuvée, autres changements apportés à une méthode d'essai, dont remplacement ou ajout d'une méthode d'essai d'une substance active ou d'une matière première/d'une substance intermédiaire/d'un réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active	lettre de demande précisant la dernière et la nouvelle spécification avec dossier de validation
Changement d'un site d'un fabricant approuvé, de la substance active ou de la matière première/de la substance intermédiaire/du réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active, pour lequel on ne dispose pas de certificat de conformité à la pharmacopée	lettre de demande précisant la dernière et la nouvelle spécification avec dossier de validation
ajout d'un nouveau fabricant de la substance active ou de la matière première/de la substance intermédiaire/du réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active, pour lequel on ne dispose pas de certificat de conformité à la pharmacopée	lettre de demande, autorisation d'ouverture, certificat BPF, et la lettre d'engagement du pharmacien responsable.
Présentation d'un nouveau certificat de conformité à une nouvelle pharmacopée ou à une pharmacopée actualisée pour une substance active ou une matière première/une substance intermédiaire/un réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active	lettre de demande.
Changement de la période de contrôle de la substance active, des conditions de stockage de	lettre de demande.

la substance active	
Remplacement d'un excipient par un excipient comparable	lettre de demande.
resserrement des limites des spécifications, ajout d'un nouveau paramètre d'essai de spécification d'un excipient	lettre de demande précisant la dernière et la nouvelle spécification.
changement mineur apporté à une méthode d'essai approuvée, changement mineur apporté à une méthode d'essai approuvée pour un excipient biologique, remplacement d'une méthode d'essai approuvée par une nouvelle méthode d'essai d'un excipient	lettre de demande précisant la dernière et la nouvelle spécification avec dossier de validation
Présentation d'un certificat de conformité à la nouvelle pharmacopée ou à une pharmacopée actualisée pour un excipient	lettre de demande
Changement de la synthèse ou de l'extraction d'un excipient ne figurant pas dans la pharmacopée et décrit dans le dossier	lettre de demande, dossier de validation de la méthode
Changement des méthodes d'essai ou des caractéristiques en vue de se conformer à la pharmacopée	lettre de demande, dossier de validation de la méthode
resserrement des limites des spécifications, ajout d'un nouveau paramètre d'essai du conditionnement primaire du produit fini	lettre de demande précisant la dernière et la nouvelle spécification, dossier de validation de la méthode d'essai du nouveau paramètre
changement mineur apporté à une méthode d'essai approuvée, autres changements apportés à une méthode d'essai, ou ajout d'une méthode d'essai du conditionnement primaire du produit fini	lettre de demande dossier de validation de la méthode
Changement apporté dans un élément du matériau de conditionnement (primaire) qui n'est pas en contact avec la formulation du produit fini par exemple couleur du bouchon amovible, anneaux de code couleur sur les ampoules, protecteur d'aiguille (utilisation d'un plastique différent)	lettre de demande et échantillons prenant en compte les modifications souhaitées
Changement de la composition qualitative et/ou quantitative du matériau de conditionnement primaire ;	lettre de demande avec précision de l'ancienne et de la nouvelle composition, apporter la preuve que cette modification n'affecte pas les propriétés du médicament.
Changement des contrôles en cours de fabrication ou des limites appliquées durant la fabrication du produit	lettre de demande
Changement de la taille du lot de produit fini	lettre de demande, dossier de validation du procédé
Diminution du prix (fournisseur hors taxes)	lettre de demande
Changement de la raison sociale	lettre de demande
Changement du conditionnement secondaire ou du packaging	lettre et dépôt d'échantillon
Ajout d'un matériel d'utilisation	lettre et dépôt d'échantillon

L'autorité de réglementation se réserve le droit de demander des informations complémentaires pour toutes les autres modifications qu'elle considère comme mineures mais, qui n'ont pas été listées.

D.II. Contenu du dossier technique des variations majeures

La nature des variations majeures

Les variations majeures sont de différentes natures :

- Des modifications relatives au principe actif ;
- Des modifications relatives à la forme pharmaceutique ;

- Des changements dans le procédé de fabricant du principe actif (changement de la voie de synthèse, changement d'un produit intermédiaire de synthèse) ;
- Des changements dans la composition du produit fini ;
- Des changements de conditionnement primaire ;
- Un changement dans le procédé de fabricant du principe actif (changement de la voie de synthèse, changement d'un produit intermédiaire de synthèse) ;
- Un changement dans la composition du produit fini ;
- Un changement de conditionnement primaire ;
- Hausse du prix ;
- Ajout d'une nouvelle indication ;
- Changement de la durée de conservation ;
- Transfert d'AMM ;
- Ajout ou changement d'un excipient (notamment ceux à effet notoire) ;
- Extension de forme de dosage et de conditionnement ;
- Un changement dans le procédé de fabrication du principe actif (changement de la voie de synthèse, changement d'un produit intermédiaire de synthèse) ;
- Un changement dans la composition du produit fini ;
- Un changement de conditionnement primaire ;
- Augmentation du prix ;
- Ajout d'une nouvelle indication ;
- Changement d'autorisation de mise sur le marché d'un laboratoire à un autre ;
- Changement de la durée de conservation.

Les modifications relatives au principe actif concernent :

- Le changement d'un principe actif par un autre principe actif;
- Les inclusions d'un autre principe actif dans un médicament existant ;
- Le retrait de l'un des principes actifs dans une association de plusieurs principes actifs;
- Les modifications de la concentration d'un ou de plusieurs principes actifs.

Les modifications relatives à la forme pharmaceutique sont :

- La modification d'un médicament à libération immédiate pour un produit à libération lente ou retardée, ou vice-versa;
- La modification d'une forme liquide à une forme poudre pour reconstitution ; et vice-versa;
- Modifications relatives à la voie d'administration.

Le contenu technique du dossier

Toute variation majeure nécessite le dépôt d'un nouveau dossier de demande d'homologation.

L'autorité de réglementation se réserve le droit de demander des informations complémentaires pour toutes les autres modifications qu'elle considère comme majeure mais qui n'ont pas été listées.

L'autorité de réglementation devra tenir compte de toute évolution se rapportant à la classification des variations, selon les règles ICH.

Les extensions de forme, de dosage, de présentation d'un produit pharmaceutique seront considérées comme des variations majeures.

La composition et le contenu du dossier sera donc identique à celui d'une variation majeure.

PARTIE III

LE CONTENU DU DOSSIER DE DEMANDE DE RENOUVELLEMENT D'UNE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Le dossier à fournir dans le cadre d'une demande d'un renouvellement est en tout point identique au dossier fourni lors de la demande initiale pour les spécialités pharmaceutiques, les médicaments multisources et les vaccins.

Le contenu du nouveau dossier déposé diffère du dossier initial si le titulaire de l'AMM a effectué des modifications propres.

Les délais de dépôt : trois (3) mois avant la date d'expiration de l'AMM en vigueur.

Le renouvellement n'est pas systématique.

I. Le contenu du dossier pour un renouvellement lorsqu' aucune modification n'est intervenue

I. 1 Spécialité pharmaceutique

Dossier initial abrégé de demande d'autorisation de mise sur le marché (annexe I)
Seuls les modules 1 et 2 seront exigés

I. 2 Médicament multisources

Dossier initial abrégé de demande d'autorisation de mise sur le marché (annexe I)
Seuls les Modules 1 et 2 seront exigés

I. 3 Vaccin

Dossier initial abrégé de demande d'autorisation de mise sur le marché (annexe I)
Seuls les Modules 1 et 2 seront exigés

II. Renouvellement lorsqu'une modification est intervenue

Le dossier comprendra alors, les éléments du dossier abrégé (module 1 et 2) et les informations supplémentaires collectées tout au long de la durée de l'AMM, notamment :

- ✓ La liste chronologique de toutes les modifications autorisées de tout type et tous les amendements faits à l'information sur le produit depuis la première autorisation de mise sur le marché (AMM) ou la dernière révision périodique ;
- ✓ Les dates d'approbation et les références des documents de chaque changement et la liste des spécifications à jour pour le principe actif et le produit fini, avec les tests de contrôle ;
- ✓ Les données de pharmacovigilance et de toxicovigilance.

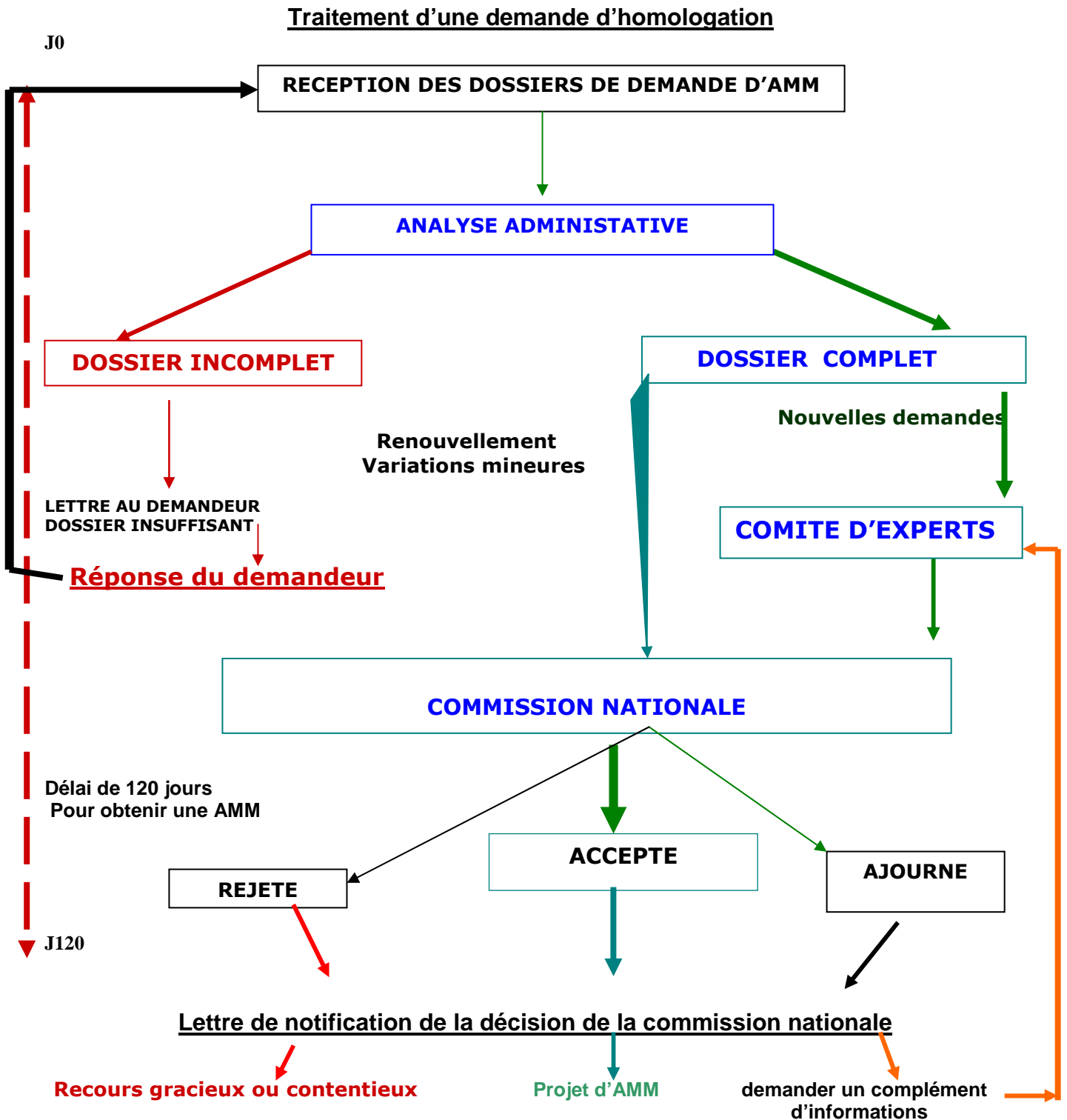
ANNEXE N°1

**PROCEDURE D'OCTROI D'UNE AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHE DANS LES ETATS MEMBRES DE L'UEMOA**

LA PROCEDURE DE DEMANDE D'HOMOLOGATION

Aucun médicament ne peut être débité à titre gratuit ou onéreux s'il n'a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).
L'obtention de cette AMM suit une procédure que l'on peut résumer dans le schéma ci-après.

1. Schéma N°4 : Procédure de traitement d'une demande d'homologation



NB : Fenêtre observée, lorsque des informations complémentaires sont exigées, le décompte des 120 jours reprendra suite après la transmission de ces informations.

2-Description des principales étapes

2.1. La réception du dossier de demande d'homologation:

Pour toute demande d'homologation une attestation de dépôt de dossier est délivrée par l'ANRP lors de la réception de dossier.

Outils : Une attestation de dépôt de dossier délivrée

2.2 Analyse et évaluation du dossier de demande d'homologation:

Analyse et évaluation administrative du dossier

Il s'agit à partir d'une check liste, permettant d'apprécier la conformité du dossier. Les dossiers complets sont envoyés au comité d'expert pour être évalués. (Voir guide d'évaluation administrative du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché).

Les dossiers incomplets seront inscrits à l'ordre du jour de la commission nationale d'homologation pour constat et avis.

Analyse et évaluation technique du dossier

Il s'agit de l'évaluation de la qualité du produit soumis à une demande d'homologation

A cette étape, les dossiers seront évalués par un expert membre du comité d'experts sur la base d'un guide d'évaluation (voir modèle proposé).

2.3. La Commission d'enregistrement du médicament

Les rapports administratif et technique sont soumis à l'appréciation de la commission d'enregistrement du médicament qui émet un avis. Ces avis sont de plusieurs ordres :

- Accepté
- Ajourné (un complément d'information est notifié au demandeur)
- Rejet avec la possibilité de recours une seule fois

La commission statuera essentiellement sur les critères qui ont été fixés dans le référentiel.

2.4 Le délai de traitement d'une demande d'autorisation de mise sur le marché

La durée de traitement ne peut excéder 120 jours.

Toutefois, lorsqu'une information est souhaitée par les comités d'évaluations du dossier, une fenêtre sera observée durant cette période, et le décompte des 120 jours reprendra lorsque les informations auront été transmises à l'autorité de réglementation par le demandeur.

Nouvelles demande Variations majeures	Variations mineures	Renouvellement
120 jours	90 jours	90 jours

2.5 La notification de la décision par l'autorité de réglementation par voie administrative (voir modèle de lettre proposé).

Modèle de Lettre: Lettre de notification d'un avis favorable à une demande d'homologation

Exemple :

Autorité de réglementation pharmaceutique

[Nom]

[Adresse]

[Date] :

Adressée

au

Responsable des affaires réglementaires du laboratoire pharmaceutique
Madame/Monsieur

L'examen de la demande datée du *[date de la demande]* pour l'autorisation de mise sur le marché a obtenu un avis favorable pour le produit ci-après :

Nom de la spécialité (nom commercial).....

Dénomination(s) commune(s) approuvée(s)

Dosage(s) par dose unitaire

Forme pharmaceutique

Nom du demandeur de l'AMM

PGHT

Une autorisation de mise sur le marché pour le produit concerné vous sera transmise ultérieurement.

Close de l'avis notification : cet avis ne peut en aucun faire office d'autorisation de mise sur le marché

Veuillez agréer, Madame, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.

[Nom]

[Signature]

Personne autorisée à signer la lettre de notification

.....

FORMULAIRE DE DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

A joindre à toute soumission de dossier dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché des produits pharmaceutiques à usage humain

1. IDENTIFICATION DU DEMANDEUR (futur titulaire de l'autorisation de mise sur le marché)

Nom du LABORATOIRE :
Adresse sociale complète :
Tél.....
Fax.....
e-mail :
Pays d'origine du Laboratoire :

Personne habilitée à représenter le demandeur

.....
Adresse.....
Téléphone.....
Fonction dans la compagnie.....

2. IDENTIFICATION DU PRODUIT PHARMACEUTIQUE :

Nom du médicament
Forme pharmaceutique.....
Dosage
Présentation.....
Conditionnement
Principales substances actives
Classe thérapeutique

3. TYPE DE DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Cocher la case correspondante

<input type="checkbox"/>	Nouvelle demande d'AM
<input type="checkbox"/>	Réintroduction d'une AMM supprimée
<input type="checkbox"/>	Transfert d'AMM avec changement de site
<input type="checkbox"/>	Transfert d'AMM sans changement de site
<input type="checkbox"/>	Extension de présentation
<input type="checkbox"/>	Demande d'AMM (recours)
<input type="checkbox"/>	Renouvellement d'AMM
<input type="checkbox"/>	Complément de dossier

En cas de modification préciser sa nature

<input type="checkbox"/>	Composition en principe(s) actif (s)
<input type="checkbox"/>	Composition en excipients
<input type="checkbox"/>	Conditionnement primaire
<input type="checkbox"/>	Changement de site de fabrication
<input type="checkbox"/>	Ajout de site de fabrication
<input type="checkbox"/>	Durée de conservation
<input type="checkbox"/>	Indications thérapeutiques
<input type="checkbox"/>	Actualisation du dossier pharmaceutique et chimique
<input type="checkbox"/>	Changement d'exploitant
<input type="checkbox"/>	Autre modification : préciser



4. CARACTERISTIQUES DES ECHANTILLONS MEDICAUX FOURNIS

Nombre d'échantillons
Date de péremption.....
Numéro de lot.....

Numéro du certificat d'analyse de lot :

5. NATURE DES PIÈCES RÉGLEMENTAIRES QUI ACCOMPAGNENT LE PRODUIT

Nature de la pièce réglementaire.....
Validité.....
Nom de l'autorité de réglementation émettrice
Nom du responsable de cette autorité
Adresse et contact
Pays d'origine.....
Date de la dernière mise à jour.....

6. COUT DU PRODUIT

PGHT :
PRIX DE REVIENT POUR LE TRAITEMENT.....

7. PAIEMENT DES REDEVANCES

CHEQUE
VIREMENT BANCAIRE

En cas de paiement par virement bancaire, préciser le nom du produit concerné

Dossier à adresser à
Adresse.....

ANALYSE ADMINISTRATIVE DU DOSSIER DE DEMANDE D'HOMOLOGATION

**MODELE DE GUIDE POUR L'EVALUATION ADMINISTRATIVE DU
DOSSIER DE DEMANDE
D'HOMOLOGATION D'UN MEDICAMENT**

1/ INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT

- Nom commercial.....
- Présentation.....
- Dosage.....

- DCI.....

- Forme pharmaceutique.....

- Classe pharmacothérapeutique :.....

- Nom de la spécialité originale (Leader) :.....

- Fabricant/Origine :.....

- Etude de bioéquivalence/Biodisponibilité Oui Non

- Etude comparativement de la Dissolution in vitro : Oui Non

Indications

.....

Posologie

.....

Propriétés pharmacologiques

.....

Effets indésirables

.....

Risques particuliers

.....

Réglementation sur le produit

.....

2/ EXAMEN DE L'ECHANTILLON MODELE DE VENTE

2.1/ Conditionnement secondaire

Modèle officinal

Modèle hospitalier

Description : (vérifier la présence d'un chevalet pour les ampoules injectables)

	Oui	Non	Observations
Dénomination du produit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DCI, Dosage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
N° de lot (correspondance avec Bulletin d'analyse)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Date de péremption	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Etiquetage (liste)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nom/adresse du fabricant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
/Licence ou exploitant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Voie d'administration	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Excipients à effet notoire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conservateurs antimicrobiens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Conclusion :

2.2/ Notice interne d'utilisation

Présence Absence

Langues	Arabe	Français	Anglais	Autre langue

Remarques :

La notice comporte les informations suivantes :

	OUI	NON	Observations
Composition/Présentation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Indications	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Contre-indications	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Précaution d'emploi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Posologie et mode d'emploi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Effets indésirables	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

B/licence ou exploitant

Autre

Conclusion :

2.3/ Conditionnement primaire

Modèle de Vente OUI NON

Description :
.....

Le conditionnement primaire comporte les informations suivantes :

	OUI	NON	observations
Dénomination du produit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DCI, Dosage, Contenance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
N° de lot (correspondance avec BA)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Date de péremption	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nom du labo fabricant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nom du bailleur de licence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Voie d'administration	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marque d'autocassabilité (injectable)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Présence de cuillère mesure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Présence de bouchon doseur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Présence de trait de jauge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Système d'insolvabilité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conformité/description (fabricant)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Conclusion

3 / EXAMEN DE LA DOCUMENTATION :

Conformité du dossier par rapport à l'échantillon

Conformité du dossier par rapport à l'objet de la demande d'AMM

Conformité du nom du laboratoire (dossier/bordereau/étiquetage)

Lieu de conditionnement :

Un seul site de fabrication

Plusieurs sites de fabrication

4/ PRIX DU MEDICAMENT

PGHT.....

Prix Public.....

Prix de revient du
traitement.....

5/ INFORMATION SUR LE FABRICANT

Nom et adresse du titulaire de l'AMM
.....

Nom et adresse de l'exploitant
.....

Les sites de fabrication
.....

6/ DECISION

La demande est acceptable et peut être admise pour l'étape d'évaluation de la qualité du produit :

La demande n'est pas acceptable pour l'étape d'évaluation de la qualité du produit pour les raisons suivantes :

La décision d'accepter la demande pour l'évaluation de la qualité du produit est retardée en l'attente des réponses aux questions contenues dans la lettre au demandeur :

Nom de la personne responsable de l'évaluation administrative du dossier

Nom et prénom (en lettres capitales):

Signature

Date

Commentaires/raisons additionnelles:

EVALUATION TECHNIQUE DU DOSSIER DE DEMANDE D'HOMOLOGATION

**MODELE DE GUIDE D'EVALUATION TECHNIQUE DU DOSSIER ET DU
RAPPORT DE BIOEQUIVALENCE POUR LES MEDICAMENTS
GENERIQUES SPECIFIQUEMENT**

**Non de l'Autorité Nationale de
Réglementation**

ADRESSE
TELEPHONE
FAX EMAIL
PAYS

**GUIDE D'EVALUATION D'UN DOSSIER DE DEMANDE
D'HOMOLOGATION PAR LE COMITE D'EXPERT**

EVALUATION DE LA QUALITE

I-1SUBSTANCE ACTIVE

I-1.1 Références de la substance active

- Les informations présentées font-elles référence à une monographie ?
- La Nomenclature est-elle précisée ? (DCI, Nom chimique, formule, poids moléculaires, structure chimique et propriétés physico-chimiques de la substance active.
- Les principales caractéristiques physiques de la substance sont-elles décrites ?
- Les propriétés qui peuvent s'avérer critiques lors des étapes de développement, de fabrication ou de contrôle sont-elles identifiées ?
- Des valeurs ou des critères sont-ils mentionnés ?
- Nomenclature du principe actif : description, résumé de la synthèse avec les Solvants utilisés, développement chimique, impuretés et leurs méthodes de détection ?
- les solvants résiduels et leurs méthodes d'analyse sont-ils documentés ?

Commentaires :

.....

I-1.2 Informations sur l'origine de la substance active

- Les BPF sont-ils fournis ?
- Le site de fabrication est-il clairement identifié ?
- Les éléments d'information sur le fabricant sont-ils précisés ?

Commentaires :

.....

I-1.3 Description du procédé de fabrication et de contrôle

- Contrôle des Matières
- Contrôle des étapes critiques et des produits intermédiaires
- Un tableau des spécifications établies pour contrôler la substance active est-il fourni ?

Commentaires :

.....

I-1.4 Développement du procédé de fabrication

- Détermination de la structure et des autres caractéristiques
- Les différentes impuretés liées au procédé de fabrication, à la matière première, aux produits intermédiaires, aux réactifs/catalyseurs utilisés, aux solvants, aux produits de dégradation sont-elles décrites
- Caractérisation et impuretés

Commentaires :

.....

I-1.5 Procédures analytiques

Validation des méthodes analytiques

Des informations suivantes sont-elles fournies sur : l'échantillon et son traitement, les étalons et les matériaux de référence à utiliser, les modalités de préparation des réactifs, les appareils et leur mode d'utilisation, l'établissement des courbes de calibration, l'utilisation des formules de calcul, etc. ?

Les méthodes décrites sont-elles adéquates pour contrôler la substance en routine ?

Commentaires :

.....

I-1.6 Données sur la stabilité

- Des études de stabilité ont-elles été menées conformément aux règles de l'art ?
- Les résultats sont-ils fournis ?
- Des déviations ont-elles été observées ? Ces déviations sont-elles justifiées ?
- La période de retest proposée est-elle justifiée ? la justification est-elle acceptable ?
- Les méthodes analytiques choisies fournissent-elles des indications relatives à la stabilité suffisante

Commentaires :

.....

I-2. PRODUIT FINI

I-2.1 Vérification des données sur la documentation chimique, biologique et pharmaceutique

I-2.1.1 Description et composition du produit pharmaceutique

Composition du médicament

Description

- Formule qualitative et quantitative avec indication du rôle de chaque composant.
- Les composants qui disparaissent au cours de la synthèse doivent être précisés
- Description du conditionnement primaire

Commentaires :

.....

I-2.1.2 Méthodes de préparation

- Formule de fabrication du lot
- Procédés de fabrication détaillés avec les actions de contrôle en cours, ou bien un schéma de fabrication avec les actions de contrôle en cours de fabrication
- La formulation commerciale est-elle différente de la formulation réalisée pour les essais cliniques

Commentaires :

.....

I-2.1.3 Système d'emballage

- L'emballage est t'il adapté ?
- Les spécifications du matériel ont été vérifiées et validées

Commentaires :

.....

I-2.1.4 Attributs microbiologiques

- L'utilisation d'additifs (conservateur, antioxydant) ainsi que les quantités mises en œuvre sont-elles justifiées ?

Commentaires :

.....

I-2.1.5 Compatibilité

- Les études de compatibilité entreprises sont-elles compatibles avec les instructions d'utilisation et de conservation qui figurent dans les informations sur le produit ?

Commentaires :

.....

I-2.1.6 Fabricant(s)

Les noms, les adresses et les responsabilités de chaque fabricant sont ils décrit , Cela inclut-il les sous traitants ?
Les informations concernant les sites/les lieux de production impliqués dans la fabrication y compris le conditionnement et le contrôle sont-elles toutes fournies ?

Commentaires :

.....
.....

I-2.1.7 Formule de lot

- Les formules des lots pilotes et/ou des lots de production sont-elles décrites ?
- Les formules détaillent bien les quantités pour la ou les substances actives et le/les excipient (s).
- Les tailles respectives des lots pilotes et des lots de production sont-elles précisées ? Le rapport entre la taille du lot pilote et la taille du lot de production est-il acceptable au regard de l'état de l'art (10%) ?

Commentaires :

.....

I-2.1.8 Validation des méthodes analytiques

Commentaires :

.....

I-2.1.9 Contrôles des excipients

Monographies des matières premières faisant référence aux pharmacopées en vigueur ou monographies d'expert.

Bulletins d'analyse des matières premières et des articles du conditionnement primaire

Commentaires :

.....

I-2.1.10 Contrôle des produits intermédiaires

- Contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires
- Analyses en cours de fabrication

Commentaires :

.....

I-2.1.11 Contrôle du produit fini

-Spécifications et essais de routine

-Méthodes de contrôle et normes d'acceptation bulletin d'analyse du produit fini

Commentaires :

.....

I-2.1.12 Etudes de stabilité

- Etudes de stabilité du principe actif en temps réel
- Etudes de stabilité du produit fini en temps réel et accéléré
- Résultats de l'étude de stabilité
- Durée de validité proposée

Commentaires :

.....

I-2.2 Examen du rapport d'expert sur la documentation toxicologique et pharmacologique

I-2.2.1 Toxicité

- Essais de toxicité par administration unique
- Essais de toxicité par administrations répétées

Commentaires :

.....

I-2.2.2 Pharmacodynamie

- Effets pharmacodynamiques par rapport aux indications proposées
- Pharmacodynamie générale
- Interactions médicamenteuses

Commentaires :

.....

I-2.2.3 Pharmacocinétique

- Pharmacocinétique après administration unique
- pharmacocinétique après administrations répétées
- Distribution chez la femme gravide et non gravide
- Biotransformation

Commentaires :

.....

I-2.2.4 Autres

- Fonctions de reproduction ; toxicité embryo-fœtale et périnatale ; potentiel cancérigène ; potentiel mutagène (in vivo et /ou in vitro)

Commentaires :

.....

I-2.3 Examen du rapport d'étude clinique

I-2.3.1 Pharmacologie clinique sur la substance de référence

- Pharmacodynamie
- Pharmacocinétique

Commentaires :

-

I-2.3.2 Expérience clinique

- Essais cliniques
- Expérience après mise sur le marché
- Données publiées et non publiées

Commentaires :

.....

I-2.4 Pharmacovigilance

- Organisation de la surveillance par le fabricant
- Recueil des données au cours des essais cliniques

1-2.5 Documentation virologique (s'il y a lieu)

- Contrôles virologiques effectués au cours du procédé de fabrication :
- Etude de validation des étapes inactivation ou d'élimination virale
- Rapport de l'expert sur la sécurité virale

EVALUATION DE LA BIOEQUIVALENCE

(Médicaments génériques)

II.1 Résumé de l'étude de Bioéquivalence

II.2 Composition galénique détaillée

Composition du lot de bioéquivalence				
Numéro de lot				
Composition	Dose unitaire (mg)	dose unitaire (%)	lot de production (kg)	lot de production (%)

II.3 Examen du rapport d'études clinique

- Etude:
- Titre de l'étude:
- Lieu de l'étude
- Période de début et de fin de l'étude
- Bilan biologique
- Wash out.....

II.4 Information sur le respect des règles Ethiques

- information sur le comite scientifique et éthique
- information sur les sujets qui participent à l'étude (formulaire de déclaration)

II.5 Information sur les investigateurs principaux et sur le lieu ou se déroule l'étude

- Nom des investigateurs principaux, CV
- Précision sur le lieu ou a été réalisée l'étude Clinique
- Informations sur le laboratoire ou se tient l'étude Clinique
- Laboratoire d'analyse analytique
- Lieu ou ont été traitées les données pharmacocinétiques

II.6 Objectifs de l'étude

Le centre est-il reconnu et fiable ?

II.7 Protocole de l'étude

Protocole d'étude (préciser) :

(Préciser le nombre de femmes s'il y a lieu Combien de femmes ?)

Description des principales caractéristiques de l'étude

- Critères d'inclusion
- Critères d'exclusion
 - (a) nombre de sujets qui sont retenus pour l'étude
 - (b) précisions sur les retraits
- Bilan médical d'inclusion

II.8 Information sur les produits

Produit Test

Documenté
Préciser la taille du lot utilisé

Produit de Référence

- Documenté
Préciser la taille du lot utilisé
- Nom du fabricant
 - Numéro de lot, date d'expiration
 - achat acheminement et stockage
 - Certificat d'analyse
 - justification du choix du produit de référence
(Le lot doit être représentatif du lot industriel)

II.9 Détails sur les modalités d'administration

- Volume de liquide administré
- Intervalle entre deux doses (washout)
- Protocole d'administration de nourriture et de fluide...
- Justificatif sur le dosage

II.10 Echantillon de produit biologique prélevé

- Nombre d'échantillons collectés par sujet
- Volume de liquide biologique collecté
- Volume total prélevé
- Liste des tests effectués
- Identifier les déviations au protocole
- Décrire la méthode de collecte
- Décrire les conditions de stockage

II.11 Données sur l'étude clinique

- Données sur les caractéristiques de la population d'étude (normal, en parfaite santé, volontaires, adultes ou des patients)

- Donnée sur les origines de la population d'étude
- Age
- Poids , taille
- Rapport taille et poids
- nombre de fumeurs
- Combien de cigarettes fument-ils par jour

II.12 Protocole sur les déviations

Protocol déviations durant l'étude Clinique

II.13 Evaluation de la sécurité

Indication sur les effets adverses observés

II.14 Evaluation de l'efficacité

'Efficacy Results and Tabulations of Individual Trial Subjects Data '

II.15 Paramètres pharmacocinétiques

		produit Test			produit de Référence	
Paramètres	moyenne arithmétique	Ecart type	coefficient de variation interindividuel (%)	moyenne arithmétique	Ecart type	coefficient de variation interindividuel (%) (%)
AUC_T (units)						
AUC_I (units)						
C_{max} (units)						
T_{max} (units)						
$T_{1/2}$ (units)						

(b) Ratio of AUCT to AUCI

II.15 Résultats de l'analyse statistique

(a) moyenne géométrique, Résultat ANOVA, Degrés de liberté (DL) et coefficient de variation CV (interindividuel)

Paramètres	Test	Référence	% Ratio des moyennes géométriques	intervalle de confiance 90 %	DF	CV (%)
AUC _T (units)						
AUC _I (units)						
C _{max} (units)						

(b) séquence des effets et période

II.16 Discussion sur les résultats

.....

II.17 Rapport de l'étude analytique

.....

II.18 Validation du rapport analytique

.....

II.19 Evaluation de l'assurance qualité

.....

II.20 Conclusions et recommandations sur l'étude de bioéquivalence

.....

AVIS DE L'EVALUATEUR

DOSSIER	COMPLET	INCOMPLET

AVIS ET CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DU DOSSIER

.....

ANNEXE N°II

**MODELE TYPE D'UNE AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHE**

LE CONTENU ET LE LIBELLE D'UNE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Le document légal portant octroi de l'autorisation de mise sur le marché.

Comporte les informations suivantes :

1- Informations sur le produit :

Non du Produit

Dénomination de la spécialité (nom commercial)

Dénomination (s) commune(s) approuvé(s)

Dosage(s) par dose unitaire

Forme pharmaceutique

Indications

Les conditions de stockage et les caractéristiques du conditionnement

Prix grossiste hors taxes « PGHT »

2- Information sur le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Les fabricants autorisés sont les suivants dans les différentes étapes de la production :

3- Les références de l'autorisation de mise sur le marché

Les références de l'autorisation de mise sur le marché comprennent :

- Le numéro de l'autorisation de mise sur le marché
- La date d'obtention de l'autorisation de mise sur le marché
- Date d'expiration de l'autorisation de mise sur le marché
- Le numéro de référence du dossier

4- Les informations destinées au professionnel de la santé

5- Les conditions qui s'appliquent à cette autorisation sont les suivantes :

Le(s) produit(s) doivent être en tous points conformes aux informations fournies dans la demande et tels que modifiés dans la correspondance ultérieure.

Aucun changement concernant le produit ne peut être effectué sans autorisation préalable, à l'exception de ceux listés dans les lignes directrices de [nom de l'Autorité de réglementation] concernant les "changements des aspects pharmaceutiques pouvant être effectués sans autorisation préalable".

Les sites de fabrication approuvés sont ceux inscrits dans le tableau.

L'information sur le produit ne peut être modifiée sans autorisation préalable, à l'exception des mises à jour concernant la sécurité qui conduisent à restreindre l'utilisation du produit. Tout changement concernant la sécurité doit être notifié à [nom de l'Autorité de réglementation] dans les cinq jours qui suivent le changement.

Toute publicité et promotion du ou des produit(s) doit être conforme à l'information approuvée sur le produit.

Conditions spécifiques supplémentaires s'appliquant à ce produit :

[...par exemple, "Distribution restreinte aux hôpitaux spécialisés en oncologie".....]

Authentification

6- l'authentification de l'AMM

La signature est celle du Ministre de la santé ou par délégation celle du DPM.

Exemple d'AMM :

AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Produit :
Dénomination de la spécialité (nom commercial).....
Dénomination (s) commune(s) approuvé(s)
Dosage(s) par dose unitaire
Forme pharmaceutique
Nom du titulaire de l'AMM
Numéro du produit **Code international du Pays / NUMERO D'ORDRE/ ANNEE/**

Date d'obtention de L'AMM.....
Date d'expiration de l'AMM
Les conditions qui s'appliquent à cette autorisation sont les suivantes...

.....
.....
Conditions générales s'appliquant à tout produit :

Le(s) produit(s) doivent être en tous points conformes aux informations fournies dans votre demande et tels que modifiés dans la correspondance ultérieure.

Aucun changement concernant le produit ne peut être effectué sans autorisation préalable, à l'exception de ceux listés dans les lignes directrices de *[nom de l'Autorité de réglementation]* concernant les "Changements des aspects pharmaceutiques pouvant être effectués sans autorisation préalable".

Les sites de fabrication approuvés sont ceux de la pièce jointe 1.

La durée de validité approuvée est celle de la pièce jointe 2.

La seule information sur le produit (IP) pouvant être fournie avec ou pour le produit est l'IP approuvée. La pièce jointe 3 est la copie de l'IP approuvée.

L'information sur le produit ne peut être modifiée sans autorisation préalable, à l'exception des mises à jour concernant la sécurité qui conduisent à restreindre l'utilisation du produit. Tout changement concernant la sécurité doit être notifié à *[nom de l'Autorité de réglementation]* dans les cinq jours qui suivent le changement.

L'information sur le produit doit comporter le numéro et la date d'obtention de l'autorisation de mise sur le marché. Cette information doit apparaître dans l'angle supérieur droit de la première page de l'information sur le produit, en lettres d'au moins 1,5 mm de hauteur.

Toute publicité et promotion du ou des produit(s) doit être conforme à l'information approuvée sur le produit.

Conditions spécifiques supplémentaires s'appliquant à ce produit :

[...par exemple, "Distribution restreinte aux hôpitaux spécialisés en oncologie".....]

[.....]
Veillez agréer, Madame, Monsieur, mes salutations distinguées.

[Nom]
[Signature]
PERSONNE AUTORISEE POUR *[nom de l'autorité]*
.....

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Référentiel pour l'enregistrement des médicaments essentiels génériques dans les pays de la zone franc et pays associés. Février 1999
OMS, Ministère des affaires étrangères, République Française.
2. Rapport final réunion sur l'harmonisation de la réglementation pharmaceutique dans les Etats membres de l'UEMOA 2- 4 MARS 2004.
UEMOA, OMS
3. Etude des procédures d'homologation des médicaments dans les Etats membres de l'UEMOA août 2004
MINISTERE DE LA SANTE BURKINA FASO, Direction générale de la pharmacie du médicament et des laboratoires
4. Guide d'enregistrement des médicaments destinés à la médecine humaine, septembre 2004
DIRECTION DE LA PHARMACIE ET DU MEDICAMENT DE TUNISIE,
5. Circulaire du 27 avril 2005, relatif aux modalités de dépôts des modifications d'AMM de type IA IB en France, différence avec les lignes directrices Européennes.
AGENCE FRANCAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE POUR LES PRODUITS DE SANTÉ (AFSSAPS)
6. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE 2001
Manuel de formation : Enregistrement, Libération des lots, Accès aux laboratoires.
vaccins et produits biologiques .
7. Directive 2003/63/CE Commission Européenne du 25 juin 2003 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Format harmonisé du Document technique commun de la conférence Internationale d'harmonisation (ICH)
8. Organisation Mondiale de la Santé : Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine multi source (générique) Manuel a l'usage des autorités de réglementation pharmaceutique
Série réglementation pharmaceutique N°013
Livre bleu de l'OMS
9. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE 2007
Lignes directrices sur le contenu du dossier récapitulatif d'enregistrement d'un médicament
OMS, Genève Juin 2007

PROCEDURES OFFICIELLES DES PAYS

BENIN

Décret n° 97-632 du 31 décembre 1997 portant modalités d'enregistrement des médicaments à usage humain au Bénin.

BURKINA FASO

Arrêté n° 2003-341 du 31 juillet 2003 portant condition de délivrance des Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments consommables médicaux stériles et réactifs de laboratoire.

COTE D'IVOIRE

Décret N° 94-669 DU 21 décembre 1994 résume des modalités d'enregistrement des spécialités pharmaceutiques.

MALI

Arrêté interministériel n° 05 2203 du 20 septembre 2005 déterminant les modalités de demande d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain et vétérinaire.

NIGER

Arrêté n°00101 du 3 avril 1998 déterminant les éléments constitutifs d'une autorisation de mise sur le marché.

SENEGAL

Décret n 67 0008 du 4 janvier 1967 relatif aux visas des spécialités pharmaceutiques.

TOGO

Note de service n°253 portant autorisation de mise sur le marché des médicaments au Togo 3 décembre 2002.



© UEMOA, Ouagadougou, 2010
ISBN.....

Tous droits réservés pour tous pays.

Ce document est une publication de l'Union Economique et Monétaire Ouest Africaine et tout droit de production, de traduction et d'adaptation y afférent sont réservés pour tous pays. Il bénéficie de la protection prévue par le Protocole n°2 de la Convention universelle sur la protection du droit d'auteur.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle est interdite sans l'autorisation de la Commission de l'Union Economique et Monétaire Ouest Africaine et constitue une contrefaçon réprimées par les lois pénales en vigueur.

Seules sont autorisée les copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé ainsi que les analyses ou courte citation justifiées par le caractère critique, pédagogique ou d'information, à l'exclusion de toute utilisation à des fins commerciales, notamment la vente.

N.B. : Les appellations employées ainsi que les présentations des données qui y figurent n'impliquent de la part de la Commission aucune prise de position quant au statut juridique des Etats