OUEST AFRICAINE

La Commission

ANNEXES AU REGLEMENT N°04/2020/ CM/UEMOA

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

Septembre 2020

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANRP : Autorité nationale de réglementation pharmaceutique

ATC : Classification anatomique, thérapeutique et chimique (Anatomical therapeutical 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 Conférence 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 règlementation 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 fabriquant 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 : Elle est relative au contenu du dossier technique pour l'enregistrement d'un produit pharmaceutique à usage humain. 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 : Elle est relative au contenu du dossier technique pour une variation de l'autorisation de mise sur le marché d'un produit pharmaceutique à usage humain.

Annexe III : Elle est relative au contenu du dossier technique pour le renouvellement d'une autorisation de mise sur le marché d'un produit pharmaceutique à usage humain.

Annexe IV : Elle est relative à la procédure d'octroi d'une autorisation de mise sur le marché dans les Etats membres de l'UEMOA.

Annexe V : Elle est présente le modèle type d'une autorisation de mise sur le marché.

ANNEXE N°1 : CONTENU DU DOSSIER TECHNIQUE POUR L'ENREGISTREMENT D'UN PRODUIT PHARMACEUTIQUE A USAGE HUMAIN

ANNEXE N° 1.1. CONTENU DU DOSSIER TECHNIQUE POUR L'ENREGISTREMENT D'UNE SPECIALITE

INTRODUCTION

Ce document est un guide pour la préparation d'un dossier de produit au format *Documents Techniques Communs (CTD) pour la demande d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain* au sein l'espace UEMOA.

Le document décrit comment organiser et présenter le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament. Il ne décrit pas *toutes les* informations, études ou données nécessaires. Par conséquent, lors de la préparation d'un dossier de demande, il est nécessaire de consulter les documents d'orientation pertinents relatifs aux exigences techniques.

L'utilisation du CTD permet aux demandeurs de préparer des dossiers à soumettre aux autorités de règlementation pharmaceutique sans devoir réorganiser inutilement les informations qui ont déjà été soumises à d'autres autorités de réglementation internationales. Cela réduit les coûts liés à la soumission et l'évaluation du dossier, renforce la collaboration et l'échange d'informations entre les organes de réglementation et améliore l'accès aux médicaments essentiels dans l'espace.

Le document a été conçu en se basant sur les exigences techniques des lignes directrices de l'ICH pour l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain, à savoir ICH M4, ICH M4Q, ICH M4S et ICH M4E.

Cette ligne directrice doit être exploitée conjointement avec d'autres documents de référence de l'OMS et de l'ICH qui donnent davantage d'orientations et proposent des recommandations sur les exigences en matière de contenus spécifiques des modules 2 à 5. Il faut faire référence aux dits documents tout au long de ces lignes directrices.

PRINCIPES GÉNÉRAUX DE PRÉSENTATION

Cette section donne un aperçu de la présentation physique du dossier de demande d'AMM selon le format CTD. Le tableau 1 décrit la structure modulaire et les principales rubriques qui doivent être utilisées.

Lorsqu'une section ou une sous-section spécifique ne nécessite aucune information, elle doit être omise. La numérotation d'une section omise ne doit pas être réutilisée pour une autre section.

Les soumissions de demandes peuvent se faire en version électronique, sous forme de CD-ROM et en version papier selon les exigences nationales. Un exemplaire original doit être soumis pour toute demande.

Lorsque les demandeurs d'autorisation de mise sur le marché souhaitent faire homologuer un produit dans un Etat membre de l'union, le module 1 du format CTD doit être soumis dans la langue officielle du pays.

Si un document nécessite une traduction (de sa langue d'origine), l'exactitude des traductions incombe au demandeur.

Présentation des données

Les dossiers doivent être soumis sous forme de volumes dont les différentes parties sont séparément reliées, mais doivent être numérotés en série (par exemple Vol.1 de 2) pour en faciliter la consultation.

Le texte et les tableaux doivent être élaborés en utilisant des marges qui permettent d'imprimer sur papier A4 et 80g / m². La marge de gauche doit être suffisamment grande pour éviter que l'information ne soit pas masquée par la reliure. Les tailles de police pour les textes, les tableaux, les diagrammes et les cartes doivent être d'un style et d'une taille suffisamment grande et facilement lisibles, même après photocopie. Le caractère Times New Roman 12 est recommandé pour le texte narratif.

Toutes les pages doivent être bien numérotées suivant le format 'page x / y' pour en faciliter la référence par les évaluateurs. Chaque section du dossier doit contenir une table des matières et doit être référencée avec précision. Dans chacune des parties du dossier, les sigles et autres abréviations doivent être définis lorsqu'ils sont utilisés pour la première fois.

En plus du dossier soumis, le demandeur doit fournir :

i. des Échantillons modèle-vente provenant d'un lot du produit avec des certificats d'analyse de lots selon le nombre d'échantillons défini par l'Autorité National de Règlement Pharmaceutique ;
ii. un Certificat de Produit Pharmaceutique délivré conformément au format approuvé par l'OMS et délivré par l'autorité compétente en matière de réglementation des médicaments du pays d'origine / fabrication (présentée dans le module 1 de la PD) ;
iii. un fichier maître du site (site master file) de l'usine dans laquelle le produit a été fabriqué. (Soumis dans le module 3) ;
iv. pour les Nouvelles Entités Chimiques (NEC) et les produits innovateurs, le plan de pharmacovigilance doit être soumis. (Soumis au module 1.2.8 (PSUR) ;

Référence des textes

Les normes internationales en matière de citation de référence doivent être respectées dans chaque partie du dossier. En d'autres termes, il s'agira de mentionner la toute dernière édition de la source de référence et d'en préciser l'année de publication.

Les références bibliographiques doivent être citées conformément à l'édition actuelle du document de Critères uniformes pour les manuscrits soumis aux revues biomédicales du Comité international des éditeurs de revues médicales (ICMJE).

Les sigles et abréviations doivent être définis lorsqu'ils sont employés la première fois dans chaque module.

Le cas échéant, en particulier pour les méthodes analytiques, les spécifications et les procédures, des copies des parties pertinentes de la ou des source(s) de référence doivent être incluses.

Tous les processus internes cités dans la documentation doivent être validés et les références appropriées également citées.

Pour les produits pharmaceutiques ayant été pré qualifiés par l'Organisation Mondiale de la Santé, un dossier dit abrégé sera exigé dans le cadre de la procédure collaborative signée entre le pays et l'OMS. Dans ce cadre l'autorité entrera en contact avec l'OMS en vue d'obtenir le rapport d'évaluation du dossier. Cependant, l'autorité se réserve le droit en cas de besoin de demander des informations ou des modules (4 et 5) en complément

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.

STRUCTURE DU FORMAT CTD

Les informations contenues dans le CTD sont organisées sous forme d'une série de documents structurés, à leur tour et organisés en modules. Le tableau ci-après résume le format dans lequel le CTD est organisé.

Tableau 1 : Organisation du Format Document Technique Commun (CTD)

Numéro	Titre et principales rubriques de la section
	Module 1 : Informations administratives et informations sur le produit
1.0	Table des matières (Modules 1 à 5)
1.1	Correspondance
1.2	Informations administratives
1.3	Informations sur le produit
1.4	Exigences régionales
1.5	Informations sur les essais cliniques
1.A	Annexe
	Module 2 : Résumés du Document Technique Commun (CTD)
2.1	CTD Table des matières (Modules 2 à 5)
2.2	CTD Introduction
2.3	Résumé global de la Qualité
2.4	Aperçu non clinique
2.5	Aperçu clinique
2.6	Résumés des études non-cliniques rédigés et présentées sous forme de tableau
2.7	Résumé clinique
	Module 3: Qualité
3.1	Table des Matières du Module 3
3.2	Corps des données
3.3	Références bibliographiques
	Module 4: Rapports d'études non cliniques
4.1	Table des matières du module 4
4.2	Rapports d'études
4.3	Références bibliographiques
	Module 5: Rapports d'études cliniques
5.1	Table des matières du module 5
5.2	Liste tabulaire de toutes les études cliniques
5.3	Rapports d'études cliniques
5.4	Références bibliographiques

Module 1 : Informations administratives et informations sur le produit

Le module 1 doit contenir tous les documents administratifs (par exemple, les formulaires de demande, les certifications, l'étiquetage et la correspondance générale, etc.). Ces documents doivent être organisés selon l'ordre ci-dessous.

1.0 Table des matières (TdM)

La Table des matières (TdM) de l'intégralité du dossier doit être placée dans cette section. Elle doit énumérer tous les documents inclus dans les modules 1 à 5. Une TdM spécifique est incluse avec chaque module.

1.1 Correspondance

Toutes les correspondances liées au dossier soumis à l'autorité de réglementation, doivent être placées dans le module 1.1, sauf indication contraire. Ce module ne doit pas contenir des informations scientifiques.

1.1.1 Lettre de demande

Toute donnée soumise à l'autorité de réglementation doit comporter une lettre de demande. La lettre de demande doit énoncer clairement les données soumises, y compris une référence faite à la requête (le cas échéant) et fournir une brève description du dossier fourni.
La lettre de demande ne doit contenir aucune information scientifique.
Il est à noter que les réponses aux questions (Q & A), réponses liées à la correspondance émises par l'autorité de réglementation et à la Note à l'Évaluateur sont consignées dans une section spécifique (1.1.3 et 1.1.6) et ne doivent faire partie de la lettre de demande.
Tout document réglementaire référencé doit être clairement énoncé dans la lettre d'accompagnement, et il doit par ailleurs comporter les informations suivantes :

- type de demande, en précisant s'il s'agit d'une nouvelle demande, d'un renouvellement ou d'une variante ;
- numéro de demande ANRP (délivrée par la ANRP) ;
- date de l'autorisation réglementaire, le cas échéant ;
- marque, DCI, dosage, présentation, forme posologique ;
- nom du fabricant ;
- nom du demandeur ;
- nombre d'échantillons soumis.

Un exemplaire de la lettre d'accompagnement figure à l'annexe B : FORMULAIRES.

1.1.2 Copie des anciennes notifications

Cette section comprendra une copie de la correspondance délivrée par l'Autorité de réglementation donnant suite. Elle inclue, mais sans s'y limiter :

- une demande d'informations supplémentaires (pendant l'examen ou l'évaluation) ;
- une décision négative (par exemple, reports ou rejets).

1.1.3 Informations sollicitées par l'Autorité de réglementation

Les informations sollicitées sont définies comme des informations demandées par l'Autorité de réglementation (une copie de la correspondance du régulateur est placée à la section 1.1.2). Les réponses à ces demandes sont fournies sous la forme de Questions & Réponses, et

placées dans cette section. La rubrique Réponses doit résumer la réponse apportée et renvoyer aux documents justificatifs qui doivent être placés dans le module approprié du dossier de demande. Aucune documentation justificative ne doit figurer dans cette section.

1.1.4 Informations relatives aux rencontres entre le demandeur d'AMM et l'autorité de règlementation

Toutes les informations et documentations relatives aux réunions doivent être placées dans cette section. Sont concernés, mais sans s'y limité :

- les dossiers d'informations sur les réunions ;
- l'ordre du jour proposé de la réunion ;
- les diapositives de présentation ;
- les procès-verbaux des réunions.

1.1.5 Demande de documents relatifs aux appels/recours

Toute personne lésée par une décision concernant une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un produit pharmaceutique peut, dans un délai de deux (2) mois à compter de la date de notification de la décision, ou l'ANRP compétente par des observations écrites, et fournir des données supplémentaires en appui à l'appel.

Tout document requis dans le cadre d'une demande en appel par un fabricant relativement à une décision réglementaire, doit être placé dans cette section.

1.1.6 Note générale à l'Évaluateur

La note à l'évaluateur doit être utilisée pour faciliter l'évaluation du dossier. Ces observations ne doivent pas être inscrites dans la lettre de demande.

Les notes relatives à l'ensemble du dossier (par exemple, en admettant que le produit est désigné par une marque de fabrique étrangère dans l'ensemble du document) doivent se situer dans cette section.

Les notes se rapportant au dossier entier doit être placée au début de chaque section pertinente. Par exemple, cette note peut être utilisée pour indiquer les changements apportés à une section et / ou un document.

1.2 Informations administratives

1.2.1 Formulaires de demande/soumissions

Les formulaires de demande remplis et signés doivent être insérés dans cette section.
(Voir modèle de formulaire de demande à l'annexe B)

1.2.2 Formulaire de payement de frais d'homologation

Chaque demande soumise nécessite l'acquittement de frais de demande, qui se fera selon la forme prescrite par l'ANRP ou l'OOAS.

La preuve de payement doit être incluse dans cette section.
(Voir modèle de Formulaire de payement de frais d'homologation à l'annexe B)

1.2.3 Formulaires de certification et d'attestation

Les formulaires remplis et signés doivent être placés dans cette section. Ils comprennent, mais sans s'y limiter, les éléments suivants :

- la Certification de conformité aux Monographies de la Pharmacopée Européenne (CEP) publiée par la Direction Européenne de la Qualité du Médicament et des Soins de Santé (EDQM) ;
- la Confirmation de la pré-qualification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS-CPQ), le cas échéant ;
- un Certificat de Produit Pharmaceutique délivré par l'autorité compétente si le produit n'est pas enregistré dans le pays de fabrication ;
- l'Autorisation de mise en marché du pays d'origine ou certificat de produit délivré par l'ANRP d'origine;
- tous les certificats d'analyse requis par les directives en matière de qualité. (en référence au module 3)

1.2.4 Conformité et Informations sur le site

Soumettre les informations qui s'appliquent.

1.2.4.1 Bonnes pratiques de fabrication

Les informations relatives au respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF) doivent être placées dans cette section.

Le statut réglementaire de conformité aux BPF délivré par d'autres autorités de règlementation, y compris la date de la dernière inspection relative aux BPF et / ou de pré-approbation, ainsi que toute information liée à l'observation doivent également figurer dans cette section.

1.2.4.2 Autres documents de conformité et d'informations sur le site

Toute autre information relative à la conformité réglementaire ou au site non encore mentionnée doit être inscrite dans cette section.

1.2.5 Autorisation relative au partage d'informations

Les lettres autorisant l'Autorité de réglementation à accéder aux Drug Master Files (DMF)/ Dossier Maître du principe actif ou aux Fichiers de Référence du Site (SRF) doivent être incluses ici. Voir le modèle de lettre d'accès à l'ANNEXE B.

1.2.6 Statut réglementaire au plan régional et international

Fournir des éléments concrets prouvant l'enregistrement du ou des produit (s) proposé (s), et des indications approuvées dans le pays d'origine, les autres parties de la région de la CEDEAO et dans d'autres pays / régions.

Fournir des preuves de la pré-qualification du PA ou du produit pharmaceutique fini par l'OMS.

Selon l'état du produit, celui-ci peut inclure, mais sans s'y limiter aux éléments suivants :

- enregistrement international / régional, l'évaluation et/ou statut commercial y compris la date de dépôt, l'approbation du produit ou les changements

supplémentaires intervenus au niveau d'autres autorités de règlementation, les informations relatives au retrait, l'arrêt de la vente et / ou au retrait du marché ;
- refus étrangers ;
- statut d'essai clinique étranger ;
- date de la première Autorisation de Mise sur le Marché en ce qui concerne toutes les indications approuvées ;
- confirmation du dépôt ou date (s) d'approbation ou de retrait ;
- certification délivrée par l'autorité compétente du pays d'origine du produit indiquant que le produit mis sur le marché dans le pays d'origine ;
- certification délivrée par l'autorité compétente applicable pour le prix en gros hors taxe dans le pays où le produit est mis sur le marché.

1.2.7 Informations post-autorisation

Les rapports périodiques actualisés sur la sécurité (PSUR) doivent être classés dans cette section, le cas échéant.

1.2.8 Autres informations administratives

Cette section concerne toutes les informations administratives dont le lieu d'insertion n'a pas été prévu dans le format CTD. Cette section **NE DOIT PAS** contenir d'informations scientifiques.
Les demandes de dispenses d'études de bioéquivalence sont soumises dans cette section. La justification de la demande de dispense d'études de bioéquivalence doit être soumise conformément aux lignes directrices sur les dispenses d'études de bioéquivalence.

1.3 Informations sur le produit

Le contenu du résumé des caractéristiques du produit (RCP), la notice à l'intention du patient et toutes les étiquettes exprimés dans l'une des 3 langues officielles doivent être similaires.
Voir les modèles d'informations produit fournis à l'ANNEXE.

1.3.1 Résumé des caractéristiques du produit (informations prescrites)

Une copie du Résumé des caractéristiques du produit (RCP) doit être placée dans cette section. Elle comprend tous les RCP dans les autres langues.
Lorsque des révisions sont demandées au cours d'une évaluation, une version annotée du RCP révisé est requise. Les annotations doivent identifier toutes les modifications apportées, par rapport soit au dernier RCP approuvé soit en réponse à une demande formulée par l'Autorité de réglementation.

1.3.2 Notice à l'intention du patient

Une copie de la notice à l'intention du patient (PIL) doit être placée dans cette section.

1.3.3 Étiquettes des conditionnements

Toutes les étiquettes des conditionnements, c'est-à-dire primaire et secondaire, doivent être fournies dans cette section.
Elle doit inclure les étiquettes sur tous les dosages, les formes de présentation et les diluants de reconstitution.
Lorsque des révisions supplémentaires sont demandées au cours de l'examen, une version annotée de l'étiquette révisée peut être demandée et doit être inscrite dans cette section.

1.3.4 Étiquetage étranger

Si le médicament est commercialisé à l'extérieur de la région, le demandeur doit fournir le RCP approuvé pour les produits (préqualifiés par l'OMS et commercialisés ailleurs). Le RCP et l'étiquetage dudit produit doivent être traduits dans les trois langues officielles de la CEDEAO.

1.3.5 Étiquetage des produits de référence

Pour les produits multi-sources (génériques), le RCP du (des) produit (s) de référence doit être placé dans cette section.

1.4 Résumés régionaux

1.4.1 Informations sur l'étude de bioéquivalence

Le Formulaire d'informations sur l'étude de bioéquivalence rempli (BTIF) en ce qui concerne toutes les études pivot de biodisponibilité comparative (bioéquivalence) doit figurer dans cette section.
Voir le modèle BTIF fourni à l'ANNEXE C.

1.A Annexe

Module 1.A.1 Documents électroniques
Les soumissions de demandes en version électronique sont encouragées soit en format document PDF ou Word. Ce document électronique doit être sauvegardé sur CD-ROM ou sur tout autre support de stockage acceptable.
Tous les supports électroniques soumis à l'appui du dossier de demande d'AMM d'un médicament doivent être placés dans cette section.

MODULE 2 : RESUMES DU DOCUMENT TECHNIQUE COMMUN (CTD)

Le module 2 comprend les 7 sections suivantes. Pour les produits pharmaceutiques multi-sources (génériques), les sections 2.4 à 2.7 ne sont en général pas nécessaires.

2.1 CTD Table des matières (modules 2-5)
2.2 CTD Introduction
2.3 Résumé global de la qualité
2.4 Aperçu non clinique
2.5 Aperçu clinique

2.1 CTD/ Table des matières (Module 2-5)

La table des matières pour les modules 2 à 5 doit être fournie.

2.2 CTD/ Introduction

L'introduction doit inclure le nom commercial la dénomination commune internationale ou la dénomination usuelle de la substance active, la raison sociale du laboratoire fabricant, la ou les formes galéniques, le ou les dosages, la voie d'administration et les indications proposées. Il doit décrire brièvement le contenu des modules 2 à 5 avec des renvois appropriés à ceux-ci.

2.3 Résumé global de la qualité

Le résumé global de la qualité, entendu en anglais Quality Overall Summary (QOS), est un résumé qui suit la portée et le plan de l'ensemble de données dans le module 3. Le QOS ne doit pas inclure d'informations, de données ou de justifications qui n'étaient pas incluses auparavant dans le module 3 ou dans d'autres parties du CTD.
Remplir le modèle QOS-PD à l'annexe C en suivant les directives de cette section. (Voir ICH M4Q (R1))

2.3.S Substance active

Pour un médicament contenant plus d'une substance active, les informations contenues dans le module 2.3.S.1 à 2.3.S.7 doivent être soumises pour chaque substance active, en identifiant clairement le nom de la substance et le fabricant dans l'intitulé de chaque module.

2.3.S.1 Informations générales (nom, fabricant)

Cette section comprend les informations issues du module 3.2.S.1

2.3.S.2 Fabrication (nom, adresse physique du (des) site(s) de fabrication)

Cette section comprend les informations issues du module 3.2.S.2

Informations sur le fabricant :

- fournir le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, et chaque site ou installation de production proposé impliqué dans la fabrication et les essais ;
- une brève description du procédé de fabrication (y compris, par exemple, la référence aux matières premières, les étapes critiques et le retraitement) et les contrôles qui sont destinés à réaliser une production systématique et constante de matériaux de qualité appropriée; qui pourrait se présenter sous forme de diagramme des opérations ;
- un diagramme des opérations, tel qu'indiqué au paragraphe 3.2.S.2.2 ;

- une description de la source des matières premières et des matières premières d'origine biologique utilisées dans la fabrication de la substance active, comme décrit dans la section 3.2.S.2.3 ;
- mettre en évidence les étapes intermédiaires et critiques, comme décrit dans la rubrique 3.2.S.2.4 ;
- une description de la validation et / ou de l'évaluation du processus, comme décrit dans la section 3.2.S.2.5.

2.3.S.3 Caractérisation (nom, fabricant)

Un résumé de l'interprétation de la preuve de la structure et de l'isomérisation, tel que décrit dans la section 3.2.S.3.1, doit être inclus.
Un résumé en tableau des données fournies à la section 3.2.S.3.2, avec une représentation graphique, le cas échéant, doit être inclus.

2.3.S.4 Contrôle de la substance active (nom, fabricant)

Un bref résumé de la justification des spécifications, des procédures analytiques et de la validation doit être inclus.

Les spécifications à partir de la section 3.2.S.4.1 doivent être fournies.
Un résumé en tableau des analyses des lots de la section 3.2.S.4.4, avec une représentation graphique, le cas échéant, doit être fourni.

2.3.S.5 Etalon ou substance de référence (nom, fabricant)

Une brève description et discussion des informations de la section 3.2.S.6 doit être incluse.

2.3.S.6 Système contenant/ fermeture (nom, fabricant)

Une brève description et discussion des informations de la section 3.2.S.6 doit être incluse.

2.3.S.7 Stabilité (nom, fabricant)

Cette section doit inclure un résumé des études réalisées (conditions, lots, procédures analytiques) et une brève discussion des résultats et des conclusions, des conditions de stockage proposées, de la date de recontrôle/retest ou la durée de vie, le cas échéant, comme décrit dans la section 3.2.S. 7.1.

Le protocole de stabilité post-approbation, tel que décrit dans la section 3.2.S.7.2, doit être inclus.

Un tableau résumant *les résultats de stabilité de la section 3.2.S.7.3, avec une représentation graphique le cas échéant, doit être fourni.*

2.3.P Produit fini

2.3.P.1 Description et composition du produit fini (nom, forme posologique)

Des informations issues de la section 3.2.P.1 doivent être fournies.
La composition de la section 3.2.P.1 doit être fournie.

2.3.P.2 Développement pharmaceutique (nom, forme galénique)

Une discussion des informations et des données de la section 3.2.P.2 doit être présentée.
Un tableau résumant la composition des formulations utilisées dans les essais cliniques et une présentation des profils de dissolution doivent être fournis, le cas échéant.

2.3.P.3 Fabricant (nom, forme galénique)

Les informations de la section 3.2.P.3 doivent inclure :

- Les informations sur le fabricant.
- Une brève description du procédé de fabrication et des contrôles destinés à une production routinière et régulière des produits de qualité appropriée.
- *Un diagramme des opérations, tel qu'indiqué dans la section 3.2.P.3.3.*
- Une brève description de la validation et / ou de l'évaluation du processus, comme décrit à la section 3.2.P.3.5.

2.3.P.4 Contrôle des excipients (nom, forme galénique)

Un bref résumé sur la qualité des excipients, tel que décrit dans la section 3.2.P.4, doit être inclus.

2.3.P.5 Contrôle du produit fini (nom, forme galénique)

Un bref résumé de la justification de la (les) spécification (s), un résumé des procédures analytiques et de validation, ainsi que la caractérisation des impuretés doivent être produit.
Les spécifications de la section 3.2.P.5.1 doivent être fournies.
Un tableau résumant les analyses de lots fournies sous la section 3.2.P.5.4, avec une représentation graphique le cas échéant, doit être inclus.

2.3.P.6 Etalon ou substance de référence (nom, forme galénique)

Les informations de la section 3.2.P.6 (présentation en tableau, le cas échéant) doivent être incluses.

2.3.P.7 Système contenant/ fermeture (nom, forme galénique)

Une brève description et discussion des informations figurant dans la section 3.2.P.7 doivent être incluses.

2.3.P.8 Stabilité (nom, forme galénique)

Un résumé des études réalisées (conditions, lots, procédures analytiques) et une brève discussion des résultats et des conclusions des études de stabilité et de l'analyse des données doivent être inclus. Les conclusions en ce qui concerne les conditions de stockage et la durée de vie et, le cas échéant, les conditions de stockage et la durée de vie en cours d'utilisation doivent être fournies.

Un tableau résumant les résultats de stabilité de la section 3.2.P.8.3, avec une représentation graphique le cas échéant, doit être inclus.

Le protocole de stabilité post-approbation, tel que décrit au 3.2.P.8.2, doit être fourni.

2.3.A Annexes

2.3.R Informations régionales

2.4 Aperçu non clinique

L'aperçu non clinique doit fournir une analyse globale intégrée des informations contenues dans le module 4. En général, il ne doit pas excéder 30 pages.

L'aperçu non clinique doit être présenté dans l'ordre suivant :

- Aperçu de la stratégie des essais non cliniques ;
- Pharmacologie ;
- Pharmacocinétique ;
- Toxicologie ;
- Aperçu intégré et conclusions ;
- Liste des références bibliographiques.

L'aperçu intégré et les conclusions doivent définir clairement les caractéristiques du produit pharmaceutique pour usage humain comme démontré par les études non cliniques et aboutir à des conclusions logiques et bien argumentées, qui soutiennent l'innocuité du produit pour l'utilisation clinique prévue. En tenant compte des résultats de la pharmacologie, de la pharmacocinétique et de la toxicologie, les implications des résultats non cliniques pour un usage humain sans risque du produit pharmaceutique doivent être discutées, à savoir en ce qui concerne l'étiquetage.

Le module 2.4 ICH M4S(R2) fournit des orientations en ce qui concerne les contenus de l'aperçu non clinique. Les informations non cliniques du module 2.4 et du module 4 ne sont généralement pas requises pour les produits de médicaments multi-sources (génériques). Cependant, dans certains cas, comme les changements dans le profil des impuretés sécuritaires, les études d'évaluation de la sécurité doivent être menées.

2.5 Aperçu clinique

L'Aperçu clinique est destiné à fournir une analyse critique des données cliniques contenues dans le Document technique commun. L'Aperçu clinique se référera nécessairement aux données de soumission fournies dans le Résumé clinique complet, les rapports individuels d'étude clinique (ICH E3) et d'autres rapports pertinents ; cependant il doit principalement présenter les conclusions et les implications de ces données et ne doit pas les récapituler.

Plus précisément, le Résumé clinique doit fournir un résumé factuel détaillé des informations cliniques contenues dans le CTD, et l'Aperçu clinique doit fournir une discussion succincte et une interprétation de ces résultats ainsi que toute autre information pertinente (p. ex., les données pertinentes sur les animaux ou les questions relevant de la qualité des produits qui peuvent avoir des implications cliniques).

L'aperçu clinique doit être présenté dans l'ordre suivant :

Table des matières
2.5.1 Justification du développement du produit
2.5.2 Aperçu des produits biopharmaceutiques
2.5.3 Aperçu de pharmacologie clinique
2.5.4 Aperçu de l'efficacité
2.5.5 Aperçu de la sécurité/innocuité

2.5.6 Conclusions sur les avantages et les risques
2.5.7 Références bibliographiques

Le module 2.5 ICH M4E (R1) fournit des orientations sur le contenu l'aperçu clinique.

2.6 Résumés des études non-cliniques

Ils doivent être rédigés et présentées sous forme de tableau

2.7 Résumé clinique

Module 3 : Qualité

Le module Qualité suit la structure et les explications illustratives décrites dans ICH M4Q (R1).

3 .1 Table des matières (Module 3)

La table des matières doit indiquer l'emplacement de chaque rapport d'étude dans le Module 3

3.2.S données sur la substance active

Les informations suivantes peuvent être soumises pour la substance active selon le cas :

- Option 1 - Détails complets contenus dans le dossier du produit*
- Option 2 - Confirmation que la Substance active (PA) est pré-qualifiée par l'OMS
- Option 3 - Certificat de conformité à la pharmacopée européenne (CEP).

Pour un médicament contenant plus d'une substance active, les informations doivent être soumises pour chaque substance active.
Pour une substance active ayant différents fabricants, les informations doivent être fournies pour chaque fabricant.

Lorsqu'il est fait référence à un CEP, le demandeur doit fournir une lettre d'accès du titulaire du CEP. La lettre d'accès doit être fournie dans le module 1.2.5. et la preuve de la préqualification de l'OMS doit être fournie dans le module 1.2.6.

Voir la série de rapports techniques de l'OMS, n° 970, annexe 4

Liste des documents à fournir :

<table>
<tr><td>Option 1</td><td>Option 2
PA-PQP par OMS</td><td>Option 3
CEP</td></tr>
<tr><td>3.2.S.1. 3 Propriétés générales</td><td>Oui</td><td>Oui</td></tr>
<tr><td colspan="3">3.2.S.1 Fabrication</td></tr>
<tr><td>3.2.S.2.1 Fabricant</td><td rowspan="6">Oui
Si la stérilité du PFP dépend de la stérilité du PA</td><td></td></tr>
<tr><td>3.2.S.2.2 Description du procédé de fabrication et des contrôles de processus</td><td></td></tr>
<tr><td>3.2.S.2.3 Contrôle des matériaux</td><td></td></tr>
<tr><td>3.2.S.2.4 Contrôles des étapes critiques et intermédiaires</td><td></td></tr>
<tr><td>3.2.S.2.5 Validation de processus et / ou évaluation</td><td></td></tr>
<tr><td>3.2.S.2.6 Développement du procédé de fabrication</td><td></td></tr>
<tr><td>3.2.S.3.1 Élucidation de la structure et autres</td><td>Oui</td><td>Oui</td></tr>
<tr><td colspan="3">3.2.S.4 Contrôle de la substance médicamenteuse</td></tr>
<tr><td>3.2.S.4.1 Spécification</td><td>Oui</td><td>Oui</td></tr>
<tr><td>3.2.S.4.2 Procédures analytiques et validation</td><td>Oui</td><td>Oui</td></tr>
<tr><td>3.2.S.4.3 Validation des procédures analytiques</td><td>Oui</td><td>Oui</td></tr>
</table>

Option 1	Option 2 PA-PQP par OMS	Option 3 CEP
3.2.S.4.4 Analyse des lots	Oui	Oui
3.2.S.5 Normes ou matériaux de référence	Oui	Oui
3.2.S.6 Système de fermeture des contenants		Oui
3.2.S.7 Stabilité		
3.2.S.7.1 Résumé et conclusion sur la stabilité	Oui Si la période de retest est plus longue ou les températures de stockage sont plus élevées que le PA préqualifié	Oui Si la période de retest est plus longue ou les températures de stockage sont plus élevées que le PA préqualifié
3.2.S.7.2 Protocole de stabilité post-approbation et engagement sur la stabilité		
3.2.S.7.3 Données de stabilité		

3.2.S.1 Informations générales (nom, fabricant)

3.2.S.1.1 Nomenclature (nom, fabricant)

Des informations sur la nomenclature de la substance active doivent être fournies. Par exemple :

- Dénomination commune internationale recommandée (DCI) ;
- Nom utilisé selon la pharmacopée, si nécessaire ;
- Nom (s) chimique (s) ;
- Code de la société ou du laboratoire ;
- Autre (s) dénomination (s) commerciale (s) admise (s) ;
- Numéro de registre du *Chemical Abstracts Service* (CAS.

3.2.S.1.2 Structure (nom, fabricant)

La structure, la formule moléculaire, le poids moléculaire et la formule structurale sont spécifiés.

3.2.S.1.3 Propriétés générales (nom, fabricant)

La structure, la formule moléculaire, le poids moléculaire et la formule développée sont spécifiés. Les centres chiraux, le cas échéant, sont identifiés.
Voir lignes directrices d'ICH : Q6A et Q6B.

3.2.S.2 Fabricant (nom, fabricant)

3.2.S.2.1 Fabricant (s) (nom, fabricant)

Indiquer le nom et l'adresse de chaque unité où se fait la fabrication (synthèse, production) du PA, y compris les sous-traitants, et tout autre site ou unité impliqué (e) dans la fabrication et le contrôle.

Fournir également le (s) numéro (s) de téléphone et les adresses e-mail y compris ceux des autres fabricants.

Fournir une autorisation de fabrication valide pour la production des PA. Si disponible, joindre un certificat de conformité BPF. (Soumis au module 1.2.4)

3.2.S.2.2 Description du procédé de fabrication et des procédés de contrôles (nom, fabricant)

Description du procédé de fabrication et diagramme récapitulatif de la substance active.
La description du procédé de fabrication de la substance active représente l'engagement du demandeur en faveur de la fabrication de la substance active. Des informations doivent être fournies pour décrire de manière adéquate le procédé de fabrication et le contrôle des processus. Par exemple, un diagramme des opérations du (des) procédé (s) synthétique (s) doit être fourni comprenant les formules moléculaires, les poids, les rendements, les structures chimiques de matières premières, les intermédiaires, les réactifs et une stéréochimie reflétant une substance active ainsi que les conditions opératoires identifiées et les solvants.
Les étapes de retraitement doivent être identifiées et justifiées et toute donnée à l'appui de cette justification doit être référencée.
Voir lignes directrices d'ICH : Q5A, Q5B et Q6

3.2.S.2.3 Contrôle des matériaux (nom, fabricant)

Les matériaux utilisés dans la fabrication de la substance active (par exemple, les matières premières, les solvants, les réactifs, les catalyseurs) doivent être indiqués pour identifier chaque matériau utilisé dans le processus. Des informations sur la qualité et le contrôle de ces matériaux doivent être fournies.
Voir lignes directrices d'ICH : Q6A et Q6B

3.2.S.2.4 Contrôles des étapes critiques et des étapes intermédiaires (nom, fabricant)

Étapes critiques : Les tests et les critères d'acceptation (avec justification, y compris les données expérimentales) effectués aux étapes critiques identifiées à la section 3.2.S.2.2 du processus de fabrication pour s'assurer que le processus est contrôlé, doivent être fournis.
Intermédiaires : Des informations sur la qualité et le contrôle des produits intermédiaires isolés pendant le processus doivent être fournies.
Voir lignes directrices d'ICH : Q6A et Q6B

3.2.S.2.5 Validation et/ou évaluation des processus (nom, fabricant)

Une description du processus de validation et l'évaluation de la méthode de fabrication doit être indiquée.

3.2.S.2.6 Développement du procédé de fabrication (nom, fabricant)

Une description et une discussion doivent être fournies sur les changements importants apportés au procédé de fabrication et / ou au site de fabrication de la substance active utilisée pour produire des lots pour études non cliniques, de stabilité, de mise à échelle, pilotes, si possible des lots industriels.
Il convient de se référer aux données sur les substances actives fournies à la section
Voir ligne directrice d'ICH : Q3A

3.2.S.3 Caractérisation (nom, fabricant)

Décrire la méthode de caractérisation

3.2.S.3.1 Élucidation de la structure et autres caractéristiques (nom, fabricant) /

La confirmation de la structure basée, par exemple, sur les voies de synthèse et des analyses spectrales doit être fournie. Des informations telles que le potentiel isométrique, l'identification de la stéréochimie ou le potentiel de formation de polymorphes doivent être incluses.
Voir ligne directrice d'ICH : Q6A

3.2.S.3.2 Impuretés (nom, fabricant)

Des informations sur les impuretés doivent être fournies.
Voir lignes directrices d'ICH : Q3A, Q3C, Q5C, Q6A et Q6B

3.2.S.4 Contrôle de la substance active (nom, fabricant)

3.2.S.4.1 Spécification (nom, fabricant)

La spécification de la substance active doit être fournie.
Voir ligne directrice d'ICH Q2 (R1) et Q6B, et Série de rapports techniques de l'OMS, n ° 970-Annexe 4

3.2.S.4.2 méthodes analytiques (nom, fabricant)

Les méthodes analytiques utilisées pour tester la substance actives doivent être fournies.
Voir ligne directrice d'ICH : Q2 (R1)

3.2.S.4.3 Validation des méthodes analytiques (nom, fabricant)

Des informations de validation analytique, y compris des données expérimentales pour les méthodes analytiques utilisées pour tester la substance actives doivent être fournies.
Voir lignes directrices d'ICH : Q2 (R1) et Q6B

3.2.S.4.4 Analyse des lots (nom, fabricant)

La description des lots (numéro de lots, taille de lot, …) et les résultats des analyses de lots doivent être fournis.
Voir lignes directrices d'ICH : Q3A, Q3C, Q6A, and Q6B

3.2.S.4.5 Justification de la spécification (nom, fabricant)

La justification de la spécification de la substance active doit être fournie.
Voir lignes directrices d'ICH : Q3A, Q3C, Q6A et Q6B

3.2.S.5 Standard de référence ou matériel de référence (nom, fabricant)

Des informations sur les standards de référence ou les matériaux de référence utilisés pour tester la substance active doivent être fournies.
Voir lignes directrices d'ICH : Q6A et Q6B

3.2.S.6 Système de fermeture et conditionnement (nom, fabricant)

Une description du (des) système (s) de fermeture du contenant doit être fournie, y compris l'identité des matériaux de fabrication de chaque composante d'emballage primaire et leurs spécifications. Les spécifications doivent inclure la description et l'identification (ainsi que les dimensions critiques avec les schémas, le cas échéant). Les méthodes non décrites dans une pharmacopée (avec validation) doivent être incluses, le cas échéant.

Pour les composants de conditionnement secondaire non fonctionnels (par exemple ceux qui ne fournissent pas de protection supplémentaire), une brève description doit être fournie. Pour les composantes de conditionnement secondaire fonctionnelles, des informations supplémentaires doivent être fournies.

L'adéquation du matériel doit être justifiée, par exemple, le choix des matériaux, la protection contre l'humidité et la lumière, la compatibilité des matériaux de conditionnement avec la substance active, y compris la résorption du contenant et le relargage, et / ou la sécurité des matériaux de construction.

Fournir un certificat d'analyse pour les matériaux de fermeture des contenants dans le module 1.2.3.

Voir Série de Rapports techniques de l'OMS, n° 902, annexe 9

3.2.S.7 Stabilité (nom, fabricant)

3.2.S.7.1 Résumé et conclusions sur la stabilité (nom, fabricant)

Les types d'études menées, les protocoles utilisés et les résultats des études doivent être résumés. Le résumé doit inclure les résultats, par exemple, des études de dégradation forcée et des conditions de stress, ainsi que des conclusions concernant les conditions de stockage et la date de retest/recontrôle ou la durée de vie, le cas échéant.
Voir lignes directrices d'ICH : Q1A, Q1B et Q5C, et Série de rapports techniques de l'OMS, n° 953, annexe 9

3.2.S.7.2 Protocole de stabilité post-approbation et engagement en matière stabilité (nom, fabricant))

Le protocole de stabilité post-approbation et l'engagement en matière de stabilité doivent être fournis).

Voir documents : ICH Q1A (20), Q1B (22), Q1D (24), Q1E (23),
Série de rapports techniques de l'OMS, n ° 953, Annexe 2

3.2.S.7.3 Données de stabilité (nom, fabricant)

Les résultats des études de stabilité (par exemple, études de dégradation forcée et conditions de stress) doivent être présentés dans un format approprié, tel qu'un tableau, un narratif graphique. Des informations sur les procédures analytiques utilisées pour générer les données et la validation des procédures doivent être incluses.

Voir ICH Q1A, Q1B, Q1D, Q1E, Q2 (R1) et Essais de stabilité des ingrédients pharmaceutiques actifs et des produits pharmaceutiques finis, Série de rapports techniques de l'OMS, n° 953, annexe 2, 2009

3.2.P Données sur le Produit fini (nom, forme posologique)

3.2.P.1 Description et composition du produit fini (nom, forme galénique

Une description du produit fini et de sa composition doit être fournie.

Les informations fournies doivent inclure, par exemple :

- une description de la forme galénique ;
- la Composition, c'est-à-dire la liste de tous les composants de la forme galénique, et leur dosage unitaire (y compris les surdosages, le cas échéant), la fonction des composantes et une référence à leurs normes de qualité (p. ex., Monographies ou spécifications des fabricants)
- description du (des) diluant (s) de reconstitution ; et
- type de contenants et fermeture utilisés pour la forme galénique et le solvant, le cas échéant.

Note : Pour un produit fini fourni avec un (des) diluant (s) de reconstitution, les informations sur le (s) diluant (s) doivent être fournies dans une partie séparée "P" selon le cas.
Voir lignes directrices d'ICH : Q6A et Q6B.

3.2.P.2 Développement pharmaceutique (nom, forme galénique)

La section Développement pharmaceutique doit contenir des informations sur les études de développement menées pour établir que la forme posologique, la formulation, le procédé de fabrication, le système de fermeture du contenant, le choix du conditionnement, les attributs microbiologiques et les modes d'utilisation sont appropriés aux fins spécifiées dans le dossier du produit. Les études décrites ici se distinguent des tests de contrôle de routine effectués selon les spécifications. En outre, cette section doit identifier et décrire la formulation et les attributs de processus (paramètres critiques) qui peuvent influencer la reproductibilité du lot, la performance du produit et la qualité du produit fini pharmaceutique. Les données justificatives et les résultats d'études spécifiques ou de publications publiées peuvent être inclus dans la section de développement pharmaceutique ou s'y rattacher. Les données de soutien supplémentaires peuvent renvoyer aux sections des études non cliniques ou cliniques pertinentes du dossier du produit.
Voir lignes directrices d'ICH: Q6A et Q6B, et Série de rapports techniques de l'OMS, n ° 970, annexe 4

3.2.P.2.1 Composition du produit fini (nom, forme galénique)

3.2.P.2.1.1 Substance active (nom, forme galénique)

La compatibilité de la substance active avec les excipients indiqués dans la section 3.2.P.1 doit être discutée. En outre, une caractéristique physicochimique clé (par exemple la teneur en eau, la solubilité et la distribution granulométrique, forme polymorphe ou solide) de la substance active à même d'influencer la performance du médicament doit être discutée.
Pour les combinaisons à dose fixe, la compatibilité des substances actives entre elles doit être discutée.

3.2.P.2.1.2 Excipients (nom, forme galénique)

Le choix des excipients, leur concentration et de leurs caractéristiques susceptibles d'influencer la performance du médicament doit être discuté par rapport à leurs fonctions respectives.

3.2.P.2.2 Produit fini (nom, forme dosage)

3.2.P.2.2.1 formule de Développement (nom, forme posologique)

Un bref résumé décrivant le développement du médicament doit être fourni, en tenant compte de la voie d'administration et de l'utilisation proposée. Les différences entre les formulations cliniques et la formule (c'est-à-dire la composition) décrite doivent être discutées. Les résultats des études comparatives in vitro (par exemple, la dissolution) ou des études comparatives in vivo (par exemple, la Bioéquivalence) doivent être discutés le cas échéant.

3.2.P.2.2.2 surdosage (nom, forme galénique)

Les surdosages dans les formulations doivent être justifiés

3.2.P.2.2.3 Propriétés physico-chimiques et biologiques (nom, forme posologique)

3.2.P.2.3 Développement du processus de fabrication (nom, forme galénique)

La sélection et l'optimisation du procédé de fabrication décrit dans la section 3.2.P.3.3, en particulier ses aspects critiques, doivent être expliqués. Le cas échéant, la méthode de stérilisation doit être expliquée et justifiée.

Les différences entre les procédés de fabrication utilisés pour produire des lots cliniques essentiels et le processus de fabrication décrit qui peut influencer la performance du produit doivent être discutés.

3.2.P.2.4 Système de fermeture des contenants (nom, forme galénique)

La conformité du système de fermeture des contenants utilisé pour le stockage, le transport (expédition) et l'utilisation du médicament doit être discutée. Cette discussion doit tenir compte, par ex. du choix du matériau, de la protection contre l'humidité et la lumière, la compatibilité des matériaux de construction avec la forme posologique (y compris la résorption du récipient et le relargage), de la sécurité des matériaux de construction et de la performance (comme la reproductibilité de la dose délivrée par le dispositif lorsqu'il est présenté comme une partie du produit fini).

3.2.P.2.5 Attributs microbiologiques (nom, forme galénique)

Le cas échéant, les attributs microbiologiques de la forme galénique doivent être discutés, y compris, par exemple, la justification de l'absence de limites des tests microbiologiques pour les produits non stériles, ainsi que la sélection et l'efficacité des systèmes conservateurs dans les produits contenant des conservateurs antimicrobiens. Pour les produits stériles, tenir compte de l'intégrité du système de fermeture des contenants pour prévenir la contamination microbienne.

3.2.P.2.6 Compatibilité (nom, forme galénique)

La compatibilité du Produit Fini Pharmaceutique (PFP) avec le (s) diluant (s) de reconstitution ou les dispositifs de dosage (par exemple, la précipitation du PA en solution, la résorption avec le matériel d'injection), la stabilité doit être abordée pour fournir des informations appropriées et favorables concernant l'étiquetage.

3.2.P.3 Fabrication (nom, forme galénique)

3.2.P.3.1 Fabrication (nom, forme galénique)

Le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, et chaque site ou installation de production proposée impliqués dans la fabrication et les essais doivent être fournis. Inclure, par exemple, les informations relatives à la production, la stérilisation, l'emballage et le contrôle de la qualité.

Pour chaque site où les étapes principales de production sont réalisées, joindre (dans le module 1.2.6) une autorisation de fabrication valide pour la production pharmaceutique. Joindre un certificat original de type OMS de BPF délivré par l'autorité compétente.

3.2.P.3.2 Formule de lot (nom, forme posologique)

Une formule de lot récente qui comprend la liste des composants de la forme galénique à utiliser dans le processus de fabrication, leurs quantités par lot, y compris les surdosages et les référentiels qualité.

3.2.P.3.3 Description du procédé de fabrication et des processus de contrôles (nom, forme galénique)

Un diagramme des opérations doit être présenté, précisant les étapes du processus et en indiquant les points où les matériaux sont pris en compte dans le processus. Les étapes et les étapes critiques au niveau desquels les contrôles du processus, les essais intermédiaires ou les contrôles finaux des produits sont menés doivent être identifiées.

Une description narrative du procédé de fabrication, y compris le conditionnement qui représente la séquence des étapes entreprises et l'échelle de production, doit également être fournie. Les nouveaux procédés ou technologies et les opérations de conditionnement qui affectent directement la qualité du produit doivent être décrits plus en détail. L'équipement doit au moins être identifié selon le type (par exemple, mélange à vide, homogénéisateur en ligne) et capacité de travail, le cas échéant.

Les étapes dans le processus doivent avoir identifié les paramètres de processus appropriés, tels que le temps, la température ou le pH. Les valeurs limites associées peuvent être présentées comme une valeur limite attendue. Les valeurs limites pour les étapes critiques doivent être justifiées dans la section 3.2.P.3.4. Dans certains cas, les conditions environnementales (par exemple, la température documentée expérimentalement et l'humidité relative pour les FPP hygroscopiques) doivent être énoncées.

Les propositions de retraitement des matériaux doivent être justifiées. Toute donnée à l'appui de cette justification doit être référencée ou rangée dans cette section (3.2.P.3.3).
Voir ligne directrice d'ICH : Q6B

3.2.P.3.4 Contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires (nom, forme posologique)

Étapes critiques : Les essais effectués aux étapes critiques du procédé de fabrication et leurs critères d'acceptation (avec justification, y compris les données expérimentales) doivent être fournis afin de s'assurer que le procédé est contrôlé.

Produits intermédiaires : les informations sur la qualité et le contrôle des produits intermédiaires isolés pendant le processus doivent être fournis.

Voir lignes directrices d'ICH: Q2 (R1), Q6A et Q6B

3.2.P.3.5 Validation et / ou évaluation des processus (nom, forme posologique)

La description, la documentation et les résultats des études de validation et / ou d'évaluation doivent être fournis pour les étapes critiques ou les analyses critiques utilisées dans le procédé de fabrication (par exemple, validation du processus de stérilisation ou traitement ou remplissage aseptique).
Voir ligne directrice d'ICH : Q6B

3.2.P.4 Contrôle des excipients (nom, forme galénique)

3.2.P.4.1 Spécifications (nom, forme posologique)

Les spécifications pour les excipients doivent être fournies.
Voir lignes directrices d'ICH : Q6A et Q6B

3.2.P.4.2 Procédures analytiques (nom, forme posologique)

Les certificats d'analyses doivent être fournis.
Les procédures analytiques utilisées pour tester les excipients doivent être fournis le cas échéant.
Voir ligne directrice d'ICH : ICH Q2 (R1)

3.2.P.4.3 Validation des procédures analytiques (nom, forme posologique)

Des informations de validation analytique, y compris des données expérimentales, pour les procédures analytiques utilisées pour tester les excipients doivent être fournies, le cas échéant.
Voir ligne directrice d'ICH : ICH Q6B et ICH Q2 (R1)

3.2.P.4.4 Justification des spécifications (nom, forme posologique)

La justification des spécifications des excipients proposés doit être fournie, le cas échéant.
Voir lignes directrices d'ICH : Q3C et Q6B

3.2.P.4.5 Excipients d'origine humaine ou animale (nom, forme de dosage)

Pour les excipients d'origine humaine ou animale, des informations doivent être fournies concernant les agents adventices (par exemple, les sources, les spécifications, la description des tests effectués et les données de sécurité virale, les données relatives à l'absence de contamination par les prions TSE/BSE…) (Détails section3.2.A.2).
Voir lignes directrices d'ICH : Q5A, Q5D et Q6B

3.2.P.4.6 Nouveaux excipients (nom, forme galénique)

Pour les excipients utilisés pour la première fois dans un PFP ou par une nouvelle voie d'administration, des détails complets de la fabrication, de la caractérisation et des contrôles, avec des références aux données justificatives de sécurité (non cliniques et / ou cliniques) doivent être fournis selon le format PA et / ou PFP. (Détails 3.2.A.3).

3.2.P.5 Contrôle du produit fini (nom, forme galénique)

3.2.P.5.1 Spécifications (nom, forme posologique)

La (les) spécification (s) du médicament doit/doivent être fournie (s).
Voir lignes directrices d'ICH : Q3B, Q6A et Q6B

Une liste des caractéristiques générales, des normes spécifiques, des tests et des limites pour les résultats pour le PFP doit être fournie. Deux ensembles de spécifications distinctes peuvent être définis ; au stade de la fabrication (à la libération) et à la fin de la durée de vie. La justification de la spécification proposée doit être fournie.

3.2.P.5.2 Procédures analytiques (nom, forme posologique)

Les procédures analytiques utilisées pour tester le PFP doivent être fournies.
Référence ICH : Q2 (R1) et Q6B

3.2.P.5.3 Validation des procédures analytiques (nom, forme posologique)

Des informations de validation analytique, y compris des données expérimentales, pour les procédures analytiques utilisées pour tester le PFP, doivent être fournies.
Référence ICH Q2 (R1) et Q6B

3.2.P.5.4 Analyse des lots

Les résultats d'analyses d'au moins trois lots consécutifs (y compris la date de fabrication, le lieu de fabrication, la taille du lot et l'utilisation des lots testés) doivent être présentés. L'analyse de lots doit inclure les résultats obtenus pour toutes les spécifications à la libération.
Référence Lignes directrices d'ICH : Q3B, Q3C, Q6A et Q6B

3.2.P.5.5 Caractérisation des impuretés (nom, forme galénique)

Les informations sur la caractérisation des impuretés doivent être fournies, si elles ne sont pas précédemment mentionnées dans la section "3.2.S.3.2 impuretés".
Référence Lignes directrices d'ICH : Q3B, Q5C, Q6A et Q6B

3.2.P.5.6 Justification de la (les) spécification (s) (nom, forme galénique)

La justification de la (les) spécification (s) de médicament proposée doit/doivent être fournie(s).
Référence Lignes directrices d'ICH : Q3B, Q6A et Q6B

3.2. P.6 Etalons ou substances de référence (nom, forme galénique)

Des informations sur les étalons ou substances de référence utilisés pour tester le PFP doivent être fournies, si elles ne sont pas fournie auparavant dans la section "3.2.S.5 Etalons ou substances de référence ".
Voir lignes directrices d'ICH : Q6A et Q6B

3.2. P.7 Système de fermeture des contenants (nom, forme galénique)

Une description du système de fermeture du contenant doit être fournie, y compris l'identité des matériaux de fabrication du conditionnement primaire et sa spécification. Les spécifications doivent inclure la description et l'identification (les dimensions critiques, avec

des dessins, le cas échéant)). Les méthodes non décrite dans une pharmacopée (avec validation) doivent être incluses le cas échéant.

Pour les emballages secondaires non fonctionnels (par exemple, ceux qui ne fournissent pas une protection supplémentaire ou qui ne servent pas à délivrer le produit), une brève description doit être fournie. Pour les composantes d'emballage secondaire fonctionnelles, des informations supplémentaires doivent être fournies.

La conformité du système de fermeture du contenant utilisé pour le stockage, le transport (expédition) et l'utilisation du PFP doit être discutée et située dans la section 3.2.P.2.

Voir Série de rapports techniques de l'OMS, n ° 902 - Annexe 9. Les pharmacopées officiellement reconnues doivent être consultées pour obtenir des recommandations sur les informations d'emballage pour les PFP.

3.2. P.8 Stabilité (nom, forme posologique)

Le but du test de stabilité est de fournir des preuves sur la manière dont la qualité d'un PA ou PFP varie avec le temps sous l'influence de divers facteurs environnementaux tels que la température, l'humidité et la lumière. Le programme de stabilité comprend également l'étude des facteurs liés au produit qui influencent sa qualité, par exemple l'interaction de l'PA avec les excipients, les systèmes de fermeture du contenant et les matériaux de conditionnement.

3.2. P.8.1 Résumé et conclusions sur la stabilité (nom, forme posologique)

Les types d'études menées, les protocoles utilisés et les résultats des études doivent être résumés. Le résumé doit inclure, par exemple, des conclusions concernant le stockage et la durée de vie et, le cas échéant, les conditions de stockage et la durée de vie en cours d'utilisation.

Voir lignes directrices d'ICH: Q1A, Q1B, Q3B et Q5C, Q6A et Série de rapports techniques de l'OMS, n ° 953 - Annexe 2

3.2. P.8.2 Protocole de stabilité post- approbation et engagement de stabilité (nom, forme posologique)

Le protocole de stabilité post approbation et l'engagement de stabilité doivent être fournis.
Voir ligne directrice : ICH Q1A et Q5C

3.2. P.8.3 Données sur la stabilité (nom, forme galénique)

Les résultats des études de stabilité doivent être présentés dans un format approprié (par exemple, en tableau, graphique et narratif). Des informations sur les procédures analytiques utilisées pour générer les données et la validation de ces procédures doivent être incluses.
L'information sur la caractérisation des impuretés se trouve dans la section 3.2.P.5.5.
Voir lignes directrices d'ICH : Q1A, Q1B, Q2 (R1) et Q5C

3.2. A Annexes (nom, forme posologique)

3.2. R Informations régionales (nom, forme posologique)

3.3 Références bibliographiques (nom, forme posologique)

Les principales références des documents doivent être fournies, le cas échéant.

Module 4 : Résumés non cliniques

Ce module n'est généralement pas nécessaire pour les produits pharmaceutiques multi-sources (génériques). Il traite des tests de toxicité destinés à justifier la stabilité et la sécurité du produit. Le module est inclus pour l'exhaustivité pour indiquer le format approprié et le placement des données non cliniques.

Voir ICH M4S (R2) pour plus de détails sur l'organisation du Module 4 et pour les références ICH sur la conception de l'étude et le contenu des données.

4.1 Table des matières (Module 4)

4.2 Rapports d'étude

Les rapports d'étude doivent être présentés dans l'ordre suivant :

4.2.1 Pharmacologie

4.2.1.1 Pharmacodynamie primaire
4.2.1.2 Pharmacodynamie secondaire
4.2.1.3 Pharmacologie de sécurité
4.2.1.4 Interactions pharmaceutiques pharmacodynamiques

4.2.2 Pharmacocinétique

4.2.2.1 Méthodes analytiques 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 Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques (non cliniques)
4.2.2.7 Autres études pharmacocinétiques

4.2.3 Toxicologie

4.2.3.1 Toxicité à dose unique (en par type d'espèce, par voie d'administration)
4.2.3.2 Toxicité par dose répétée (en par type d'espèce, par voie d'administration, selon la durée, y compris les évaluations toxico-cinétiques justificatives)
4.2.3.3 Génotoxicité
4.2.3.3.1 In vitro
4.2.3.3.2 In vivo (évaluations toxico-cinétiques justificatives)
4.2.3.4 Cancérogénicité (y compris les évaluations toxico-cinétiques de soutien)
4.2.3.4.1 Études à long terme (par type d'espèce, y compris les études de portée qui ne peuvent pas être incluses de manière appropriée sous toxicité à la dose répétée ou pharmacocinétique)
4.2.3.4.2 Études à court ou à moyen terme (y compris les études de portée qui ne peuvent être incluses de manière appropriée sous toxicité à répétition ou pharmacocinétique)
4.2.3.4.3 Autres études
4.2.3.5 Toxicité pour la reproduction et le développement
4.2.3.5.1 Fertilité et développement embryonnaire précoce
4.2.3.5.2 Développement embryo-foetal
4.2.3.5.3 Développement pré-natal et postnatal, y compris la fonction maternelle
4.2.3.5.4 Études dans lesquelles la progéniture (animaux juvéniles) est testée et/ou évaluée à long terme.
4.2.3.6 Tolérance locale
4.2.3.7 Autres études de toxicité (si disponible)
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

4.3 Références bibliographiques

Module 5 : Dossiers cliniques

Pour les produits pharmaceutiques multi-sources (génériques), seuls les *Modules 5.3.1 sur les études biopharmaceutiques* sont nécessaires. Cependant, toutes les parties du module sont incluses pour être complètes afin d'indiquer le format approprié et l'emplacement des données cliniques.

ICH E3 fournit des directives sur l'organisation des rapports d'études cliniques, d'autres données cliniques et des références dans un Document technique commun (CTD).

Le module 5 fournit l'organisation recommandée pour l'emplacement des rapports d'études cliniques et des informations connexes pour simplifier la préparation et l'examen des dossiers et pour assurer l'exhaustivité. L'emplacement d'un rapport doit être déterminé par l'objectif principal de l'étude. Chaque rapport d'étude doit apparaître dans une seule section. Dans le cas où il y a plusieurs objectifs, l'étude doit être référencée dans les différentes sections. Une explication telle que « non applicable » ou « aucune étude effectuée » ne doit être fournie que lorsqu'aucun rapport ou information n'est disponible pour une section ou une sous-section.

Voir ICH M4E (R2) pour plus de détails sur l'organisation du module 5 et pour des références ICH supplémentaires sur la conception de l'étude et le contenu des données.

5.1 Table des matières (Module 5)

Une table des matières relative aux rapports d'étude doit être fournie.

5.2 tableau des études cliniques

5.3 Rapports d'étude clinique

5.3.1 Rapports d'études bio-pharmaceutiques

Les études sur la biodisponibilité (BD) évaluent le taux et l'étendue de la libération de la substance active à partir du médicament. Les études comparatives de BD et de Bioéquivalence (BE) peuvent se baser sur les paramètres pharmacocinétique (PC), pharmacodynamie (PD), cliniques ou de dissolution in vitro et peuvent être conduites soit en dose unique soit en doses multiples. Lorsque le but principal d'une étude est d'évaluer la PC d'un médicament, mais comprend également des informations sur les BD, le rapport de l'étude doit être soumis à la section 5.3.1 et référencé dans les sections 5.3.1.1 et / ou 5.3.1.2.

Voir ligne directrice de l'OMS QAS/04.109 Rev1

5.3.1.1 Rapports d'étude sur la biodisponibilité (BD)

Les études de BD dans cette section doivent inclure :

- les études comparant la libération et la disponibilité systémique d'une substance active d'une forme galénique orale solide et la disponibilité systémique de la substance active administrée par voie intraveineuse ou sous forme galénique liquide orale ;
- les études de proportionnalité de la forme *galénique* et
- les études sur l'effet des aliments.

5.3.1.2 Rapports d'étude de biodisponibilité comparative (BD) et de bioéquivalence (BE)

Les études dans cette section comparent le taux et l'étendue de la libération de la substance active à partir de médicaments similaires (par exemple, comprimé à comprimé, comprimé à gélule). Les études comparatives BD ou BE peuvent inclure des comparaisons entre :

- le médicament de référence utilisé dans les études cliniques soutenant l'efficacité et le médicament à mettre sur le marché,

- le médicament de référence utilisé dans les études cliniques d'efficacité et le médicament utilisé dans les lots de stabilité,
- les médicaments similaires de différents fabricants.

5.3.1.3 Rapports d'étude de corrélation in vitro-in vivo

Des études de dissolution in vitro qui fournissent des informations de BD, y compris des études utilisées pour rechercher des données in vitro avec des corrélations in vivo, doivent être placées dans cette section. Les rapports de tests de dissolution in vitro utilisés pour le contrôle de la qualité des lots et / ou la libération des lots doivent être placés dans la section Qualité (module 3) du CTD.

5.3.1.4 Rapports de méthodes bio-analytiques et analytiques concernant les études humaines

Des méthodes bio-analytiques et / ou analytiques pour des études biopharmaceutiques ou des études de dissolution in vitro doivent normalement être fournies dans des rapports d'étude individuels. Lorsqu'une méthode est utilisée dans plusieurs études, la méthode et sa validation doivent être incluses une fois dans la section 5.3.1.4 et la référence doit être fournie dans les rapports d'étude individuels appropriés.

5.3.2 Rapports d'études relatives à la pharmacocinétique à l'aide de matériel biologique humain

5.3.2.1 Rapports d'étude sur la liaison aux protéines plasmatiques

5.3.2.2 Rapports d'études sur le métabolisme hépatique et les interactions de médicamenteuses

5.3.2.3 Rapports d'études utilisant d'autres matériels biologiques humains

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

5.3.3.1 Rapports d'étude sur le PC des sujets sains et de tolérance initiale

5.3.3.2 Rapports d'études sur le PC et tolérance initiale du patient

5.3.3.3 Rapports d'étude du facteur intrinsèque PC

5.3.3.4 Rapports d'étude sur les facteurs extrinsèques PC

5.3.3.5 Rapports d'étude de PC de la population

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

5.3.4.1 Rapports d'étude PD et PC / PD sur le sujet sain

5.3.4.2 Rapports d'étude de PD et PC / PD sur le sujet malade

5.3.5 Rapports des études sur l'efficacité et l'innocuité

5.3.5.1 Rapports d'études cliniques contrôlées pertinentes relatives à l'indication revendiquée

5.3.5.2 Rapports d'études cliniques non contrôlée Références

5.3.5.3 Rapports d'analyses de données provenant de plus d'une étude, y compris des analyses intégrées formelles, des méta-analyses et des analyses transitoires.

5.3.5.4 Autres rapports d'études cliniques

5.3.6 Rapports sur les expériences après la mise sur le marché

Pour les produits actuellement commercialisés, les rapports qui résument l'expérience après commercialisation (y compris toutes les observations sécuritaires importantes) doivent être inclus.

5.3.7 Formulaires des rapports de cas et listes de données individuelles des patients (lorsqu'ils sont soumis)

Les formulaires de rapport de cas et les listes individuelles de données sur les patients qui sont décrits en annexes dans les lignes directrices du rapport d'étude clinique d'ICH ou de l'OMS doivent être placés dans cette section lorsqu'elles sont soumises dans le même ordre que les rapports d'études cliniques et indexées par étude.

5.4 Références bibliographiques

Les copies des documents référencés, y compris des articles importants publiés, procès-verbaux de réunions officiels, ou autres directives ou conseils réglementaires doivent être fournies ici. Il comprend des copies de toutes les références citées dans l'aperçu clinique et des copies des références importantes citées dans le Résumé clinique ou dans les rapports techniques individuels qui ont été fournis dans le Module 5. Une seule copie de chaque référence doit être fournie. Des copies des références qui ne sont pas incluses ici doivent être immédiatement disponibles sur demande.

RÉFÉRENCES :

Références de Documents techniques communs de l'ICH (http://www.ich.org)

1. ICH M4 - Organisation du Document technique commun pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain (2016) ;

2. ICH M4E (R2) - Document technique commun pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain: efficacité (2016) ;

3. ICH M4Q (R1) - Document technique commun pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain: qualité (2002) ;

4. ICH M4S (R2) - Document technique commun pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain : sécurité (2002).

Lignes directrices d'ICH sur la qualité

1. ICH Q1A (R2) - Essais de stabilité des substances et produits pharmaceutiques neufs (2003) ;

2. Essais de stabilité de l'ICH Q1B: tests de photo-stabilité des substances et produits pharmaceutiques neufs (1996) ;

3. ICH Q1D - Concepts de parenthésage (*bracketing)* et d'inscription (*matriculation)* pour les essais de stabilité de substances et produits pharmaceutiques neufs (2002) ;

4. ICH Q1E - Évaluation pour les données de stabilité (2003) ;

5. ICH Q2 (R1) - Validation des procédures analytiques: texte et méthodologie (2005) [combine les lignes directrices Q2A et Q2B précédentes] ;

6. ICH Q3A (R2) - Impuretés dans les substances nouvelles (2006) ;

7. ICH Q3B (R2) - Impuretés dans les nouveaux médicaments (2206) ;

8. ICH Q3C (R6) - Impuretés: Ligne directrice pour les solvants résiduels Q3C (2016)

9. ICH Q5A, Q5B, Q5C, Q5D Qualité des produits biologiques [pas nécessaire pour les produits pharmaceutiques multi-source (génériques)] ;

10. ICH Q6A - Spécifications: Procédures d'essai et Critères d'acceptation pour les substances nouvelles et les nouveaux produits pharmaceutiques: Substances chimiques (1999) ;

11. Spécifications ICH Q6B: Procédures d'essai et critères d'acceptation pour les produits biotechnologiques / biologiques (1999) [pas nécessaire pour les produits pharmaceutiques multi-sources (génériques)*] ;*

Lignes directrices de l'Organisation mondiale de la santé

1. Lignes directrices sur l'emballage des produits pharmaceutiques publié dans *Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications pour les préparations pharmaceutiques*. Quarante-troisième rapport. Genève, Organisation mondiale de la santé, 2002 (Série de rapports techniques de l'OMS, n ° 902), Annexe 9 ;

2. Essais de stabilité des ingrédients pharmaceutiques actifs et des produits pharmaceutiques finis publié dans *Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications pour les préparations pharmaceutiques*. Quarante-troisième rapport. Genève, Organisation mondiale de la santé, 2009 (Série de rapports techniques de l'OMS n ° 953), Annexe 2. [Ensemble avec le tableau de mise à jour 2015 sur les *Conditions de stabilité pour les États membres de l'OMS par région] ;*

3. Ligne directrice sur la soumission de documents pour un produit pharmaceutique fini (produit générique) multi-source (FPP): partie de la qualité, publié dans le *Comité d'experts de l'OMS sur les Spécifications pour les préparations pharmaceutiques*. Quarante-troisième rapport. Genève, Organisation mondiale de la santé, 2012 (Série de rapports techniques de l'OMS, n ° 970), Annexe 4 ;

4. Produits pharmaceutiques multi-sources (génériques): lignes directrices sur les exigences d'enregistrement pour établir l'interchangeabilité, au sein du *Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications pour les préparations pharmaceutiques*: quarante-neuvième rapport. . Organisation mondiale de la santé, 2015 (Série de rapports techniques de l'OMS, n ° 992), annexe 7 ;

5. Conseils sur la sélection des produits pharmaceutiques comparateurs pour l'évaluation de l'équivalence des produits multi-sources (génériques) interchangeables dans *Comité d'experts de l'OMS sur les Spécifications pour les Préparations Pharmaceutiques* : Quarante-neuvième rapport. Organisation mondiale de la santé (Série de rapports techniques de l'OMS, n ° 992), Annexe 8- 2015 ;

6. Ligne directrice pour les organisations effectuant des études de bioéquivalence in vivo (révision), publié dans *le Comité d'experts de l'OMS sur les Spécifications pour les Préparations Pharmaceutiques* : cinquantième rapport ;
7. Série de rapports techniques de l'OMS, n° 996, annexe 9, 2016 ;

Modèles Organisation mondiale de la santé *[https://extranet.who.int/prequal/content/who-medicines-prequalification-guidance]*

Modèles de qualité

1. Résumé global de la qualité - dossier produit (QOS-PD) (2016)

2. Résumé de l'information de qualité (QIS) (2016)

3. Résumé de l'information de qualité (QIS) du produit pharmaceutique fini (PFP) approuvé par la référence SRA (QIS-SRA) (2013)

Modèle de bioéquivalence

1. Présentation du formulaire d'information sur les pistes de bioéquivalence (BTIF) (2017)

Modèles d'étiquetage

1. Notice d'informations à l'intention du Patient - Modèle

   Modèle annoté de Notice des informations à l'intention du Patient (2016)

Directives de la section pour la partie 3 Notice des informations à l'intention du Patient pour WHOPAR 2016

2. Modèle Résumé des caractéristiques du produit (RCP) (2016)

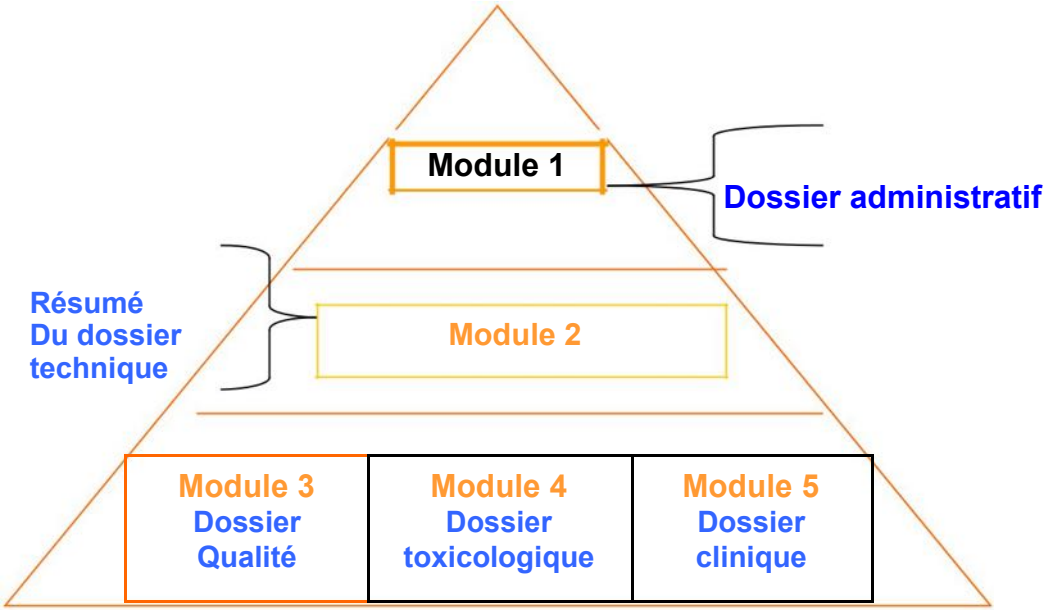
   Modèle annoté de Résumé des caractéristiques du produit (RCP) (2016)

   Directives de la section pour la partie 4 Résumé des Caractéristiques du produit (RCP) pour WHOPAR 2016

3. Modèle annoté d'étiquetage (2016)

   Directives de section pour l'étiquetage de la partie 5 pour un WHOPAR 2016

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.

ANNEXE N° 1.2. CONTENU DU DOSSIER TECHNIQUE POUR L'ENREGISTREMENT D'UN MEDICAMENT GENERIQUE ou MULTISOURCE

INTRODUCTION

Ce document est un guide pour la préparation d'un dossier de produit au format *Documents Techniques Communs (CTD) pour la demande d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain* au sein l'espace UEMOA.

Le document décrit comment organiser et présenter le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament. Il ne décrit pas *toutes les* informations, études ou données nécessaires. Par conséquent, lors de la préparation d'un dossier de demande, il est nécessaire de consulter les documents d'orientation pertinents relatifs aux exigences techniques.

L'utilisation du CTD permet aux demandeurs de préparer des dossiers à soumettre aux autorités de règlementation pharmaceutique sans devoir réorganiser inutilement les informations qui ont déjà été soumises à d'autres autorités de réglementation internationales. Cela réduit les coûts liés à la soumission et l'évaluation du dossier, renforce la collaboration et l'échange d'informations entre les organes de réglementation et améliore l'accès aux médicaments essentiels dans l'espace.

Le document a été conçu en se basant sur les exigences techniques des lignes directrices de l'ICH pour l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain, à savoir ICH M4, ICH M4Q, ICH M4S et ICH M4E.

Cette ligne directrice doit être exploitée conjointement avec d'autres documents de référence de l'OMS et de l'ICH qui donnent davantage d'orientations et proposent des recommandations sur les exigences en matière de contenus spécifiques des modules 2 à 5. Il faut faire référence aux dits documents tout au long de ces lignes directrices.

PRINCIPES GÉNÉRAUX DE PRÉSENTATION

Cette section donne un aperçu de la présentation physique du dossier de demande d'AMM selon le format CTD. Le tableau 1 décrit la structure modulaire et les principales rubriques qui doivent être utilisées.

Certaines rubriques et / ou sous-rubriques peuvent ne pas s'appliquer à certains dossiers, tels que les médicaments multi-sources (génériques) et les variations. Lorsqu'une section ou une sous-section spécifique ne nécessite aucune information, elle doit être omise. La numérotation d'une section omise ne doit pas être réutilisée pour une autre section.

Les soumissions de demandes peuvent se faire en version électronique, sous forme de CD-ROM et en version papier selon les exigences nationales. Un exemplaire original doit être soumis pour toute demande.

Lorsque les demandeurs d'autorisation de mise sur le marché souhaitent faire homologuer un produit dans un Etat membre de l'union, le module 1 du format CTD doit être soumis dans la langue officielle du pays.

Si un document nécessite une traduction (de sa langue d'origine), l'exactitude des traductions incombe au demandeur

Présentation des données

Les dossiers doivent être soumis sous forme de volumes dont les différentes parties sont séparément reliées, mais doivent être numérotés en série (par exemple Vol.1 de 2) pour en faciliter la consultation.

Le texte et les tableaux doivent être élaborés en utilisant des marges qui permettent d'imprimer sur papier A4 et 80g / m². La marge de gauche doit être suffisamment grande pour éviter que l'information ne soit pas masquée par la reliure. Les tailles de police pour les textes, les tableaux, les diagrammes et les cartes doivent être d'un style et d'une taille suffisamment grande et facilement lisibles, même après photocopie. Le caractère Times New Roman 12 est recommandé pour le texte narratif.

Toutes les pages doivent être bien numérotées suivant le format 'page x / y' pour en faciliter la référence par les évaluateurs. Chaque section du dossier doit contenir une table des matières et doit être référencée avec précision. Dans chacune des parties du dossier, les sigles et autres abréviations doivent être définis lorsqu'ils sont utilisés pour la première fois.

En plus du dossier soumis, le demandeur doit fournir :

i. des Échantillons modèle-vente provenant d'un lot du produit avec des certificats d'analyse de lots selon le nombre d'échantillons défini par défini par l'Autorité National de Règlement Pharmaceutique.
ii. un Certificat de Produit Pharmaceutique délivré conformément au format approuvé par l'OMS et délivré par l'autorité compétente en matière de réglementation des médicaments du pays d'origine / fabrication (présentée dans le module 1) ;
iii. un fichier maître du site de l'usine dans laquelle le produit a été fabriqué. (Soumis dans le module 3) ;
iv. pour les Nouvelles Entités Chimiques (NEC) et les produits innovateurs, le plan de pharmacovigilance doit être soumis. (Soumis au module 1.2.8 (PSUR).

Référence des textes

Les normes internationales en matière de citation de référence doivent être respectées dans chaque partie du dossier. En d'autres termes, il s'agira de mentionner la toute dernière édition de la source de référence et d'en préciser l'année de publication.

Les références bibliographiques doivent être citées conformément à l'édition actuelle du document de Critères uniformes pour les manuscrits soumis aux revues biomédicales du Comité international des éditeurs de revues médicales (ICMJE).

Les sigles et abréviations doivent être définis lorsqu'ils sont employés la première fois dans chaque module.

Le cas échéant, en particulier pour les méthodes analytiques, les spécifications et les procédures, des copies des parties pertinentes de la ou des source(s) de référence doivent être incluses.

Tous les processus internes cités dans la documentation doivent être validés et les références appropriées également citées.

Pour les produits génériques, un dossier complet sera exigé.

STRUCTURE DU FORMAT CTD

Les informations contenues dans le dossier de demande d'enregistrement d'un médicament générique sont organisées sous forme d'une série de documents structurés, à leur tour organisés en modules. Le tableau ci-après résume le format dans lequel ces informations sont organisées.

Tableau 2 : Organisation du Format Document Technique Commun (CTD)

Numéro	Titre et principales rubriques de la section
	Module 1 : Informations administratives et informations sur le produit
1.0	Table des matières (Modules 1 à 5)
1.1	Correspondance
1.2	Informations administratives
1.3	Informations sur le produit
1.4	Exigences régionales
1.5	Informations sur les essais cliniques
1.A	Annexe
	Module 2 : Résumés du Document Technique Commun (CTD)
2.1	CTD Table des matières (Modules 2 à 5)
2.2	CTD Introduction
2.3	Résumé global de la Qualité
	Module 3: Qualité
3.1	Table des Matières du Module 3
3.2	Corps des données
3.3	Références bibliographiques
	Module 5: Rapports d'études cliniques
5.1	Table des matières du module 5
5.2	Liste tabulaire de toutes les études cliniques
5.3	Rapports d'études cliniques
5.4	Références bibliographiques

Module 1: Informations administratives et informations sur le produit

Le module 1 doit contenir tous les documents administratifs (par exemple, les formulaires de demande, les certifications, l'étiquetage et la correspondance générale, etc.). Ces documents doivent être organisés selon l'ordre ci-dessous.

1.0 Table des matières (TdM)

La Table des matières (TdM) de l'intégralité du dossier doit être placée dans cette section. Elle doit énumérer tous les documents inclus dans les modules 1 à 5. Une TdM spécifique est incluse avec chaque module.

1.1 Correspondance

Toutes les correspondances liées au dossier soumis à l'autorité de réglementation, doivent être placées dans le module 1.1, sauf indication contraire. Ce module ne doit pas contenir des informations scientifiques.

1.1.1 Lettre de demande

Toute donnée soumise à l'autorité de réglementation doit comporter une lettre de demande. La lettre de demande doit énoncer clairement les données soumises, y compris une référence faite à la requête (le cas échéant) et fournir une brève description du dossier fourni.
La lettre de demande ne doit contenir aucune information scientifique.
Il est à noter que les réponses aux questions (Q & A), réponses liées à la correspondance émises par l'autorité de réglementation et à la Note à l'Évaluateur sont consignées dans une section spécifique (1.1.3 et 1.1.6) et ne doivent faire partie de la lettre de demande.
Tout document réglementaire référencé doit être clairement énoncé dans la lettre d'accompagnement, et il doit par ailleurs comporter les informations suivantes :

- type de demande, en précisant s'il s'agit d'une nouvelle demande, d'un renouvellement ou d'une variante ;
- numéro de demande ANRP (délivrée par la ANRP) ;
- date de l'autorisation réglementaire, le cas échéant ;
- marque, DCI, dosage, présentation, forme posologique ;
- nom du fabricant ;
- nom du demandeur ;
- nombre d'échantillons soumis.

Un exemplaire de la lettre d'accompagnement figure à l'annexe B : FORMULAIRES

1.1.2 Copie des anciennes notifications

Cette section comprendra une copie de la correspondance délivrée par l'Autorité de réglementation donnant suite. Elle inclue, mais sans s'y limiter :

- une demande d'informations supplémentaires (pendant l'examen ou l'évaluation) ;
- une décision négative (par exemple, reports ou rejets).

1.1.3 Informations sollicitées par l'Autorité de réglementation

Les informations sollicitées sont définies comme des informations demandées par l'Autorité de réglementation (une copie de la correspondance du régulateur est placée à la section 1.1.2). Les réponses à ces demandes sont fournies sous la forme de Questions & Réponses, et placées dans cette section. La rubrique Réponses doit résumer la réponse apportée et renvoyer aux documents justificatifs qui doivent être placés dans le module approprié du dossier de demande. Aucune documentation justificative ne doit figurer dans cette section.

1.1.4 Informations relatives aux rencontres entre le demandeur d'AMM et l'autorité de règlementation

Toutes les informations et documentations relatives aux réunions doivent être placées dans cette section. Sont concernés, mais sans s'y limité :

- les dossiers d'informations sur les réunions ;
- l'ordre du jour proposé de la réunion ;
- les diapositives de présentation ;
- les procès-verbaux des réunions.

1.1.5 Demande de documents relatifs aux appels/recours

Toute personne lésée par une décision concernant une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un produit pharmaceutique peut, dans un délai de deux (2) mois à compter de la date de notification de la décision, ou l'ANRP compétente par des observations écrites, et fournir des données supplémentaires en appui à l'appel.
Tout document requis dans le cadre d'une demande en appel par un fabricant relativement à une décision réglementaire, doit être placé dans cette section.

1.1.6 Note générale à l'Évaluateur

La note à l'évaluateur doit être utilisée pour faciliter l'évaluation du dossier. Ces observations ne doivent pas être inscrites dans la lettre de demande.
Les notes relatives à l'ensemble du dossier (par exemple, en admettant que le produit est désigné par une marque de fabrique étrangère dans l'ensemble du document) doit se situer dans cette section.
Les notes se rapportant au dossier entier doit être placées au début de chaque section pertinente. Par exemple, cette note peut être utilisée pour indiquer les changements apportés à une section et / ou un document.

1.2 Informations administratives

1.2.1 Formulaires de demande/soumissions

Les formulaires de demande remplis et signés doivent être insérés dans cette section.
(Voir modèle de formulaire de demande à l'annexe B)

1.2.2 Formulaire de payement de frais d'homologation

Chaque demande soumise nécessite l'acquittement de frais de demande, qui se fera selon la forme prescrite par l'ANRP ou l'OOAS.

La preuve de payement doit être incluse dans cette section.
(Voir modèle de Formulaire de payement de frais d'homologation à l'annexe B)

1.2.3 Formulaires de certification et d'attestation

Les formulaires remplis et signés doivent être placés dans cette section. Ils comprennent, mais sans s'y limiter, les éléments suivants :

- la Certification de conformité aux Monographies de la Pharmacopée Européenne (CEP) publiée par la Direction Européenne de la Qualité du Médicament et des Soins de Santé (EDQM) ;
- la Confirmation de la pré-qualification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS-CPQ), le cas échéant ;
- un Certificat de Produit Pharmaceutique délivré par l'autorité compétente si le produit n'est pas enregistré dans le pays de fabrication ;
- l'Autorisation de mise en marché du pays d'origine ou certificat de produit délivré par l'ANRP d'origine;
- tous les certificats d'analyse requis par les directives en matière de qualité. (en référence au module 3)

1.2.4 Conformité et Informations sur le site

Soumettre les informations qui s'appliquent.

1.2.4.1 Bonnes pratiques de fabrication

Les informations relatives au respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF) doivent être placées dans cette section.
Le statut réglementaire de conformité aux BPF délivré par d'autres autorités de règlementation, y compris la date de la dernière inspection relative aux BPF et / ou de pré-approbation, ainsi que toute information liée à l'observation doivent également figurer dans cette section.

1.2.4.2 Autres documents de conformité et d'informations sur le site

Toute autre information relative à la conformité réglementaire ou au site non encore mentionnée doit être inscrite dans cette section.

1.2.5 Autorisation relative au partage d'informations

Les lettres autorisant l'Autorité de réglementation à accéder aux Drug Master Files (DMF)/ Dossier Maître du principe actif ou aux Fichiers de Référence du Site (SRF) doivent être incluses ici. Voir le modèle de lettre d'accès à l'ANNEXE B.

1.2.6 Statut réglementaire au plan régional et international

Fournir des éléments concrets prouvant l'enregistrement du ou des produit (s) proposé (s), et des indications approuvées dans le pays d'origine, les autres parties de la région de la CEDEAO et dans d'autres pays / régions.

Fournir des preuves de la pré-qualification du PA ou du produit pharmaceutique fini par l'OMS.

Selon l'état du produit, celui-ci peut inclure, mais sans s'y limiter aux éléments suivants :

- enregistrement international / régional, l'évaluation et/ou statut commercial y compris la date de dépôt, l'approbation du produit ou les changements

supplémentaires intervenus au niveau d'autres autorités de règlementation, les informations relatives au retrait, l'arrêt de la vente et / ou au retrait du marché ;
- refus étrangers ;
- statut d'essai clinique étranger ;
- date de la première Autorisation de Mise sur le Marché en ce qui concerne toutes les indications approuvées ;
- confirmation du dépôt ou date (s) d'approbation ou de retrait ;
- certification délivrée par l'autorité compétente du pays d'origine du produit indiquant que le produit mis sur le marché dans le pays d'origine ;
- certification délivrée par l'autorité compétente applicable pour le prix en gros hors taxe dans le pays où le produit est mis sur le marché.

1.2.7 Informations post-autorisation

Les rapports périodiques actualisés sur la sécurité (PSUR) doivent être classés dans cette section, le cas échéant.

1.2.8 Autres informations administrativ

Cette section concerne toutes les informations administratives dont le lieu d'insertion n'a pas été prévu dans le format CTD. Cette section **NE DOIT PAS** contenir d'informations scientifiques.
Les demandes de dispenses d'études de bioéquivalence sont soumises dans cette section. La justification de la demande de dispense d'études de bioéquivalence doit être soumise conformément aux lignes directrices sur les dispenses d'études de bioéquivalence.

1.3 Informations sur le produit

Le contenu du résumé des caractéristiques du produit (RCP), la notice à l'intention du patient et toutes les étiquettes exprimés dans l'une des 3 langues officielles doivent être similaires.
Voir les modèles d'informations produit fournis à l'ANNEXE.

1.3.1 Résumé des caractéristiques du produit (informations prescrites)

Une copie du Résumé des caractéristiques du produit (RCP) doit être placée dans cette section. Elle comprend tous les RCP dans les autres langues.
Lorsque des révisions sont demandées au cours d'une évaluation, une version annotée du RCP révisé est requise. Les annotations doivent identifier toutes les modifications apportées, par rapport soit au dernier RCP approuvé soit en réponse à une demande formulée par l'Autorité de réglementation.

1.3.2 Notice à l'intention du patient

Une copie de la notice à l'intention du patient (PIL) doit être placée dans cette section.

1.3.3 Étiquettes des conditionnements

Toutes les étiquettes des conditionnements, c'est-à-dire primaire et secondaire, doivent être fournies dans cette section.
Elle doit inclure les étiquettes sur tous les dosages, les formes de présentation et les diluants de reconstitution.
Lorsque des révisions supplémentaires sont demandées au cours de l'examen, une version annotée de l'étiquette révisée peut être demandée et doit être inscrite dans cette section.

1.3.4 Étiquetage étranger

Si le médicament est commercialisé à l'extérieur de la région, le demandeur doit fournir le RCP approuvé pour les produits (préqualifiés par l'OMS et commercialisés ailleurs). Le RCP et l'étiquetage dudit produit doivent être traduits dans les trois langues officielles de la CEDEAO.***1.3.5 Étiquetage des produits de référence***

Pour les produits multi-sources (génériques), le RCP du (des) produit (s) de référence doit être placé dans cette section.

1.4 Résumés régionaux

1.4.1 Informations sur l'étude de bioéquivalence

Le Formulaire d'informations sur l'étude de bioéquivalence rempli (BTIF) en ce qui concerne toutes les études pivot de biodisponibilité comparative (bioéquivalence) doit figurer dans cette section.
Voir le modèle BTIF fourni à l'ANNEXE C.

1.A Annexe

Module 1.A.1 Documents électroniques

Les soumissions de demandes en version électronique sont encouragées soit en format document PDF ou Word. Ce document électronique doit être sauvegardé sur CD-ROM ou sur tout autre support de stockage acceptable.
Tous les supports électroniques soumis à l'appui du dossier de demande d'AMM d'un médicament doivent être placés dans cette section.

MODULE 2 : RESUMES DU DOCUMENT TECHNIQUE COMMUN (CTD)

Le module 2 comprend les 7 sections suivantes. Pour les produits pharmaceutiques multi-sources (génériques), les sections 2.4 à 2.7 ne sont en général pas nécessaires.

2.1 CTD Table des matières (modules 2-5)
2.2 CTD Introduction
2.3 Résumé global de la qualité
2.4 Aperçu non clinique
2.5 Aperçu clinique

2.1 CTD/ Table des matières (Module 2-5)

La table des matières pour les modules 2 à 5 doit être fournie.

2.2 CTD/ Introduction

L'introduction doit inclure le nom commercial, la dénomination commune internationale ou la dénomination usuelle de la substance active, la raison sociale du laboratoire fabricant, la ou les formes galéniques, le ou les dosages, la voie d'administration et les indications proposées. Il doit décrire brièvement le contenu des modules 2 à 5 avec des renvois appropriés à ceux-ci.

2.3 Résumé global de la qualité

Le résumé global de la qualité, entendu en anglais Quality Overall Summary (QOS), est un résumé qui suit la portée et le plan de l'ensemble de données dans le module 3. Le QOS ne doit pas inclure d'informations, de données ou de justifications qui n'étaient pas inclus auparavant dans le module 3 ou dans d'autres parties du CTD.
Remplir le modèle QOS-PD à l'annexe C en suivant les directives de cette section. (Voir ICH M4Q (R1))

2.3.S Substance active

Pour un médicament contenant plus d'une substance active, les informations contenues dans le module 2.3.S.1 à 2.3.S.7 doivent être soumises pour chaque substance active, en identifiant clairement le nom de la substance et le fabricant dans l'intitulé de chaque module.

2.3.S.1 Informations générales (nom, fabricant)

Cette section comprend les informations issues du module 3.2.S.1.

2.3.S.2 Fabrication (nom, adresse physique du (des) site(s) de fabrication)

Cette section comprend les informations issues du module 3.2.S.2.

Informations sur le fabricant :

- fournir le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, et chaque site ou installation de production proposé impliqué dans la fabrication et les essais.
- une brève description du procédé de fabrication (y compris, par exemple, la référence aux matières premières, les étapes critiques et le retraitement) et les contrôles qui sont destinés à réaliser une production systématique et constante de matériaux de qualité appropriée; qui pourrait se présenter sous forme de diagramme des opérations ;
- un diagramme des opérations, tel qu'indiqué au paragraphe 3.2.S.2.2 ;

- une description de la source des matières premières et des matières premières d'origine biologique utilisées dans la fabrication de la substance active, comme décrit dans la section 3.2.S.2.3 ;
- mettre en évidence les étapes intermédiaires et critiques, comme décrit dans la rubrique 3.2.S.2.4 ;
- une description de la validation et / ou de l'évaluation du processus, comme décrit dans la section 3.2.S.2.5.

2.3.S.3 Caractérisation (nom, fabricant)

Un résumé de l'interprétation de la preuve de la structure et de l'isomérisation, tel que décrit dans la section 3.2.S.3.1, doit être inclus.
Un résumé en tableau des données fournies à la section 3.2.S.3.2, avec une représentation graphique, le cas échéant, doit être inclus.

2.3.S.4 Contrôle de la substance active (nom, fabricant)

Un bref résumé de la justification des spécifications, des procédures analytiques et de la validation doit être inclus.

Les spécifications à partir de la section 3.2.S.4.1 doivent être fournies.
Un résumé en tableau des analyses des lots de la section 3.2.S.4.4, avec une représentation graphique, le cas échéant, doit être fourni.

2.3.S.5 Etalon ou substance de référence (nom, fabricant)

Une brève description et discussion des informations de la section 3.2.S.6 doit être incluse.

2.3.S.6 Système contenant/ fermeture (nom, fabricant)

Une brève description et discussion des informations de la section 3.2.S.6 doit être incluse.

2.3.S.7 Stabilité (nom, fabricant)

Cette section doit inclure un résumé des études réalisées (conditions, lots, procédures analytiques) et une brève discussion des résultats et des conclusions, des conditions de stockage proposées, de la date de recontrôle/retest ou la durée de vie, le cas échéant, comme décrit dans la section 3.2.S. 7.1.

Le protocole de stabilité post-approbation, tel que décrit dans la section 3.2.S.7.2, doit être inclus.

Un tableau résumant *les résultats de stabilité de la section 3.2.S.7.3, avec une représentation graphique le cas échéant, doit être fourni.*

2.3.P Produit fini

2.3.P.1 Description et composition du produit fini (nom, forme posologique)

Des informations issues de la section 3.2.P.1 doivent être fournies.
La composition de la section 3.2.P.1 doit être fournie.

2.3.P.2 Développement pharmaceutique (nom, forme galénique)

Une discussion des informations et des données de la section 3.2.P.2 doit être présentée.
Un tableau résumant la composition des formulations utilisées dans les essais cliniques et une présentation des profils de dissolution doivent être fournis, le cas échéant.

2.3.P.3 Fabricant (nom, forme galénique)

Les informations de la section 3.2.P.3 doivent inclure :

- les informations sur le fabricant ;
- une brève description du procédé de fabrication et des contrôles destinés à une production routinière et régulière des produits de qualité appropriée.
- *un diagramme des opérations, tel qu'indiqué dans la section 3.2.P.3.3.*
- une brève description de la validation et / ou de l'évaluation du processus, comme décrite à la section 3.2.P.3.5.

2.3.P.4 Contrôle des excipients (nom, forme galénique)

Un bref résumé sur la qualité des excipients, tel que décrit dans la section 3.2.P.4, doit être inclus.

2.3.P.5 Contrôle du produit fini (nom, forme galénique)

Un bref résumé de la justification de la (les) spécification (s), un résumé des procédures analytiques et de validation, ainsi que la caractérisation des impuretés doivent être produit.
Les spécifications de la section 3.2.P.5.1 doivent être fournies.
Un tableau résumant les analyses de lots fournies sous la section 3.2.P.5.4, avec une représentation graphique le cas échéant, doit être inclus.

2.3.P.6 Etalon ou substance de référence (nom, forme galénique)

Les informations de la section 3.2.P.6 (présentation en tableau, le cas échéant) doivent être incluses.

2.3.P.7 Système contenant/ fermeture (nom, forme galénique)

Une brève description et discussion des informations figurant dans la section 3.2.P.7 doivent être incluses.

2.3.P.8 Stabilité (nom, forme galénique)

Un résumé des études réalisées (conditions, lots, procédures analytiques) et une brève discussion des résultats et des conclusions des études de stabilité et de l'analyse des données doivent être inclus. Les conclusions en ce qui concerne les conditions de stockage et la durée de vie et, le cas échéant, les conditions de stockage et la durée de vie en cours d'utilisation doivent être fournies. Un tableau résumant les résultats de stabilité de la section 3.2.P.8.3, avec une représentation graphique le cas échéant, doit être inclus.
Le protocole de stabilité post-approbation, tel que décrit au 3.2.P.8.2, doit être fourni.

2.3.A Annexes

2.3.R Informations régionales

Module 3 : Qualité

Le module Qualité suit la structure et les explications illustratives décrites dans ICH M4Q (R1).

3 .1 Table des matières (Module 3)

La table des matières doit indiquer l'emplacement de chaque rapport d'étude dans le Module 3

3.2.S données sur la substance active

Les informations suivantes peuvent être soumises pour la substance active selon le cas :

- Option 1 - Détails complets contenus dans le dossier du produit*
- Option 2 - Confirmation que la Substance active (PA) est pré-qualifiée par l'OMS
- Option 3 - Certificat de conformité à la pharmacopée européenne (CEP).

Pour un médicament contenant plus d'une substance active, les informations doivent être soumises pour chaque substance active.
Pour une substance active ayant différents fabricants, les informations doivent être fournies pour chaque fabricant.

Lorsqu'il est fait référence à un CEP, le demandeur doit fournir une lettre d'accès du titulaire du CEP. La lettre d'accès doit être fournie dans le module 1.2.5. et la preuve de la préqualification de l'OMS doit être fournie dans le module 1.2.6.

Voir la série de rapports techniques de l'OMS, n° 970, annexe 4

Liste des documents à fournir :

<table>
<tr><td>Option 1</td><td>Option 2
PA-PQP par OMS</td><td>Option 3
CEP</td></tr>
<tr><td>3.2.S.1. 3 Propriétés générales</td><td>Oui</td><td>Oui</td></tr>
<tr><td colspan="3">3.2.S.1 Fabrication</td></tr>
<tr><td>3.2.S.2.1 Fabricant</td><td rowspan="7">Oui
Si la stérilité du PFP dépend de la stérilité du PA</td><td></td></tr>
<tr><td>3.2.S.2.2 Description du procédé de fabrication et des contrôles de processus</td><td></td></tr>
<tr><td>3.2.S.2.3 Contrôle des matériaux</td><td></td></tr>
<tr><td>3.2.S.2.4 Contrôles des étapes critiques et intermédiaires</td><td></td></tr>
<tr><td>3.2.S.2.5 Validation de processus et / ou évaluation</td><td></td></tr>
<tr><td>3.2.S.2.6 Développement du procédé de fabrication</td><td></td></tr>
<tr><td>3.2.S.3.1 Élucidation de la structure et autres</td><td>Oui</td><td>Oui</td></tr>
<tr><td colspan="3">3.2.S.4 Contrôle de la substance médicamenteuse</td></tr>
<tr><td>3.2.S.4.1 Spécification</td><td>Oui</td><td>Oui</td></tr>
<tr><td>3.2.S.4.2 Procédures analytiques et validation</td><td>Oui</td><td>Oui</td></tr>
</table>

Option 1	Option 2 PA-PQP par OMS	Option 3 CEP
3.2.S.4.3 Validation des procédures analytiques	Oui	Oui
3.2.S.4.4 Analyse des lots	Oui	Oui
3.2.S.5 Normes ou matériaux de référence	Oui	Oui
3.2.S.6 Système de fermeture des contenants		Oui
3.2.S.7 Stabilité		
3.2.S.7.1 Résumé et conclusion sur la stabilité	Oui Si la période de retest est plus longue ou les températures de stockage sont plus élevées que le PA préqualifié	Oui Si la période de retest est plus longue ou les températures de stockage sont plus élevées que le PA préqualifié
3.2.S.7.2 Protocole de stabilité post-approbation et engagement sur la stabilité		
3.2.S.7.3 Données de stabilité		

3.2.S.1 Informations générales (nom, fabricant)

3.2.S.1.1 Nomenclature (nom, fabricant)

Des informations sur la nomenclature de la substance active doivent être fournies. Par exemple :

- Dénomination commune internationale recommandée (DCI) ;
- Nom utilisé selon la pharmacopée, si nécessaire ;
- Nom (s) chimique (s) ;
- Code de la société ou du laboratoire ;
- Autre (s) dénomination (s) commerciale (s) admise (s) ;
- Numéro de registre du *Chemical Abstracts Service* (CAS.

3.2.S.1.2 Structure (nom, fabricant)

La structure, la formule moléculaire, le poids moléculaire et la formule structurale sont spécifiés.

3.2.S.1.3 Propriétés générales (nom, fabricant)

La structure, la formule moléculaire, le poids moléculaire et la formule développée sont spécifiés. Les centres chiraux, le cas échéant, sont identifiés.
Voir lignes directrices d'ICH : Q6A et Q6B.

3.2.S.2 Fabricant (nom, fabricant)

3.2.S.2.1 Fabricant (s) (nom, fabricant)

Indiquer le nom et l'adresse de chaque unité où se fait la fabrication (synthèse, production) du PA, y compris les sous-traitants, et tout autre site ou unité impliqué (e) dans la fabrication et le contrôle.
Fournir également le (s) numéro (s) de téléphone et les adresses e-mail y compris ceux des autres fabricants.

Fournir une autorisation de fabrication valide pour la production des PA. Si disponible, joindre un certificat de conformité BPF. (Soumis au module 1.2.4)

3.2.S.2.2 Description du procédé de fabrication et des procédés de contrôles (nom, fabricant)

Description du procédé de fabrication et diagramme récapitulatif de la substance active.
La description du procédé de fabrication de la substance active représente l'engagement du demandeur en faveur de la fabrication de la substance active. Des informations doivent être fournies pour décrire de manière adéquate le procédé de fabrication et le contrôle des processus. Par exemple, un diagramme des opérations du (des) procédé (s) synthétique (s) doit être fourni comprenant les formules moléculaires, les poids, les rendements, les structures chimiques de matières premières, les intermédiaires, les réactifs et une stéréochimie reflétant une substance active ainsi que les conditions opératoires identifiées et les solvants.
Les étapes de retraitement doivent être identifiées et justifiées et toute donnée à l'appui de cette justification doit être référencée.
Voir lignes directrices d'ICH : Q5A, Q5B et Q6

3.2.S.2.3 Contrôle des matériaux (nom, fabricant)

Les matériaux utilisés dans la fabrication de la substance active (par exemple, les matières premières, les solvants, les réactifs, les catalyseurs) doivent être indiqués pour identifier chaque matériau utilisé dans le processus. Des informations sur la qualité et le contrôle de ces matériaux doivent être fournies.
Voir lignes directrices d'ICH : Q6A et Q6B

3.2.S.2.4 Contrôles des étapes critiques et des étapes intermédiaires (nom, fabricant)

Étapes critiques : Les tests et les critères d'acceptation (avec justification, y compris les données expérimentales) effectués aux étapes critiques identifiées à la section 3.2.S.2.2 du processus de fabrication pour s'assurer que le processus est contrôlé, doivent être fournis.
Intermédiaires : Des informations sur la qualité et le contrôle des produits intermédiaires isolés pendant le processus doivent être fournies.
Voir lignes directrices d'ICH : Q6A et Q6B

3.2.S.2.5 Validation et/ou évaluation des processus (nom, fabricant)

Une description du processus de validation et l'évaluation de la méthode de fabrication doit être indiquée.

3.2.S.2.6 Développement du procédé de fabrication (nom, fabricant)

Une description et une discussion doivent être fournies sur les changements importants apportés au procédé de fabrication et / ou au site de fabrication de la substance active utilisée pour produire des lots pour études non cliniques, de stabilité, de mise à échelle, pilotes, si possible des lots industriels.
Il convient de se référer aux données sur les substances actives fournies à la section
Voir ligne directrice d'ICH : Q3A

3.2.S.3 Caractérisation (nom, fabricant)

Décrire la méthode de caractérisation

3.2.S.3.1 Élucidation de la structure et autres caractéristiques (nom, fabricant) /

La confirmation de la structure basée, par exemple, sur les voies de synthèse et des analyses spectrales doit être fournie. Des informations telles que le potentiel isométrique, l'identification de la stéréochimie ou le potentiel de formation de polymorphes doivent être incluses.
Voir ligne directrice d'ICH : Q6A

3.2.S.3.2 Impuretés (nom, fabricant)

Des informations sur les impuretés doivent être fournies.
Voir lignes directrices d'ICH : Q3A, Q3C, Q5C, Q6A et Q6B

3.2.S.4 Contrôle de la substance active (nom, fabricant)

3.2.S.4.1 Spécification (nom, fabricant)

La spécification de la substance active doit être fournie.
Voir ligne directrice d'ICH Q2 (R1) et Q6B, et Série de rapports techniques de l'OMS, n ° 970-Annexe 4

3.2.S.4.2 méthodes analytiques (nom, fabricant)

Les méthodes analytiques utilisées pour tester la substance actives doivent être fournies.
Voir ligne directrice d'ICH : Q2 (R1)

3.2.S.4.3 Validation des méthodes analytiques (nom, fabricant)

Des informations de validation analytique, y compris des données expérimentales pour les méthodes analytiques utilisées pour tester la substance actives doivent être fournies.
Voir lignes directrices d'ICH : Q2 (R1) et Q6B

3.2.S.4.4 Analyse des lots (nom, fabricant)

La description des lots (numéro de lots, taille de lot, …) et les résultats des analyses de lots doivent être fournis.
Voir lignes directrices d'ICH : Q3A, Q3C, Q6A, and Q6B

3.2.S.4.5 Justification de la spécification (nom, fabricant)

La justification de la spécification de la substance active doit être fournie.
Voir lignes directrices d'ICH : Q3A, Q3C, Q6A et Q6B

3.2.S.5 Standard de référence ou matériel de référence (nom, fabricant)

Des informations sur les standards de référence ou les matériaux de référence utilisés pour tester la substance active doivent être fournies.
Voir lignes directrices d'ICH : Q6A et Q6B

3.2.S.6 Système de fermeture et conditionnement (nom, fabricant)

Une description du (des) système (s) de fermeture du contenant doit être fournie, y compris l'identité des matériaux de fabrication de chaque composante d'emballage primaire et leurs spécifications. Les spécifications doivent inclure la description et l'identification (ainsi que les dimensions critiques avec les schémas, le cas échéant). Les méthodes non décrites dans une pharmacopée (avec validation) doivent être incluses, le cas échéant.

Pour les composants de conditionnement secondaire non fonctionnels (par exemple ceux qui ne fournissent pas de protection supplémentaire), une brève description doit être fournie. Pour les composantes de conditionnement secondaire fonctionnelles, des informations supplémentaires doivent être fournies.

L'adéquation du matériel doit être justifiée, par exemple, le choix des matériaux, la protection contre l'humidité et la lumière, la compatibilité des matériaux de conditionnement avec la substance active, y compris la résorption du contenant et le relargage, et / ou la sécurité des matériaux de construction.

Fournir un certificat d'analyse pour les matériaux de fermeture des contenants dans le module 1.2.3.
Voir Série de Rapports techniques de l'OMS, n° 902, annexe 9

3.2.S.7 Stabilité (nom, fabricant)

3.2.S.7.1 Résumé et conclusions sur la stabilité (nom, fabricant)

Les types d'études menées, les protocoles utilisés et les résultats des études doivent être résumés. Le résumé doit inclure les résultats, par exemple, des études de dégradation forcée et des conditions de stress, ainsi que des conclusions concernant les conditions de stockage et la date de retest/recontrôle ou la durée de vie, le cas échéant.
Voir lignes directrices d'ICH : Q1A, Q1B et Q5C, et Série de rapports techniques de l'OMS, n° 953, annexe 9

3.2.S.7.2 Protocole de stabilité post-approbation et engagement en matière stabilité (nom, fabricant))

Le protocole de stabilité post-approbation et l'engagement en matière de stabilité doivent être fournis).

Voir documents : ICH Q1A (20), Q1B (22), Q1D (24), Q1E (23),
Série de rapports techniques de l'OMS, n ° 953, Annexe 2

3.2.S.7.3 Données de stabilité (nom, fabricant)

Les résultats des études de stabilité (par exemple, études de dégradation forcée et conditions de stress) doivent être présentés dans un format approprié, tel qu'un tableau, un narratif graphique. Des informations sur les procédures analytiques utilisées pour générer les données et la validation des procédures doivent être incluses.

Voir ICH Q1A, Q1B, Q1D, Q1E, Q2 (R1) et Essais de stabilité des ingrédients pharmaceutiques actifs et des produits pharmaceutiques finis, Série de rapports techniques de l'OMS, n° 953, annexe 2, 2009

3.2.P Données sur le Produit fini (nom, forme posologique)

3.2.P.1 Description et composition du produit fini (nom, forme galénique

Une description du produit fini et de sa composition doit être fournie.

Les informations fournies doivent inclure, par exemple :

- une description de la forme galénique ;
- la Composition, c'est-à-dire la liste de tous les composants de la forme galénique, et leur dosage unitaire (y compris les surdosages, le cas échéant), la fonction des

composantes et une référence à leurs normes de qualité (p. ex., Monographies ou spécifications des fabricants)
- description du (des) diluant (s) de reconstitution ; et
- type de contenants et fermeture utilisés pour la forme galénique et le solvant, le cas échéant.

Note : Pour un produit fini fourni avec un (des) diluant (s) de reconstitution, les informations sur le (s) diluant (s) doivent être fournies dans une partie séparée "P" selon le cas.
Voir lignes directrices d'ICH : Q6A et Q6B.

3.2.P.2 Développement pharmaceutique (nom, forme galénique)

La section Développement pharmaceutique doit contenir des informations sur les études de développement menées pour établir que la forme posologique, la formulation, le procédé de fabrication, le système de fermeture du contenant, le choix du conditionnement, les attributs microbiologiques et les modes d'utilisation sont appropriés aux fins spécifiées dans le dossier du produit. Les études décrites ici se distinguent des tests de contrôle de routine effectués selon les spécifications. En outre, cette section doit identifier et décrire la formulation et les attributs de processus (paramètres critiques) qui peuvent influencer la reproductibilité du lot, la performance du produit et la qualité du produit fini pharmaceutique. Les données justificatives et les résultats d'études spécifiques ou de publications publiées peuvent être inclus dans la section de développement pharmaceutique ou s'y rattacher. Les données de soutien supplémentaires peuvent renvoyer aux sections des études non cliniques ou cliniques pertinentes du dossier du produit.
Voir lignes directrices d'ICH: Q6A et Q6B, et Série de rapports techniques de l'OMS, n ° 970, annexe 4

3.2.P.2.1 Composition du produit fini (nom, forme galénique)

3.2.P.2.1.1 Substance active (nom, forme galénique)

La compatibilité de la substance active avec les excipients indiqués dans la section 3.2.P.1 doit être discutée. En outre, une caractéristique physicochimique clé (par exemple la teneur en eau, la solubilité et la distribution granulométrique, forme polymorphe ou solide) de la substance active à même d'influencer la performance du médicament doit être discutée.
Pour les combinaisons à dose fixe, la compatibilité des substances actives entre elles doit être discutée.

3.2.P.2.1.2 Excipients (nom, forme galénique)

Le choix des excipients, leur concentration et de leurs caractéristiques susceptibles d'influencer la performance du médicament doit être discuté par rapport à leurs fonctions respectives.

3.2.P.2.2 Produit fini (nom, forme dosage)

3.2.P.2.2.1 formule de Développement (nom, forme posologique)

Un bref résumé décrivant le développement du médicament doit être fourni, en tenant compte de la voie d'administration et de l'utilisation proposée. Les différences entre les formulations cliniques et la formule (c'est-à-dire la composition) décrite doivent être discutées. Les résultats des études comparatives in vitro (par exemple, la dissolution) ou des études comparatives in vivo (par exemple, la Bioéquivalence) doivent être discutés le cas échéant.

3.2.P.2.2.2 surdosage (nom, forme galénique)

Les surdosages dans les formulations doivent être justifiés

3.2.P.2.2.3 Propriétés physico-chimiques et biologiques (nom, forme posologique)

3.2.P.2.3 Développement du processus de fabrication (nom, forme galénique)

La sélection et l'optimisation du procédé de fabrication décrit dans la section 3.2.P.3.3, en particulier ses aspects critiques, doivent être expliqués. Le cas échéant, la méthode de stérilisation doit être expliquée et justifiée.

Les différences entre les procédés de fabrication utilisés pour produire des lots cliniques essentiels et le processus de fabrication décrit qui peut influencer la performance du produit doivent être discutés.

3.2.P.2.4 Système de fermeture des contenants (nom, forme galénique)

La conformité du système de fermeture des contenants utilisé pour le stockage, le transport (expédition) et l'utilisation du médicament doit être discutée. Cette discussion doit tenir compte, par ex. du choix du matériau, de la protection contre l'humidité et la lumière, la compatibilité des matériaux de construction avec la forme posologique (y compris la résorption du récipient et le relargage) de la sécurité des matériaux de construction et de la performance (comme la reproductibilité de la dose délivrée par le dispositif lorsqu'il est présenté comme une partie du produit fini).

3.2.P.2.5 Attributs microbiologiques (nom, forme galénique)

Le cas échéant, les attributs microbiologiques de la forme galénique doivent être discutés, y compris, par exemple, la justification de l'absence de limites des tests microbiologiques pour les produits non stériles, ainsi que la sélection et l'efficacité des systèmes conservateurs dans les produits contenant des conservateurs antimicrobiens. Pour les produits stériles, tenir compte de l'intégrité du système de fermeture des contenants pour prévenir la contamination microbienne.

3.2.P.2.6 Compatibilité (nom, forme galénique)

La compatibilité du Produit Fini Pharmaceutique (PFP) avec le (s) diluant (s) de reconstitution ou les dispositifs de dosage (par exemple, la précipitation du PA en solution, la résorption avec le matériel d'injection), la stabilité doit être abordée pour fournir des informations appropriées et favorables concernant l'étiquetage.

3.2.P.3 Fabrication (nom, forme galénique)

3.2.P.3.1 Fabrication (nom, forme galénique)

Le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, et chaque site ou installation de production proposée impliqués dans la fabrication et les essais doivent être fournis. Inclure, par exemple, les informations relatives à la production, la stérilisation, l'emballage et le contrôle de la qualité.

Pour chaque site où les étapes principales de production sont réalisées, joindre (dans le module 1.2.6) une autorisation de fabrication valide pour la production pharmaceutique. Joindre un certificat original de type OMS de BPF délivré par l'autorité compétente.

3.2.P.3.2 Formule de lot (nom, forme posologique)

Une formule de lot récente qui comprend la liste des composants de la forme galénique à utiliser dans le processus de fabrication, leurs quantités par lot, y compris les surdosages et les référentiels qualité.

3.2.P.3.3 Description du procédé de fabrication et des processus de contrôles (nom, forme galénique)

Un diagramme des opérations doit être présenté, précisant les étapes du processus et en indiquant les points où les matériaux sont pris en compte dans le processus. Les étapes et les étapes critiques au niveau desquels les contrôles du processus, les essais intermédiaires ou les contrôles finaux des produits sont menés doivent être identifiées.

Une description narrative du procédé de fabrication, y compris le conditionnement qui représente la séquence des étapes entreprises et l'échelle de production, doit également être fournie. Les nouveaux procédés ou technologies et les opérations de conditionnement qui affectent directement la qualité du produit doivent être décrits plus en détail. L'équipement doit au moins être identifié selon le type (par exemple, mélange à vide, homogénéisateur en ligne) et capacité de travail, le cas échéant.

Les étapes dans le processus doivent avoir identifié les paramètres de processus appropriés, tels que le temps, la température ou le pH. Les valeurs limites associées peuvent être présentées comme une valeur limite attendue. Les valeurs limites pour les étapes critiques doivent être justifiées dans la section 3.2.P.3.4. Dans certains cas, les conditions environnementales (par exemple, la température documentée expérimentalement et l'humidité relative pour les FPP hygroscopiques) doivent être énoncées.

Les propositions de retraitement des matériaux doivent être justifiées. Toute donnée à l'appui de cette justification doit être référencée ou rangée dans cette section (3.2.P.3.3).
Voir ligne directrice d'ICH : Q6B.

3.2.P.3.4 Contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires (nom, forme posologique)

Étapes critiques : Les essais effectués aux étapes critiques du procédé de fabrication et leurs critères d'acceptation (avec justification, y compris les données expérimentales) doivent être fournis afin de s'assurer que le procédé est contrôlé.

Produits intermédiaires : les informations sur la qualité et le contrôle des produits intermédiaires isolés pendant le processus doivent être fournis.

Voir lignes directrices d'ICH: Q2 (R1), Q6A et Q6B

3.2.P.3.5 Validation et / ou évaluation des processus (nom, forme posologique)

La description, la documentation et les résultats des études de validation et / ou d'évaluation doivent être fournis pour les étapes critiques ou les analyses critiques utilisées dans le procédé de fabrication (par exemple, validation du processus de stérilisation ou traitement ou remplissage aseptique).
Voir ligne directrice d'ICH : Q6B

3.2.P.4 Contrôle des excipients (nom, forme galénique)

3.2.P.4.1 Spécifications (nom, forme posologique)

Les spécifications pour les excipients doivent être fournies.
Voir lignes directrices d'ICH : Q6A et Q6B

3.2.P.4.2 Procédures analytiques (nom, forme posologique)

Les certificats d'analyses doivent être fournis.
Les procédures analytiques utilisées pour tester les excipients doivent être fournis le cas échéant.
Voir ligne directrice d'ICH : ICH Q2 (R1)

3.2.P.4.3 Validation des procédures analytiques (nom, forme posologique)

Des informations de validation analytique, y compris des données expérimentales, pour les procédures analytiques utilisées pour tester les excipients doivent être fournies, le cas échéant.
Voir ligne directrice d'ICH : ICH Q6B et ICH Q2 (R1)

3.2.P.4.4 Justification des spécifications (nom, forme posologique)

La justification des spécifications des excipients proposés doit être fournie, le cas échéant.
Voir lignes directrices d'ICH : Q3C et Q6B

3.2.P.4.5 Excipients d'origine humaine ou animale (nom, forme de dosage)

Pour les excipients d'origine humaine ou animale, des informations doivent être fournies concernant les agents adventices (par exemple, les sources, les spécifications, la description des tests effectués et les données de sécurité virale, les données relatives à l'absence de contamination par les prions TSE/BSE…) (Détails section3.2.A.2).
Voir lignes directrices d'ICH : Q5A, Q5D et Q6B

3.2.P.4.6 Nouveaux excipients (nom, forme galénique)

Pour les excipients utilisés pour la première fois dans un PFP ou par une nouvelle voie d'administration, des détails complets de la fabrication, de la caractérisation et des contrôles, avec des références aux données justificatives de sécurité (non cliniques et / ou cliniques) doivent être fournis selon le format PA et / ou PFP. (Détails 3.2.A.3).

3.2.P.5 Contrôle du produit fini (nom, forme galénique)

3.2.P.5.1 Spécifications (nom, forme posologique)

La (les) spécification (s) du médicament doit/doivent être fournie (s).
Voir lignes directrices d'ICH : Q3B, Q6A et Q6B.

Une liste des caractéristiques générales, des normes spécifiques, des tests et des limites pour les résultats pour le PFP doit être fournie. Deux ensembles de spécifications distinctes peuvent être définis ; au stade de la fabrication (à la libération) et à la fin de la durée de vie. La justification de la spécification proposée doit être fournie.

3.2.P.5.2 Procédures analytiques (nom, forme posologique)

Les procédures analytiques utilisées pour tester le PFP doivent être fournies.
Référence ICH : Q2 (R1) et Q6B.

3.2.P.5.3 Validation des procédures analytiques (nom, forme posologique)

Des informations de validation analytique, y compris des données expérimentales, pour les procédures analytiques utilisées pour tester le PFP, doivent être fournies.
Référence ICH Q2 (R1) et Q6B.

3.2.P.5.4 Analyse des lots

Les résultats d'analyses d'au moins trois lots consécutifs (y compris la date de fabrication, le lieu de fabrication, la taille du lot et l'utilisation des lots testés) doivent être présentés. L'analyse de lots doit inclure les résultats obtenus pour toutes les spécifications à la libération.
Référence Lignes directrices d'ICH : Q3B, Q3C, Q6A et Q6B.

3.2.P.5.5 Caractérisation des impuretés (nom, forme galénique)

Les informations sur la caractérisation des impuretés doivent être fournies, si elles ne sont pas précédemment mentionnées dans la section "3.2.S.3.2 impuretés".
Référence Lignes directrices d'ICH : Q3B, Q5C, Q6A et Q6B.

3.2.P.5.6 Justification de la (les) spécification (s) (nom, forme galénique)

La justification de la (les) spécification (s) de médicament proposée doit/doivent être fournie(s).
Référence Lignes directrices d'ICH : Q3B, Q6A et Q6B

3.2. P.6 Etalons ou substances de référence (nom, forme galénique)

Des informations sur les étalons ou substances de référence utilisés pour tester le PFP doivent être fournies, si elles ne sont pas fournie auparavant dans la section "3.2.S.5 Etalons ou substances de référence ".
Voir lignes directrices d'ICH : Q6A et Q6B

3.2. P.7 Système de fermeture des contenants (nom, forme galénique)

Une description du système de fermeture du contenant doit être fournie, y compris l'identité des matériaux de fabrication du conditionnement primaire et sa spécification. Les spécifications doivent inclure la description et l'identification (les dimensions critiques, avec des dessins, le cas échéant). Les méthodes non décrite dans une pharmacopée (avec validation) doivent être incluses le cas échéant.

Pour les emballages secondaires non fonctionnels (par exemple, ceux qui ne fournissent pas une protection supplémentaire ou qui ne servent pas à délivrer le produit), une brève description doit être fournie. Pour les composantes d'emballage secondaire fonctionnelles, des informations supplémentaires doivent être fournies.

La conformité du système de fermeture du contenant utilisé pour le stockage, le transport (expédition) et l'utilisation du PFP doit être discutée et située dans la section 3.2.P.2.

Voir Série de rapports techniques de l'OMS, n ° 902 - Annexe 9. Les pharmacopées officiellement reconnues doivent être consultées pour obtenir des recommandations sur les informations d'emballage pour les PFP.

3.2. P.8 Stabilité (nom, forme posologique)

Le but du test de stabilité est de fournir des preuves sur la manière dont la qualité d'un PA ou PFP varie avec le temps sous l'influence de divers facteurs environnementaux tels que la température, l'humidité et la lumière. Le programme de stabilité comprend également l'étude des facteurs liés au produit qui influencent sa qualité, par exemple l'interaction de l'PA avec les excipients, les systèmes de fermeture du contenant et les matériaux de conditionnement.

3.2. P.8.1 Résumé et conclusions sur la stabilité (nom, forme posologique)

Les types d'études menées, les protocoles utilisés et les résultats des études doivent être résumés. Le résumé doit inclure, par exemple, des conclusions concernant le stockage et la durée de vie et, le cas échéant, les conditions de stockage et la durée de vie en cours d'utilisation.

Voir lignes directrices d'ICH : Q1A, Q1B, Q3B et Q5C, Q6A et Série de rapports techniques de l'OMS, n ° 953 - Annexe 2

3.2. P.8.2 Protocole de stabilité post- approbation et engagement de stabilité (nom, forme posologique)

Le protocole de stabilité post approbation et l'engagement de stabilité doivent être fournis
Voir ligne directrice : ICH Q1A et Q5C.

3.2. P.8.3 Données sur la stabilité (nom, forme galénique)

Les résultats des études de stabilité doivent être présentés dans un format approprié (par exemple, en tableau, graphique et narratif). Des informations sur les procédures analytiques utilisées pour générer les données et la validation de ces procédures doivent être incluses.
L'information sur la caractérisation des impuretés se trouve dans la section 3.2.P.5.5.
Voir lignes directrices d'ICH : Q1A, Q1B, Q2 (R1) et Q5C

3.2. A Annexes (nom, forme posologique)

3.2. R Informations régionales (nom, forme posologique)

3.3 Références bibliographiques (nom, forme posologique)

Les principales références des documents doivent être fournies, le cas échéant.

Module 5: Dossier clinique

Pour les produits pharmaceutiques multi-sources (génériques), seuls les *Modules 5.3.1 sur les études biopharmaceutiques* sont nécessaires. Cependant, toutes les parties du module sont incluses pour être complètes afin d'indiquer le format approprié et l'emplacement des données cliniques.

ICH E3 fournit des directives sur l'organisation des rapports d'études cliniques, d'autres données cliniques et des références dans un Document technique commun (CTD).

Le module 5 fournit l'organisation recommandée pour l'emplacement des rapports d'études cliniques et des informations connexes pour simplifier la préparation et l'examen des dossiers et pour assurer l'exhaustivité. L'emplacement d'un rapport doit être déterminé par l'objectif principal de l'étude. Chaque rapport d'étude doit apparaître dans une seule section. Dans le cas où il y a plusieurs objectifs, l'étude doit être référencée dans les différentes sections. Une explication telle que «non applicable» ou «aucune étude effectuée» ne doit être fournie que lorsqu'aucun rapport ou information n'est disponible pour une section ou une sous-section.

Voir ICH M4E (R2) pour plus de détails sur l'organisation du module 5 et pour des références ICH supplémentaires sur la conception de l'étude et le contenu des données.

5.1 Table des matières (Module 5)

Une table des matières relative aux rapports d'étude doit être fournie.

5.2 tableau des études cliniques

5.3 Rapports d'étude clinique

5.3.1 Rapports d'études bio-pharmaceutiques

Les études sur la biodisponibilité (BD) évaluent le taux et l'étendue de la libération de la substance active à partir du médicament. Les études comparatives de BD et de Bioéquivalence (BE) peuvent se baser sur les paramètres pharmacocinétique (PC), pharmacodynamie (PD), cliniques ou de dissolution in vitro et peuvent être conduites soit en dose unique soit en doses multiples. Lorsque le but principal d'une étude est d'évaluer la PC d'un médicament, mais comprend également des informations sur les BD, le rapport de l'étude doit être soumis à la section 5.3.1 et référencé dans les sections 5.3.1.1 et / ou 5.3.1.2.

Voir ligne directrice de l'OMS QAS/04.109 Rev1

5.3.1.1 Rapports d'étude sur la biodisponibilité (BD)

Les études de BD dans cette section doivent inclure :

- les études comparant la libération et la disponibilité systémique d'une substance active d'une forme galénique orale solide et la disponibilité systémique de la substance active administrée par voie intraveineuse ou sous forme galénique liquide orale ;
- les études de proportionnalité de la forme *galénique* et
- les études sur l'effet des aliments.

5.3.1.2 Rapports d'étude de biodisponibilité comparative (BD) et de bioéquivalence (BE)

Les études dans cette section comparent le taux et l'étendue de la libération de la substance active à partir de médicaments similaires (par exemple, comprimé à comprimé, comprimé à gélule). Les études comparatives BD ou BE peuvent inclure des comparaisons entre :

- le médicament de référence utilisé dans les études cliniques soutenant l'efficacité et le médicament à mettre sur le marché,
- le médicament de référence utilisé dans les études cliniques d'efficacité et le médicament utilisé dans les lots de stabilité,

- les médicaments similaires de différents fabricants.

5.3.1.3 Rapports d'étude de corrélation in vitro-in vivo

Des études de dissolution in vitro qui fournissent des informations de BD, y compris des études utilisées pour rechercher des données in vitro avec des corrélations in vivo, doivent être placées dans cette section. Les rapports de tests de dissolution in vitro utilisés pour le contrôle de la qualité des lots et / ou la libération des lots doivent être placés dans la section Qualité (module 3) du CTD.

5.3.1.4 Rapports de méthodes bio-analytiques et analytiques concernant les études humaines

Des méthodes bio-analytiques et / ou analytiques pour des études biopharmaceutiques ou des études de dissolution in vitro doivent normalement être fournies dans des rapports d'étude individuels. Lorsqu'une méthode est utilisée dans plusieurs études, la méthode et sa validation doivent être incluses une fois dans la section 5.3.1.4 et la référence doit être fournie dans les rapports d'étude individuels appropriés.

5.3.2 Rapports d'études relatives à la pharmacocinétique à l'aide de matériel biologique humain

5.3.2.1 Rapports d'étude sur la liaison aux protéines plasmatiques
5.3.2.2 Rapports d'études sur le métabolisme hépatique et les interactions de médicamenteuses
5.3.2.3 Rapports d'études utilisant d'autres matériels biologiques humains

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

5.3.3.1 Rapports d'étude sur le PC des sujets sains et de tolérance initiale
5.3.3.2 Rapports d'études sur le PC et tolérance initiale du patient
5.3.3.3 Rapports d'étude du facteur intrinsèque PC
5.3.3.4 Rapports d'étude sur les facteurs extrinsèques PC
5.3.3.5 Rapports d'étude de PC de la population

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

5.3.4.1 Rapports d'étude PD et PC / PD sur le sujet sain
5.3.4.2 Rapports d'étude de PD et PC / PD sur le sujet malade

5.3.5 Rapports des études sur l'efficacité et l'innocuité

5.3.5.1 Rapports d'études cliniques contrôlées pertinentes relatives à l'indication revendiquée
5.3.5.2 Rapports d'études cliniques non contrôlée Références
5.3.5.3 Rapports d'analyses de données provenant de plus d'une étude, y compris des analyses intégrées formelles, des méta-analyses et des analyses transitoires.
5.3.5.4 Autres rapports d'études cliniques

5.3.6 Rapports sur les expériences après la mise sur le marché

Pour les produits actuellement commercialisés, les rapports qui résument l'expérience après commercialisation (y compris toutes les observations sécuritaires importantes) doivent être inclus.

5.3.7 Formulaires des rapports de cas et listes de données individuelles des patients (lorsqu'ils sont soumis)

Les formulaires de rapport de cas et les listes individuelles de données sur les patients qui sont décrits en annexes dans les lignes directrices du rapport d'étude clinique d'ICH ou de l'OMS doivent être placés dans cette section lorsqu'elles sont soumises dans le même ordre que les rapports d'études cliniques et indexées par étude.

5.4 Références bibliographiques

Les copies des documents référencés, y compris des articles importants publiés, procès-verbaux de réunions officiels, ou autres directives ou conseils réglementaires doivent être fournies ici. Il comprend des copies de toutes les références citées dans l'aperçu clinique et des copies des références importantes citées dans le Résumé clinique ou dans les rapports techniques individuels qui ont été fournis dans le Module 5. Une seule copie de chaque référence doit être fournie. Des copies des références qui ne sont pas incluses ici doivent être immédiatement disponibles sur demande.

RÉFÉRENCES :

Références de Documents techniques communs de l'ICH (http://www.ich.org)

1. ICH M4 - Organisation du Document technique commun pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain (2016) ; 2. ICH M4E (R2) - Document technique commun pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain: efficacité (2016) ; 3. ICH M4Q (R1) - Document technique commun pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain: qualité (2002) ; 4. ICH M4S (R2) - Document technique commun pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain: sécurité (2002).

Lignes directrices d'ICH sur la qualité

1. ICH Q1A (R2) - Essais de stabilité des substances et produits pharmaceutiques neufs (2003) ;
2. Essais de stabilité de l'ICH Q1B: tests de photo-stabilité des substances et produits pharmaceutiques neufs (1996) ;
3. ICH Q1D - Concepts de parenthésage (*bracketing)* et d'inscription (*matriculation)* pour les essais de stabilité de substances et produits pharmaceutiques neufs (2002) ;
4. ICH Q1E - Évaluation pour les données de stabilité (2003) ;
5. ICH Q2 (R1) - Validation des procédures analytiques: texte et méthodologie (2005) [combine les lignes directrices Q2A et Q2B précédentes] ;
6. ICH Q3A (R2) - Impuretés dans les substances nouvelles (2006) ;
7. ICH Q3B (R2) - Impuretés dans les nouveaux médicaments (2206) ;
8. ICH Q3C (R6) - Impuretés: Ligne directrice pour les solvants résiduels Q3C (2016) 9. ICH Q5A, Q5B, Q5C, Q5D Qualité des produits biologiques [pas nécessaire pour les produits pharmaceutiques multi-source (génériques)] ;
10. ICH Q6A - Spécifications: Procédures d'essai et Critères d'acceptation pour les substances nouvelles et les nouveaux produits pharmaceutiques: Substances chimiques (1999) ;
11. Spécifications ICH Q6B: Procédures d'essai et critères d'acceptation pour les produits biotechnologiques / biologiques (1999) [pas nécessaire pour les produits pharmaceutiques multi-sources (génériques)*] ;*

Lignes directrices de l'Organisation mondiale de la santé

8. Lignes directrices sur l'emballage des produits pharmaceutiques publié dans *Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications pour les préparations pharmaceutiques*. Quarante-troisième rapport. Genève, Organisation mondiale de la santé, 2002 (Série de rapports techniques de l'OMS, n ° 902), Annexe 9 ;

9. Essais de stabilité des ingrédients pharmaceutiques actifs et des produits pharmaceutiques finis publié dans *Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications pour les préparations pharmaceutiques*. Quarante-troisième rapport. Genève, Organisation mondiale de la santé, 2009 (Série de rapports techniques de l'OMS n ° 953), Annexe 2. [Ensemble avec le tableau de mise à jour 2015 sur les *Conditions de stabilité pour les États membres de l'OMS par région] ;*

10. Ligne directrice sur la soumission de documents pour un produit pharmaceutique fini (produit générique) multi-source (FPP): partie de la qualité, publié dans le *Comité d'experts de l'OMS sur les Spécifications pour les préparations pharmaceutiques*. Quarante-

troisième rapport. Genève, Organisation mondiale de la santé, 2012 (Série de rapports techniques de l'OMS, n ° 970), Annexe 4 ;

11. Produits pharmaceutiques multi-sources (génériques): lignes directrices sur les exigences d'enregistrement pour établir l'interchangeabilité, au sein du *Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications pour les préparations pharmaceutiques*: quarante-neuvième rapport. . Organisation mondiale de la santé, 2015 (Série de rapports techniques de l'OMS, n ° 992), annexe 7 ;

12. Conseils sur la sélection des produits pharmaceutiques comparateurs pour l'évaluation de l'équivalence des produits multi-sources (génériques) interchangeables dans *Comité d'experts de l'OMS sur les Spécifications pour les Préparations Pharmaceutiques* : Quarante-neuvième rapport. Organisation mondiale de la santé (Série de rapports techniques de l'OMS, n ° 992), Annexe 8- 2015 ;

13. Ligne directrice pour les organisations effectuant des études de bioéquivalence in vivo (révision), publié dans *le Comité d'experts de l'OMS sur les Spécifications pour les Préparations Pharmaceutiques* : cinquantième rapport ;
14. Série de rapports techniques de l'OMS, n° 996, annexe 9, 2016 ;

Modèles Organisation mondiale de la santé *[https://extranet.who.int/prequal/content/who-medicines-prequalification-guidance]*

Modèles de qualité

1. Résumé global de la qualité - dossier produit (QOS-PD) (2016)

2. Résumé de l'information de qualité (QIS) (2016)

3. Résumé de l'information de qualité (QIS) du produit pharmaceutique fini (PFP) approuvé par la référence SRA (QIS-SRA) (2013)

Modèle de bioéquivalence

2. Présentation du formulaire d'information sur les pistes de bioéquivalence (BTIF) (2017)

Modèles d'étiquetage

4. Notice d'informations à l'intention du Patient - Modèle

   Modèle annoté de Notice des informations à l'intention du Patient (2016)

   Directives de la section pour la partie 3 Notice des informations à l'intention du Patient pour WHOPAR 2016

5. Modèle Résumé des caractéristiques du produit (RCP) (2016)

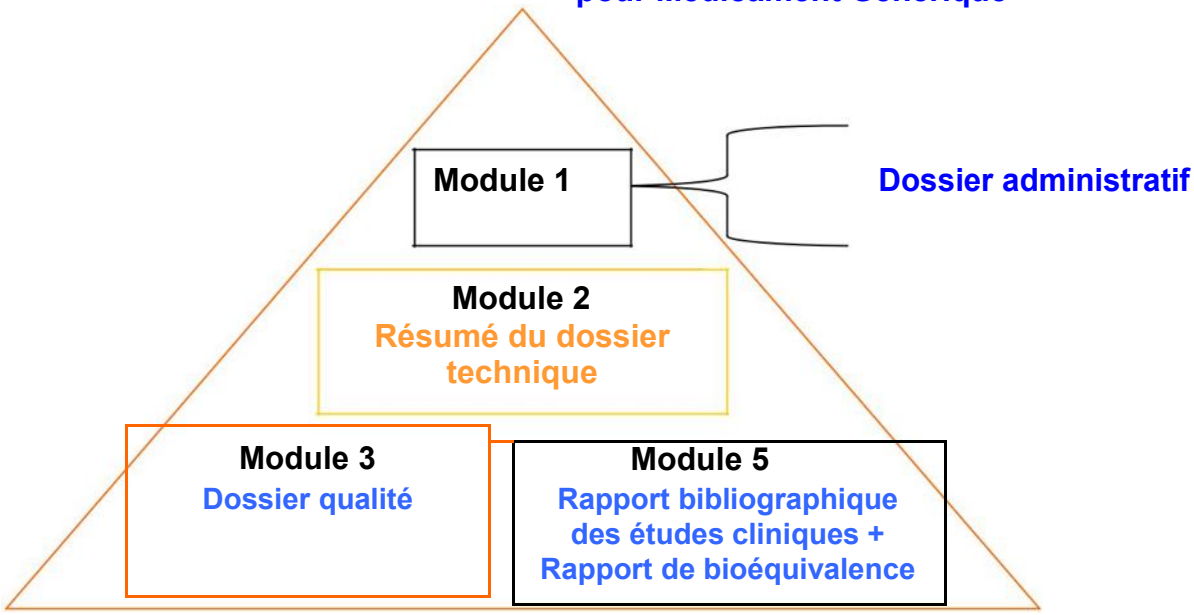
   Modèle annoté de Résumé des caractéristiques du produit (RCP) (2016)

   Directives de la section pour la partie 4 Résumé des Caractéristiques du produit (RCP) pour WHOPAR 2016

6. Modèle annoté d'étiquetage (2016)

Directives de section pour l'étiquetage de la partie 5 pour un WHOPAR 2016

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



ANNEXE N° 1.3. CONTENU DU DOSSIER TECHNIQUE POUR L'ENREGISTREMENT D'UN VACCIN

Le contenu du dossier de demande d'enregistrement d'un vaccin se compose des éléments ci-après. **Il doit tenir compte de la nouvelle organisation du format CTD harmonisé au niveau de l'espace CEDEAO pour une spécialité pharmaceutique tout en gardant la spécificité du contenu du dossier d'un vaccin conformément aux référentiels ICH et OMS**

A titre indicatif les informations ci-dessous doivent y figurer

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 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 qui peut être 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 intermédiaire s, 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 polyosidiques.

- 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 tabilités.
Contrôles de l'intégrité du produit, de quantification du principe actif (vaccins polyosidiques).

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 dont 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 fabriquant 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 .1Description 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.

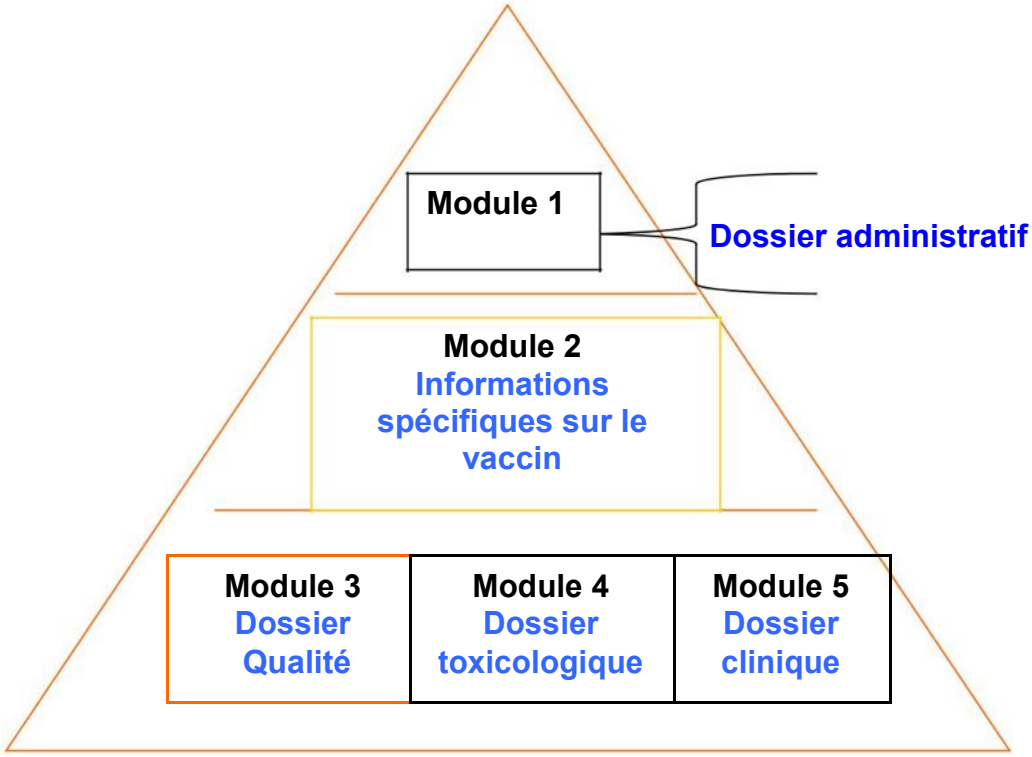
Le contenu des rapports d'études cliniques portera sur :

- 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



ANNEXE N°2 : CONTENU DU DOSSIER TECHNIQUE POUR UNE VARIATION DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE D'UN PRODUIT PHARMACEUTIQUE A USAGE HUMAIN

INTRODUCTION

On distingue deux types de variation :

- Les variations mineures
- Les variations majeures

Les variations ne nécessitent pas le dépôt d'un dossier complet de demande d'homologation. Les demandes de modification d'un produit enregistré doivent être effectuées selon les exigences générales suivantes :

i. Formulaire dûment rempli de demande de modification d'enregistrement
ii. Échantillons du produit reflétant la modification selon le besoin (voir ci-dessous)
iii. Un fichier maître du site du fabricant (si la modification est ou comprend une modification du nom, du site et / ou de l'adresse du fabricant).
iv. Autres documents pour justifier ou justifier la modification.

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

1. Contenu du dossier technique des variations mineures

La variation mineure ne doit affecter ni la qualité, ni l'efficacité, ni la sécurité, ni l'innocuité, ni les propriétés du médicament concerné.
Le tableau ci-dessous répertorie quelques de variations mineurs

Type de variations	**N°**	**Nature de la variation**	**Dossiers ou pièces exigé(e)s**
Variations mineures	**1**	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 sans changement de site de fabrication	1. lettre de demande 2. échantillon et/ou maquette 3. récépissé de paiement
	2	Changement du nom et/ou de l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou Transfert d'AMM	1. lettre de demande 2. échantillon et/ou maquette 3. récépissé de paiement
	3	Changement du nom du médicament	1. lettre de demande 2. échantillon et/ou maquette 3. récépissé de paiement
	4	Changement de la dénomination commune internationale de la substance active	1. lettre de demande 2. échantillon et/ou maquette 3. récépissé de paiement
	5	Changement du nom et/ou de l'adresse du fabricant du produit fini sans changement de site de fabrication	1. lettre de demande 2. échantillon et/ou maquette 3. récépissé de paiement
	6	Changement du code ATC	1. lettre de demande 2. échantillon et/ou maquette 3. récépissé de paiement

Type de variations	N°	Nature de la variation	Dossiers ou pièces exigé(e)s
	7	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)	1. lettre de demande 2. échantillon et/ou maquette 3. récépissé de paiement
	8	Diminution du prix	lettre de demande
	9	Changement de la raison sociale	1. lettre de demande 2. échantillon et/ou maquette 3. récépissé de paiement
	10	Changement du conditionnement secondaire ou du packaging	1. lettre de demande 2. échantillon et/ou maquette 3. récépissé de paiement
	11	Ajout d'un matériel d'utilisation	1. lettre de demande 2. échantillon et/ou maquette 3. récépissé de paiement
	12	Les modifications du format (présentation générale/ reformulation) du RCP et de la notice.	1. lettre de demande 2. maquette 3. récépissé de paiement 4. tableau comparatif de l'ancienne et de la nouvelle version

L'autorité de réglementation se réserve le droit de classer et de demander des informations complémentaires pour toutes les autres variations qui ne sont pas prise en compte dans cette classification.

2. Contenu du dossier technique des variations majeures

Les variations majeures sont celles qui affectent la qualité, l'efficacité, la sécurité, l'innocuité, les propriétés du médicament concerné.
Le tableau ci-dessous répertorie quelques de variations majeures

Type de variations	N°	Nature de la variation	Dossiers ou pièces exigé(e)s
Variations majeures	**13**	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	1. lettre de demande 2.échantillons 3. récépissé de paiement 4. module 1 5. dossiers présentant la variation et les pièces justificatives de la variation

Type de variations	N°	Nature de la variation	Dossiers ou pièces exigé(e)s
	14	Changement des modalités de libération des lots et/ou des essais de contrôle de qualité du produit fini	1. lettre de demande 2.échantillons 3. récépissé de paiement 4. module 1 5. dossiers présentant la variation et les pièces justificatives de la variation
	15	Changement du procédé de fabrication de la substance active sans changement des propriétés de la substance active	1. lettre de demande 2.échantillons 3. récépissé de paiement 4. module 1 5. dossiers présentant la variation et les pièces justificatives de la variation
	16	Changement de la taille du lot de la substance active ou de la substance intermédiaire	1. lettre de demande 2.échantillons 3. récépissé de paiement 4. module 1 5. dossiers présentant la variation et les pièces justificatives de la variation
	17	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	1. lettre de demande2.échantillons3. récépissé de paiement4. module 15. dossiers présentant la variation et les pièces justificatives de la variation
	18	Changement 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	1. lettre de demande 2.échantillons 3. récépissé de paiement 4. module 1 5. dossiers présentant la variation et les pièces justificatives de la variation
	19	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	1. lettre de demande 2.échantillons 3. récépissé de paiement 4. module 1 5. dossiers présentant la variation et les pièces justificatives de la variation

Type de variations	N°	Nature de la variation	Dossiers ou pièces exigé(e)s
	20	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	1. lettre de demande 2.échantillons 3. récépissé de paiement 4. module 1 5. dossiers présentant la variation et les pièces justificatives de la variation
	21	Changement de la période de contrôle de la substance active, des conditions de stockage de la substance active	1. lettre de demande 2.échantillons 3. récépissé de paiement 4. module 1 5. dossiers présentant la variation et les pièces justificatives de la variation
	22	Remplacement d'un excipient par un excipient comparable	1. lettre de demande 2.échantillons 3. récépissé de paiement 4. module 1 5. dossiers présentant la variation et les pièces justificatives de la variation
	23	Resserrement des limites des spécifications, ajout d'un nouveau paramètre d'essai de spécification d'un excipient	1. lettre de demande 2.échantillons 3. récépissé de paiement 4. module 1 5. dossiers présentant la variation et les pièces justificatives de la variation
	24	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	1. lettre de demande 2.échantillons 3. récépissé de paiement 4. module 1 5. dossiers présentant la variation et les pièces justificatives de la variation
	25	Présentation d'un certificat de conformité à la nouvelle pharmacopée ou à une pharmacopée actualisée pour un excipient	1. lettre de demande 2.échantillons 3. récépissé de paiement 4. module 1 5. dossiers présentant la variation et les pièces justificatives de la variation
	26	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	1. lettre de demande 2.échantillons 3. récépissé de paiement 4. module 1 5. dossiers présentant la variation et les pièces justificatives de la variation

Type de variations	N°	Nature de la variation	Dossiers ou pièces exigé(e)s
	27	Changement de la synthèse ou de l'extraction d'un excipient ne figurant pas dans la pharmacopée et décrit dans le dossier	1. lettre de demande 2.échantillons 3. récépissé de paiement 4. module 1 5. dossiers présentant la variation et les pièces justificatives de la variation
	28	Changement des méthodes d'essai ou des caractéristiques en vue de se conformer à la pharmacopée	1. lettre de demande2.échantillons3. récépissé de paiement4. module 15. dossiers présentant la variation et les pièces justificatives de la variation
	29	Resserrement des limites des spécifications, ajout d'un nouveau paramètre d'essai du conditionnement primaire du produit fini	1. lettre de demande 2.échantillons 3. récépissé de paiement 4. module 1 5. dossiers présentant la variation et les pièces justificatives de la variation
	30	Changement 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	1. lettre de demande 2.échantillons 3. récépissé de paiement 4. module 1 5. dossiers présentant la variation et les pièces justificatives de la variation
	31	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)	1. lettre de demande 2.échantillons 3. récépissé de paiement 4. module 1 5. dossiers présentant la variation et les pièces justificatives de la variation
	32	Changement de la composition qualitative et/ou quantitative du matériau de conditionnement primaire ;	1. lettre de demande 2.échantillons 3. récépissé de paiement 4. module 1 5. dossiers présentant la variation et les pièces justificatives de la variation
	33	Changement des contrôles en cours de fabrication ou des limites appliquées durant la fabrication du produit	1. lettre de demande 2.échantillons 3. récépissé de paiement 4. module 1 5. dossiers présentant la variation et les pièces justificatives de la variation

Type de variations	N°	Nature de la variation	Dossiers ou pièces exigé(e)s
	34	Changement de la taille du lot de produit fini	1. lettre de demande 2.échantillons 3. récépissé de paiement 4. module 1 5. dossiers présentant la variation et les pièces justificatives de la variation
	35	Des modifications relatives au principe actif	1. lettre de demande 2.échantillons 3. récépissé de paiement 4. module 1 5. dossiers présentant la variation et les pièces justificatives de la variation
	36	Des changements dans le procédé de fabricant du principe actif (changement de la voie de synthèse, changement d'un produit intermédiaire de synthèse) ;	1. lettre de demande 2.échantillons 3. récépissé de paiement 4. module 1 5. dossiers présentant la variation et les pièces justificatives de la variation
	37	Des changements dans la composition du produit fini	1. lettre de demande 2.échantillons 3. récépissé de paiement 4. module 1 5. dossiers présentant la variation et les pièces justificatives de la variation
	38	Des changements de conditionnement primaire ;	1. lettre de demande 2. échantillons 3. récépissé de paiement 4. module 1 5. dossiers présentant la variation et les pièces justificatives de la variation
	39	Augmentation du prix	1. lettre de demande2.échantillons3. récépissé de paiement4. module 15. dossiers présentant la variation et les pièces justificatives de la variation
	40	Ajout d'une nouvelle indication ;	1. lettre de demande 2.échantillons 3. récépissé de paiement 4. module 1 5. dossiers présentant la variation et les pièces justificatives de la variation

Type de variations	N°	Nature de la variation	Dossiers ou pièces exigé(e)s
	41	Changement de la durée de conservation ;	1. lettre de demande 2.échantillons 3. récépissé de paiement 4. module 1 5. dossiers présentant la variation et les pièces justificatives de la variation
	42	Les modifications significatives du RCP et de la notice en particulier de nouveaux résultats au niveau clinique, pré clinique, de qualité ou de pharmacovigilance (modification sur les indications, posologies, contre-indications)	1. lettre de demande 2. maquette 3. récépissé de paiement 4. module 1 5. dossiers présentant la variation et les pièces justificatives de la variation 6. tableau comparatif de la nouvelle et de l'ancienne version

L'autorité de réglementation se réserve le droit de classer et de demander des informations pour toutes les autres variations qui ne sont pas prises en compte dans cette classification.

Plusieurs variations peuvent être regroupées sur une même demande que dans les conditions ci-après :

1. L'une des modifications est une modification majeure ; l'ensemble des autres modifications sont des modifications qui découlent de cette dernière ;
2. L'une des modifications est une modification mineure ; l'ensemble des autres modifications sont des modifications mineures qui découlent de cette dernière.
3. L'ensemble des modifications concernent exclusivement des changements de nature administrative apportés au résumé des caractéristiques du produit, à l'étiquetage ou à la notice.
4. L'ensemble des modifications sont des changements apportés au dossier confidentiel de la substance active, au dossier spécifique de l'antigène de vaccin ou au dossier spécifique du plasma.
5. L'ensemble des modifications concernent le processus de fabrication et la qualité du médicament ou de sa substance active.
6. L'ensemble des modifications sont des changements concernant l'évaluation d'un rapport périodique actualisé relatif à la sécurité et le système de pharmacovigilance ;
7. L'ensemble des modifications découlent d'une restriction urgente pour raisons de sécurité.

Dans le cas d'un regroupement, la redevance due est exigée pour chaque variation.

ANNEXE N°3 : CONTENU DU DOSSIER TECHNIQUE POUR LE RENOUVELLEMENT D'UNE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE D'UN PRODUIT PHARMACEUTIQUE A USAGE HUMAIN

Les demandes de renouvellement de l'enregistrement doivent être effectuées au moins 120 jours mois avant l'expiration de l'enregistrement existant
Le dossier à fournir dans le cadre d'une demande de renouvellement est constitué des modules 1 et 2 en tout point identique au dossier fourni lors de la demande initiale pour les spécialités pharmaceutiques, les médicaments multi-sources et les vaccins. A ces modules il faudra ajouter :

- Le dossier de fabrication de lot d'un lot réel fabriqué dans un délai de six mois avant la soumission de la demande.
- Les rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)
- La preuve d'interchangeabilité pour les sources multiples (génériques
- Toute autre exigence que l'ANRP peut déterminé au cours de son évaluation du dossier
- Les échantillons modèle-vente provenant d'un lot produit avec des certificats d'analyse de lots selon le nombre échantillons défini l'ANRP.
- Un site master file de l'usine dans laquelle le produit a été fabriqué

Le renouvellement n'est pas systématique.
Le contenu du nouveau dossier déposé diffère du dossier initial si le titulaire de l'AMM a effectué des variations. Le dossier comprendra alors aussi les informations supplémentaires collectées tout au long de la durée de l'AMM, notamment :

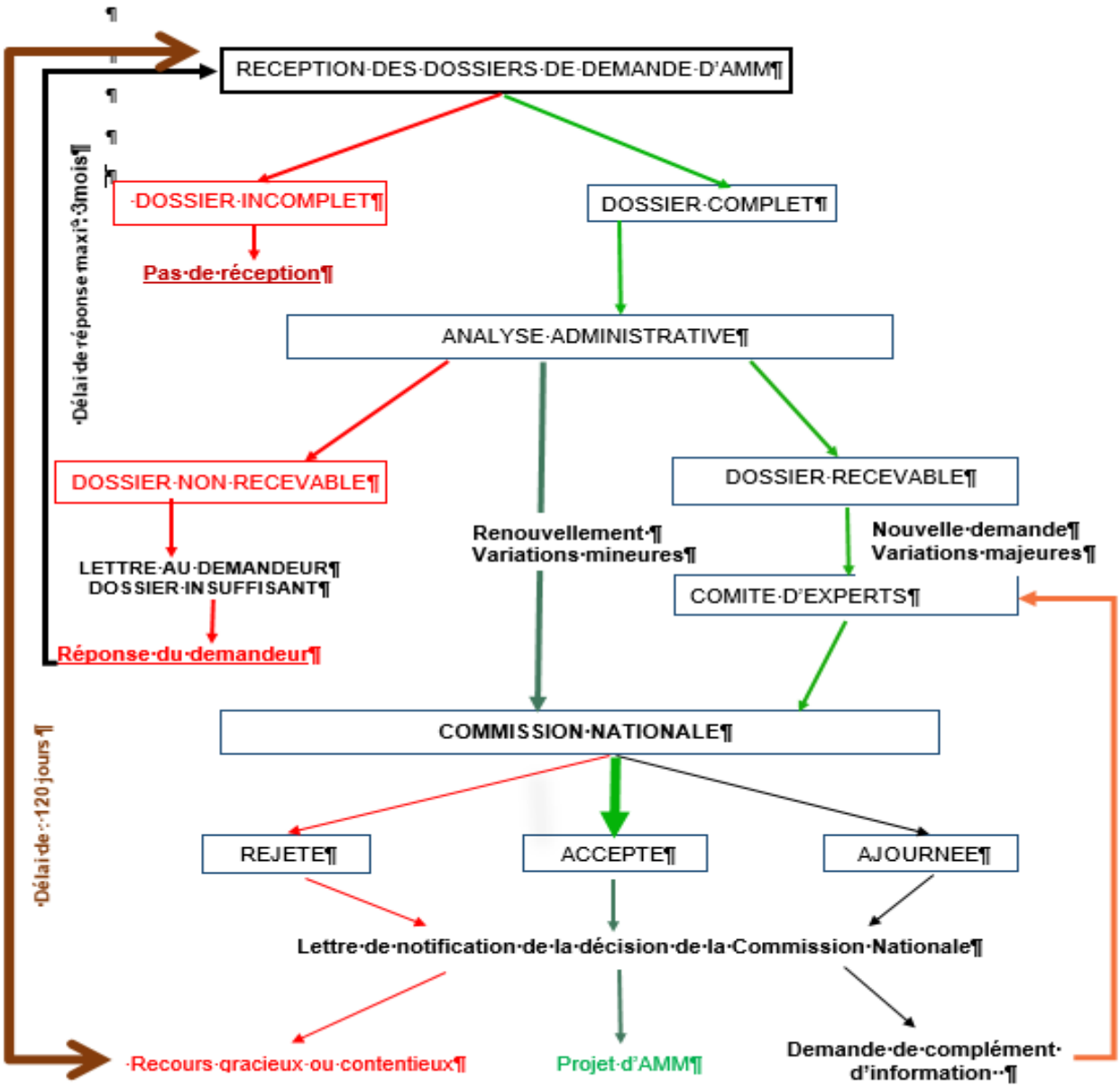
- ✓ La liste chronologique de toutes les modifications autorisées de tout type et tous les amendements faits à l'information sur le produit depuis la première autorisation de mise sur le marché (AMM) ou la dernière révision périodique ;
- ✓ Les dates d'approbation et les références des documents de chaque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

L'ANRP se réserve le droit, en cas de besoin, de solliciter du fabricant un dossier complet identique au dossier initiale

ANNEXE N 4 : PROCEDURE D'OCTROI D'UNE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DANS LES ETATS MEMBRES DE L'UEMOA

1. 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.



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 ETAPES

2.1. La réception du dossier de demande d'homologation

Lors du processus de réception l'autorité vérifie la complétude du dossier de demande d'homologation. Cette vérification se fera sur la base des critères suivants :

- Dossier conforme au format CTD
- Composition du dossier conforme au type de produit et à la nature de la demande
- Echantillon modèle vente et le certificat d'analyse du lot déposé
- Récépissé de payement

A cet effet les dossiers incomplets ne sont pas réceptionnés.
Pour toute demande d'homologation, une attestation de dépôt de dossier est délivrée par l'ANRP lors de la réception de dossier.

2.2. Analyse et évaluation administrative du dossier de demande d'homologation

Il s'agit d'évaluer la recevabilité du dossier à partir des critères de recevabilité définis. Cette évaluation se fera sur la base d'une guide (confère documents harmonisés).
Les dossiers non recevables seront notifiés au demandeur avec un délai (trois mois) pour les compléter. Les dossiers complets sont envoyés au comité d'experts pour l'évaluation technique puis inscrits à l'ordre du jour de la commission nationale d'homologation pour avis définitif.

2.3. Analyse et évaluation technique du dossier

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

A cette étape, les dossiers seront évalués par les membres du comité d'experts sur la base d'un guide d'évaluation technique (confère documents harmonisés).

2.4. Commission Nationale du Médicament

Les rapports administratif et technique sont soumis à l'appréciation de la Commission Nationale du Médicament qui émet un avis. Ces avis sont de plusieurs ordres :

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

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

2.5. Délai de traitement d'une demande d'autorisation de mise sur le marché

La durée de traitement d'une nouvelle AMM est au moins de 120 jours. Cette durée ne peut cependant pas excédée 360 jours.
Toutefois, lorsqu'une information est sollicitée à la suite de l'évaluation administrative ou par les comités d'évaluations du dossier, ce délai de traitement est arrêté et une fenêtre sera observée durant cette période. 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	120 jours	120 jours

2.6. 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*

.....

3. Le nombre d'échantillons

Le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché devra fournir des échantillons du produit fini qui fait l'objet de la demande pour permettre une inspection visuelle de la forme pharmaceutique ainsi que pour les analyses que l'ANRP jugera nécessaire. La date de péremption de ces échantillons doit être supérieure ou égale à 18 mois.

Le Nombre d'échantillons à exiger est fonction du type de conditionnement.

A titre indicatif, le tableau ci-dessous présente le nombre d'échantillons à exiger en fonction du type de produit.

TYPE DE PRODUIT	Nombre d'échantillons Conditionnement unitaire (n<50)	Nombre d'échantillons conditionnements hospitaliers (n>50)
SPECIALITE	**50**	**10**
GENERIQUE	**50**	**10**
VACCIN	**30**	**5**

En cas de renouvellement le nombre d'échantillons est la moitié du nombre d'échantillons exigé pour l'AMM initiale.

L'ANRP prend une note d'information à cet effet et le nombre d'échantillons demandé par l'ANRP doit être justifié par la nature de l'expertise qui sera apportée lors de l'examen du dossier. L'ANRP, à titre exceptionnel, peut accorder une dérogation sur le nombre d'échantillons à déposer à un demandeur d'AMM suite à une demande dument motivé et pour des produits spécifiques (ex : substance sous contrôle, anticancéreux….)

Des échantillons de substances de références accompagnés du bulletin d'analyse du lot correspondant peuvent aussi être exigés par l'ANRP.

ANNEXE N°5 : MODELE TYPE D'UNE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Confère le modèle harmonisé

© 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 réprimée 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