

REPUBLIQUE DU CAMEROUN

Paix - Travail - Patrie

**MINISTERE DE LA SANTE
PUBLIQUE**

SECRETARIAT GENERAL

**Direction de la Pharmacie, du
Médicament et des Laboratoires**



REPUBLIC OF CAMEROON

Peace – Work - Fatherland

**MINISTRY OF PUBLIC
HEALTH**

SECRETARIAT GENERAL

**Department of Pharmacy, Drugs
and Laboratories**

GUIDE D’HOMOLOGATION DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES



TABLE DES MATIÈRES

PREFACE	4
REMERCIEMENTS	5
ABBREVIATIONS ET SIGLES	6
CONTEXTE	7
DÉFINITIONS	8
PARTIE I : COMPOSITION DU DOSSIER.....	11
A. MÉDICAMENT	11
A) OCTROI.....	11
1. <i>Module 1 : pièces administratives.....</i>	12
2. <i>Module 2 : Résumé global de la qualité.....</i>	14
3. <i>Module 3 : Qualité</i>	17
4. <i>Module 4 :Études non cliniques.....</i>	30
5. <i>Modules 5 : Études cliniques</i>	31
B) RENOUELEMENT.....	32
B. LES DISPOSITIFS MÉDICAUX (AUTRES QUE DMDIV).....	32
A) OCTROI.....	32
1. <i>Pièces administratives.....</i>	32
2. <i>Contexte de soumission.....</i>	34
3. <i>Évidence (preuve) non-clinique</i>	35
4. <i>Études non cliniques</i>	35
5. <i>Évidence (Preuve) Clinique</i>	35
6. <i>Étiquetage et matériel de promotion.....</i>	36
7. <i>Système de gestion de la qualité.....</i>	37
B) RENOUELEMENT.....	37
C. DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC IN VITRO (DMDIV)	37
A) OCTROI.....	37
1. <i>Pièces administratives.....</i>	37
2. <i>Contexte de soumission.....</i>	38
3. <i>Performance analytique.....</i>	39
4. <i>Preuves cliniques</i>	39
5. <i>Étiquetage et matériel de promotion.....</i>	39
6. <i>Système de gestion de la qualité.....</i>	39
B) RENOUELEMENT.....	39
PARTIE II : PROCESSUS D’HOMOLOGATION.....	40
A. RÉCEPTION DES DOSSIERS.....	40
A) LIEU DE RÉCEPTION DES DOSSIERS.....	40
B) CONDITION DE RÉCEPTION DES DOSSIERS	40
B. ÉVALUATION DES DOSSIERS SOUMIS	40
C. EXAMEN DES RAPPORTS D’EVALUATION	40
D. ÉTUDE DES CONCLUSIONS.....	40
E. IMPLICATION DES INSTANCES PARTENAIRES	41
G. DECISION DU MINISTRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE	41
H. RECOURS.....	41
I. RETRAIT	41
J. PRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA PROCEDURE DE TRAITEMENT DES DOSSIERS DE DEMANDE D’AMM	41

REFERENCES	45
ANNEXES.....	45
ANNEXE 1 : STRUCTURATION DU FORMAT CTD POUR LES MÉDICAMENTS.....	45
ANNEXE 2 : STRUCTURATION DU TOC POUR LES DM AUTRES QUE DMDIV	52
ANNEXE 3 : STRUCTURATION DU TOC POUR LES DMDIV	56
ANNEXE 4 : PRINCIPES ESSENTIELS S'APPLIQUANT AUX DM ET DMDIV	60
ANNEXE 5 : PRINCIPES ESSENTIELS APPLICABLES AUX DM AUTRES QUE DMDIV.....	72
ANNEXE 6 : PRINCIPES ESSENTIELS PROPRES AUX DMDIV.....	73
ANNEXE 7 : FORMULAIRE DE DEMANDE D'AMM	75
ANNEXE 8 : DESCRIPTION DE CERTAINES PIÈCES ADMINISTRATIVES	76
ANNEXE 9 : ETIQUETAGE ET NOTICE DES DISPOSITIFS MEDICAUX.....	82

PREFACE

Le gouvernement de la république du Cameroun à travers la Stratégie Nationale de Développement 2020-2030 (SND30), accorde une place importante à la Santé de ses populations en priorisant dans ses objectifs la mise en place de la Couverture Santé Universelle (CSU) et le développement au plan local de l'industrie pharmaceutique. Pris sous ce prisme, le Ministère de la Santé Publique poursuit à travers son Agenda de Transformation du Système de Santé, sa quête d'amélioration des conditions de soins et des plateaux techniques, avec in fine, la mise sur pied d'une Agence du Médicament au Cameroun.

Le fonctionnement optimal de toute agence du médicament nécessite une organisation, des ressources et des procédures suffisantes et conformes aux orientations internationales.

Parmi les fonctions réglementaires d'une Agence du Médicament figure l'homologation des médicaments et dispositifs médicaux. En effet, la loi 90/035 du 10 août 1990 portant exercice et organisation de la profession de pharmacien au Cameroun dispose qu' « Aucun produit pharmaceutique ne peut être distribué à titre onéreux ou à titre gratuit sur le territoire camerounais s'il n'a reçu au préalable un visa de l'autorité compétente en matière de réglementation pharmaceutique ». Fort de cette exigence légale, il est du devoir et même de l'intérêt des Laboratoires pharmaceutiques de solliciter des Autorisations de Mise sur le Marché pour leurs produits au travers des dossiers de demande d'homologation.

Le présent guide d'homologation des produits pharmaceutiques qui, traite également, des pratiques de soumission des dossiers de demande d'homologation, servira de boussole dans le processus d'octroi ou de renouvellement des Autorisations de Mise sur le Marché.

En effet, ce guide contient des renseignements aussi bien sur la composition des dossiers de demandes d'homologation que sur la procédure d'enregistrement. Il s'agit d'une version conçue de manière à répondre à l'évolution de cette activité sur les plans national et international.

Élaboré par des experts nationaux en s'inspirant de diverses normes existantes, il n'est point à douter que ce guide est un support de référence dont les utilisateurs sont vivement invités à se l'approprier pour une Transformation positive du système Pharmaceutique au Cameroun.

REMERCIEMENTS

Les remerciements vont à l'endroit de tous les experts ayant participé de près ou de loin à l'élaboration du présent guide.

Les remerciements sont également adressés à MSH, partenaire technique et financier à travers MTaPS pour le soutien nécessaire à l'élaboration du présent guide.

ABBREVIATIONS ET SIGLES

AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché	MDD :	Maximal Daily Dose
API :	Active Pharmaceutical Ingredient	ToC:	Table of Content
B/	Boite	pH	potentiel d'Hydrogène
BAN :	British Approved Name	OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
BCS :	Biopharmaceutical classification system	OCEAC	Organisation de Coordination : pour la lutte contre les Endémies en Afrique Centrale
BPF :	Bonnes Pratiques de Fabrication	ANR	Autorité Nationale de Réglementation
CAS :	Chemical Abstracts Service	PCAF :	Prix cout assurance fret
CDF :	Combinaison à Dose Fixe	PD	Pharmacodynamie
CEMAC :	Communauté Économique et Monétaire d'Afrique Centrale	PGHT :	Prix grossiste hors taxe
CEP :	Certificate of Conformity to European Pharmacopoeia	NMT :	Not Mmore Tthan
CNM :	Commission Nationale du Médicament	PK	Pharmacocinétique
CoPP :	Certificate of Pharmaceutical product	QMS	Quality Management System
CPQ	Certificat de Préqualification	QOS:	Quality Overall Summary
CQA :	Critical Quality Attributs	RCP :	Résumé des Caractéristiques du Produit
CREMER :	Centre de Recherche sur les Maladies émergentes et réémergentes	NLT :	Not Lless Tthan
CSU	Couverture Santé Universelle	RMN :	Résonance magnétique nucléaire
CTD :	Common Technical Document	SAP :	Substance Active Pharmaceutique
DCI	Dénomination Commune Internationale	QTPP:	Quality Target Product Profile
DPML :	Direction de la Pharmacie du Médicament et des Laboratoires	SDM :	Sous-Direction du Médicament
DSC :	Differential Scanning Calorimeter	PPF :	Produit Pharmaceutique fini
DSV	Dose Solubility Volume	SM:	Spectrophotométrie de Masse
HDPE :	High Density Polyethylen	SR :	Substance de référence

ICH :	International Council on Harmonization	STED:	Summary of technical Documentation
IM	Intramusculaire	TSE:	Transmissible Spongiform Encephalopathy
IMPM :	Institut de recherche Médicale et des Plantes Médicinales	USAN :	United States Adopted Names
IV	Intraveineuse	UV	Ultra-violet
JAN:	Japanese Accepted Name	V	Volume
LNSP :	Laboratoire National de Santé Publique	PVC :	Polyvinyl chloride
pKa		XRPD:	X-Ray Powder Diffraction
SND	Stratégie Nationale pour le Développement	ISO	International Standard Organization

CONTEXTE

La loi 90/035 du 10 aout 1990 portant exercice et organisation de la profession de pharmacien au Cameroun définit les bases de la régulation pharmaceutique en général et de la mise sur le marché des médicaments et dispositifs médicaux y compris les réactifs utilisés dans le cadre de l'analyse de biologie médicale. Le décret n° 98/405/PM du 22 Octobre 1998 fixant les modalités d'homologation et de mise sur le marché des produits pharmaceutiques clarifie les conditions d'homologation en précisant la composition des dossiers des médicaments, des dispositifs médicaux et des réactifs d'analyse de biologie médicale. Ledit décret mentionne la composition de la Commission Nationale du Médicament (CNM) qui comprend en son sein des commissions spécialisées qui étudient les dossiers à lui transmettre pour formulation de l'avis à l'autorité en charge de la Santé Publique.

Au niveau mondial les initiatives d'amélioration des modalités de sélection des produits de Santé amènent les pays à des processus d'harmonisation tels ceux de l'International Council for Harmonization (ICH) qui introduit la structuration du document technique commun. Ce format nommé Common Technical Document (CTD) est adopté par la Communauté Economique et Monétaire de l'Afrique Centrale (CEMAC) à travers l'acte additionnel REGLEMENT N°5/13-UEAC-OCEAC-CM-SE-2 relatif à l'harmonisation des procédures d'homologation en Afrique Centrale sous la coordination de l'Organisation de Coordination pour la lutte contre les Endémies en Afrique Centrale (OCEAC).

Malgré tous ces outils, la composition des dossiers d'homologation et leur soumission reste un parcours apparemment difficile pour l'utilisateur. Des outils plus précis et simplifiés sont

nécessaires pour une meilleure compréhension et facilitation dudit processus. Les évolutions récentes de la technologie dans le domaine du médicament, rendent nécessaire voire indispensable pour la Direction de la Pharmacie, du Médicament et des Laboratoires (DPML), de procéder à la conception d'un guide d'homologation et de traitement des dossiers de variation des produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux. Ce guide est une étape importante dans le processus de transparence nécessaire à l'amélioration de la qualité et de la performance de la régulation pharmaceutique qui représente la vitrine du Cameroun en matière de Santé.

DÉFINITIONS

Médicament: (1) – On entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.

(2) – Sont notamment considérés comme médicaments :

- Les produits contenant une substance ayant une action thérapeutique au sens de l'alinéa 1^{er} ci-dessus ou contenant des substances vénéneuses à des doses ou concentrations non exonérées ;
- Les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve ;

(3) – Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme médicaments [1]

Spécialité Pharmaceutique : On entend par spécialité pharmaceutique, tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier, caractérisé par une dénomination spéciale et vendu dans plus d'une officine.

Médicament générique : toute copie essentiellement similaire et interchangeable avec le médicament innovant ou princeps , qui n'est plus protégé par un brevet d'exploitation. [2]

Médicament biologique : médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite.[3]

Substance vénéneuse : toute substance stupéfiante, psychotrope ou susceptible de présenter un danger pour la santé.[4]

Homologation: processus qui conduit à l'octroi, au renouvellement, à l'extension, ou à la modification (variation) par une autorité de réglementation pharmaceutique, de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'un médicament.

Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) : document officiel délivré par une autorité de réglementation pharmaceutique compétente pour la commercialisation ou la distribution à titre gratuit d'un produit après évaluation de son innocuité, de son efficacité et de sa qualité.

Préqualification : c'est un service fourni par l'OMS pour évaluer la qualité, l'innocuité et l'efficacité des produits médicaux. [5]

Demandeur : toute personne morale sollicitant l'homologation d'un produit pharmaceutique.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : tout fabricant titulaire d'une licence d'exploitation d'un établissement de fabrication de produits pharmaceutiques.

Fabricant : établissement pharmaceutique qui effectue au moins une étape de fabrication.

Fabrication : Toutes les opérations relatives à la production : achat du matériel et des produits, production elle-même, contrôle de la qualité, libération du produit fini, stockage, expédition du produit fini et contrôles à tous les stades. [2]

Pharmacien Interlocuteur : Pharmacien inscrit au Tableau de l'Ordre National des Pharmaciens du Cameroun, chargé d'assurer l'interface entre le laboratoire et l'Autorité Nationale de Régulation Pharmaceutique.

Bioéquivalence : équivalence du point de vue pharmaceutique (même quantité de principe actif, même forme pharmaceutique, même voie d'administration) et de la biodisponibilité.

Biodisponibilité : vitesse et quantité de principe actif ou d'une fraction thérapeutique libérée à partir d'une forme pharmaceutique et qui parvient aux sites d'action ou vitesse et quantité de

principe actif ou d'une fraction thérapeutique libérée à partir d'une forme pharmaceutique et qui parvient dans la circulation systémique.

Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) : éléments de l'assurance qualité, qui garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché.

Conditionnement primaire : récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament se trouve en contact direct.

Conditionnement secondaire : emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire.

Stabilité : aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés dans des limites déterminées, pendant toute sa durée de conservation.

Pays de fabrication : pays dans lequel est effectuée la libération de lot du produit fini.

Pays d'origine : pays dans lequel réside le titulaire de l'AMM. Il peut être différent du pays de fabrication.

Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) : résumé standard, tel qu'approuvé par l'ANRP du pays d'origine, correspondant aux informations destinées aux professionnels de santé, pour tout produit ayant une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Biosimilaires : Médicaments d'origine animale ou végétale cliniquement équivalents à un médicament biologique de référence qui a déjà une autorisation de mise sur le marché et dont le brevet est tombé dans le domaine public.

Dispositifs médicaux : instrument, appareil, équipement de laboratoire, réactif, machine, dispositif, implant, réactif ou agent d'étalonnage destiné à une utilisation in vitro, logiciel, matériel ou autre article similaire ou associé, dont le fabricant prévoit qu'il sera utilisé seul ou en association chez l'être humain ou l'animal pour une ou plusieurs des fins spécifiques suivantes :

- diagnostic, prévention, suivi, traitement ou
- atténuation d'une maladie ou compensation d'une blessure ;
- étude, remplacement, modification ou appui anatomique ou d'un processus physiologique ;
- appui aux fonctions vitales ou maintien en vie ;
- maîtrise de la conception ;

- désinfection des dispositifs médicaux ;
- communication d'informations, à des fins médicales ou diagnostiques, par un examen in vitro de prélèvements provenant du corps humain ou d'un animal ; et dont l'action principale voulue dans le corps humain ou sur celui-ci n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.

Dispositif médical de diagnostic in vitro (DM- DIV) : dispositif médical, utilisé seul ou en association, destiné par le fabricant à l'examen in vitro de prélèvements provenant du corps humain exclusivement ou principalement pour fournir des informations à des fins de diagnostic, de surveillance ou de compatibilité.

Extension d'AMM : variation majeure liée à l'introduction d'une nouvelle forme pharmaceutique, d'une nouvelle voie d'administration, d'un nouveau dosage, d'une nouvelle présentation ou d'une modification de la ou des substances actives d'un médicament déjà titulaire d'une AMM et qui exige la soumission d'un dossier d'octroi.

PARTIE I : COMPOSITION DU DOSSIER

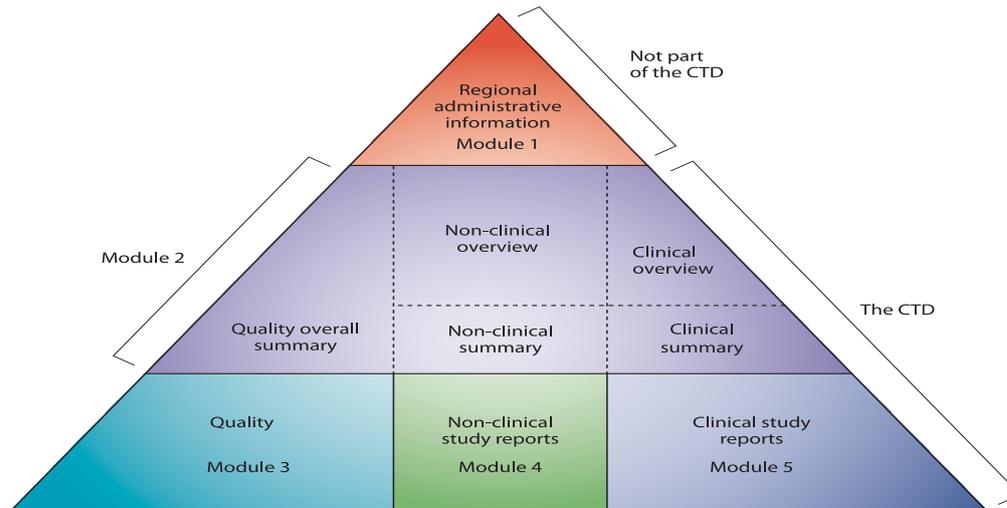
Les documents contenus dans le dossier sont présentés dans l'une des langues officielles que sont le français et l'anglais. Lorsque que ceux-ci sont présentés dans une autre langue, ils doivent impérativement être accompagnés de la version traduite, dans l'une des deux (02) langues sus-citées, par une autorité assermentée à cet effet,.

A. MÉDICAMENT

a) Octroi

Le format de soumission des demandes d'AMM en vigueur en zone CEMAC est le CTD (Common Technical Document). C'est une structuration constituée de cinq modules numérotés de 1 à 5, généralement ,représenté sous la forme d'un triangle.

CTD Triangle



The CTD triangle. The Common Technical Document is organized into five modules. Module 1 is region specific and modules 2, 3, 4 and 5 are intended to be common for all regions.

Figure 1 : Représentation du triangle CTD

1. Module 1 : pièces administratives

Le module 1, composé des pièces administratives comprend :

- page de couverture renseignant sur la désignation du produit tel que mentionné sur le formulaire, la nature de la demande (octroi, renouvellement) et le nom du laboratoire demandeur d'AMM
- La table des matières du dossier (Module 1 à 5)
- La lettre de demande d'AMM adressée au Ministre de la Santé Publique, timbrée au tarif en vigueur ;
- Un formulaire de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché dûment rempli, **daté et signé par le pharmacien responsable affaires réglementaires du laboratoire demandeur** (disponible sur le site internet de la DPML à l'adresse www.dpml.cm) (annexe 6);
- Une attestation de Prix Grossiste Hors Taxe (PGHT) délivrée par le laboratoire demandeur;
- Une lettre d'engagement du demandeur, signée par le pharmacien responsable affaires réglementaires du laboratoire demandeur et contresignée par le pharmacien interlocuteur ;
- Une attestation à jour d'inscription au Tableau de l'Ordre National des Pharmaciens du Cameroun du Pharmacien Interlocuteur ;
- Une copie certifiée conforme de l'agrément de fabrication (manufacturing licence) en cours de validité de tous les sites intervenants dans la fabrication du produit fini ;

- Une copie certifiée conforme du certificat de Bonnes Pratiques de Fabrication en cours de validité de tous les sites intervenants dans la fabrication du produit fini ;
- Une copie certifiée conforme de l'agrément de fabrication du demandeur en cours de validité ;
- Une copie certifiée conforme du certificat de Bonnes Pratiques de Fabrication du demandeur en cours de validité ;
- la preuve d'existence d'un lien contractuel entre le demandeur et le fabricant, le cas échéant ;
- Une copie certifiée conforme de l'Autorisation de Mise sur le Marché, en cours de validité, dans le pays de fabrication ou le pays d'origine, accompagnée des copies certifiées d'AMM dans les pays ayant déjà enregistré le produit ;
- Une copie certifiée conforme du certificat de libre vente (free sale certificate) et / ou une copie certifiée conforme du Certificat de Produit Pharmaceutique (CoPP) ou une preuve de la préqualification OMS ;
- Le Résumé des Caractéristiques du Produit ;
- Les maquettes (en couleur) des conditionnements primaire, secondaire et de la notice renseignant sur les dimensions et couleurs et comportant des informations rédigées dans les deux langues ;
- Le reçu de versement des droits d'Autorisation de Mise sur le Marché ;
- Les échantillons du produit fini accompagnés des bulletins d'analyses du lot correspondant, dont les quantités varient en fonction de la forme pharmaceutique et du conditionnement. Pour des besoins de contrôle de la qualité, une quantité suffisante de(s) substance(s) active(s) accompagnée de(s) certificat(s) d'analyse de(s) lot(s) correspondant(s) devra accompagner les échantillons de produit fini.

Les quantités d'échantillons sont mentionnées dans le tableau ci-après :

Tableau 1: Quantité d'échantillons de médicaments à fournir

N°	Forme pharmaceutique	Conditionnement	Quantité
1	Comprimés, gélules,	B/1-3	120
		B/4-10	60
		B/11-60	50
		B/61-99	20
		B≥100	10
2	Ovules et suppositoires	B/1-3	120
		B/4-10	60
		B>10	30

3	Poudre ou granulé pour suspension buvable, suspension buvable (Flacon, ampoule ou sachet)	Boite	100
4	Ampoule buvable et sachet unidose	B/1-3	120
		B/4-10	60
		B>10	30
5	solutés massifs	V \geq 500ml	40
		V<500ml	50
6	injectables IV/IM,	1 \leq V \leq 10 ml	100
7	Injectable perfusion	V>10 ml	60
8	Vaccins injectables	B/1	10
		B>1	5
9	Vaccins oraux	B/1	10
		B>1	5
10	Vaccins par inhalation	Flacon	5
11	Sérums	Ampoule	10
12	Collyres et pommades ophtalmiques	Tube ou flacon	60
13	Collutoires, bains de bouche	Tube ou flacon	60
14	Poudre/suspension pour inhalation, aérosols	Flacon	60
15	Pommades dermiques, lotions et Patches (Tube, flacon, unité)	B/1	50
		B>1	30
16	Alcool désinfectant	Flacon (litre)	25

Les échantillons de produit fini fournis doivent porter la mention « échantillon médical gratuit, ne peut être vendu » ou « free sample, not for sale », écrite à l'encre indélébile ou au timbre sec.

Le délai de vie restant des échantillons et de la matière première au moment du dépôt doit être supérieur ou égal à douze(12) mois.

2. Module 2 : Résumé global de la qualité

Ce module correspond à une section du dossier qui résume l'ensemble du dossier technique c-à-d les modules 3, 4 et 5. Il est structuré ainsi qu'il suit :

2.1 Tables des matières du CTD (2-5)

2.2 Introduction du CTD

Le CTD peut être introduit par un paragraphe contenant le nom de spécialité, la désignation commune de la SAP, le nom du fabricant, la ou les formes pharmaceutiques, le ou les dosages, la voie d'administration, et les indications suggérées.

2.3 Résumé Global de la qualité (QOS)

Le résumé global de la qualité est la synthèse du contenu du Module 3. Il ne contient pas d'informations, de données ou de justifications existantes dans le Module 3 ou dans d'autres parties du CTD.

Il est fortement recommandé d'utiliser des tableaux pour résumer les informations.

2.4 Aperçu des études non cliniques

Cette section comporte le résumé détaillé des études non cliniques

2.5 Aperçu des études cliniques

Cette section comporte le résumé détaillé et tabulé des études cliniques.

2.3.S SUBSTANCE ACTIVE PHARMACEUTIQUE (SAP)

Le nom de la substance et son fabricant devront toujours être mentionnés.

2.3.S.1 Informations générales

Il s'agit ici des informations relatives à la nomenclature, la structure et les propriétés générales.

2.3.S.2 Fabrication

Cette section devra comporter des informations sur le fabricant, la description du procédé de fabrication, l'organigramme de la structure et la description des matières premières, la discussion sur le choix des étapes critiques de fabrication, une description de la validation ou évaluation du procédé et les principaux changements intervenus dans la fabrication.

2.3.S.3 Caractérisation (nom, fabricant)

En plus des méthodes de caractérisation de la substance active, cette section devra inclure un résumé de l'interprétation des preuves relatives à la structure et à l'isomérisme.

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

Cette partie comporte un bref résumé de la justification des spécification(s), des procédures analytiques et de la vérification ou validation.

2.3.S.5 Substances de référence

La substance de référence est déclinée en termes de fabricant, de numéro de lot, du pays de provenance ainsi que de la période de recontrôle (re-test period).

2.3.S.6 Système de fermeture du contenant

Une description exhaustive du système de fermeture devra être faite dans cette section.

2.3.S.7 Stabilité (nom, fabricant)

Cette section comporte un résumé des études réalisées (conditions, lots, procédures analytiques) et une brève discussion des résultats et des conclusions, les conditions de stockage proposées et la durée de conservation.

2.3.P PRODUIT PHARMACEUTIQUE FINI (PPF) (NOM, FORME PHARMACEUTIQUE)

2.3.P.1 Description et composition du PPF (nom, forme pharmaceutique)

Les informations nécessaires dans cette section concernent la description et la composition du PPF.

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

Le fabricant présente ici entre autres données, des informations relatives à la composition des formulations utilisées dans les essais cliniques et les profils de dissolution.

2.3.P.3 Fabrication (nom, forme pharmaceutique)

Cette partie contient les informations sur le fabricant, la description du procédé de fabrication et des contrôles visant à garantir une production régulière et constante de la qualité appropriée, l'organigramme, la description de la validation et/ou de l'évaluation du procédé.

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

La qualité des excipients utilisés doit être présentée de façon exhaustive selon les spécifications correspondantes.

2.3.P.5 Contrôle du PPF (nom, forme pharmaceutique)

Cette articulation présente un bref résumé de la justification de la (ou des) spécification(s), un résumé des procédures analytiques et de la validation, ainsi que de la caractérisation des impuretés.

2.3.P.6 Substances de référence (nom, forme pharmaceutique)

Les informations détaillées concernant les substances de référence doivent être présentées sous forme de tableau.

2.3.P.7 Système de fermeture du contenant (nom, forme pharmaceutique)

La nature, les spécifications, les éléments de contrôle de la qualité ainsi que le fournisseur doivent être présentés dans cette section.

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

Un résumé des études de stabilité réalisées (conditions, lots, procédures analytiques) et une brève discussion des résultats et conclusions ainsi qu'une analyse des données doivent être présentés.

Est aussi présenté dans cette section, un tableau récapitulatif des résultats de stabilité accompagné d'une représentation. Le protocole de stabilité post-homologation doit être inclus.

2.3.A ANNEXES

2.3.A.1 Installations et équipement (nom, fabricant)

Cette section contient un résumé des informations sur les installations et les équipements en prenant soin de mentionner le nom de l'équipement et son fabricant.

2.3.A.2 Évaluation de l'innocuité des agents adventices (nom, forme pharmaceutique, fabricant)

Il est question de présenter une discussion des mesures mises en œuvre pour contrôler les agents endogènes et adventices dans la production.

Cette partie présente aussi un tableau récapitulant les facteurs de réduction pour la clairance virale.

2.3.A.3 Excipients

2.3.R INFORMATIONS RÉGIONALES

Il s'agit d'une brève description des informations propres à la région.

3. Module 3 : Qualité

3.1. TABLE DES MATIÈRES MODULE 3

Une table des matières doit être fournie dans cette section.

3.2. DONNEES QUALITE ()

3.2.S SUBSTANCE ACTIVE PHARMACEUTIQUE (SAP) (NOM, FABRICANT)

Les informations concernant la SAP sont fournies selon l'une des quatre options suivantes:

- Option 1: Confirmation du document de préqualification de la SAP (CPQ);
- Option 2: Certificat de conformité à la pharmacopée européenne (CEP);
- Option 3: Partie ouverte du dossier de la SAP ;
- Option 4: Données complètes fournies pour la SAP.

Les informations relatives à la section 3.2.S Substance Active Pharmaceutique, y compris les détails complets sur la chimie, le procédé de fabrication, les contrôles de la qualité pendant la fabrication et la validation du procédé de la SAP, doivent être soumises dans le dossier.

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

3.2.S.1.1 Nomenclature (nom, fabricant)

Fournir les informations sur la nomenclature de la substance active pharmaceutique :

- La dénomination commune internationale (DCI);
- Le(s) nom(s) chimique(s);

- Le code de l'entreprise ou du laboratoire;
- Les autres dénominations communes :
 - o United States Adopted Name (USAN);
 - o Japanese Accepted Name (JAN);
 - o British Approved Name (BAN),
- Le numéro de registre du Chemical Abstracts Service (CAS)

3.2.S.1.2 Structure (nom, fabricant)

La formule structurale, la stéréochimie relative et absolue, la formule moléculaire et la masse moléculaire relative, doivent être indiquées.

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

Ces informations peuvent être utilisées pour le développement des spécifications, la formulation des PPF, lors des contrôles de libération et des essais de stabilité.

Les propriétés physicochimiques de la SAP sont généralement :

- La Description physique ;
- la solubilité/Profil de solubilité ;
- le polymorphisme ;
- les valeurs pH et pKa ;
- l'absorption maximale des UV et l'absorptivité molaire ;
- le point de fusion ;

- l'indice de réfraction (pour un liquide) ;
- l'hygroscopicité ;
- le coefficient de partage.
- Répartition de la taille des particules

3.2.S.2 Fabrication (nom, fabricant)

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

Les informations doivent indiquer le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris les fabricants sous contrat, et chaque site ou installation de production proposé qui servira à la fabrication et à la réalisation des essais.

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

Il convient de fournir des informations décrivant de manière adéquate le procédé de fabrication et les contrôles du procédé.

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

Une liste des matières utilisées dans la fabrication de la substance active pharmaceutique (par ex., matières premières, produits de départ, solvants, réactifs, catalyseurs) doit être dressée pour identifier l'endroit où chaque matière est utilisée dans le procédé.

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

Étapes critiques: Fournir des informations sur les essais et critères d'acceptation (accompagnés de la justification et des données expérimentales) effectués aux étapes critiques du procédé de fabrication pour s'assurer que ce processus est contrôlé de manière appropriée.

Produits intermédiaires: Fournir des informations sur la qualité et le contrôle des produits intermédiaires isolés au cours du procédé.

3.2.S.2.5 Validation et/ou évaluation du procédé de fabrication (nom, fabricant)

Contient les études de validation et/ou d'évaluation du procédé relatives au traitement aseptique et à la stérilisation.

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

Cette section inclut une discussion et une description des modifications importantes apportées au procédé de fabrication et/ou au site de fabrication de la substance active pharmaceutique utilisée pour effectuer les études non-cliniques, cliniques (y compris les études comparatives de biodisponibilité ou la dispense d'études de bioéquivalence), les lots d'optimisation, à l'échelle pilote et, si possible, à l'échelle de production.

3.2.S.3 Caractérisation (nom, fabricant)

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

Élucidation de la structure

Le dossier doit inclure des copies certifiées conformes d'assurance qualité (AQ), des spectres, des pics et une interprétation détaillée des données des études réalisées pour élucider et/ou confirmer la structure de la SAP.

Isomérisme/stéréochimie

Quand la SAP est chirale, il convient de spécifier si des stéréoisomères spécifiques, ou un mélange de stéréoisomères, ont été utilisés dans les études biologiques cliniques ou comparatives. Il convient aussi de fournir des informations relatives au stéréoisomère de la SAP qui sera utilisé dans le PPF.

Polymorphisme

De nombreuses SAP peuvent exister sous différentes formes physiques à l'état solide. Les demandeurs et les fabricants des SAP sont tenus de fournir les informations appropriées sur le polymorphisme des SAP utilisées et/ou produites.

Répartition de la taille des particules

Cette section doit inclure les informations concernant la répartition de la taille des particules pour les SAP qui ne sont pas considérées comme hautement solubles selon le BCS et destinées à être utilisées dans les PPF(solides ou liquides contenant une SAP non dissoute).

3.2.S.3.2 Impuretés (nom, fabricant)

La section doit présenter une discussion sur les impuretés potentielles et réelles résultant de la synthèse, de la fabrication ou de la dégradation de la SAP.

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

3.2.S.4.1 Spécification (nom, fabricant)

Des copies des spécifications de la SAP, datées et signées par un représentant autorisé (c.-à-d. le responsable du service du contrôle de la qualité ou de l'assurance qualité) doivent accompagner le dossier, y compris les spécifications de chaque fabricant de la SAP.

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

Des copies des procédures analytiques internes utilisées pour produire les résultats des essais fournis dans le développement Pharmaceutique, ainsi que celles proposées pour les essais de routine de la SAP effectués par le fabricant du PPF doivent être jointes au dossier.

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

Cette section doit contenir des informations sur la validation analytique (Exactitude, répétabilité, robustesse, précision, sensibilité, seuil de quantification, reproductibilité, transférabilité...), ainsi que les données expérimentales pour les procédures analytiques utilisées pour tester la substance active.

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

Les résultats analytiques d'au moins deux lots à l'échelle pilote provenant de chaque site de production proposé de la SAP doivent être fournis et doivent inclure les lots utilisés dans les études comparative de biodisponibilité ou les dispenses d'études de bioéquivalence.

Des copies des certificats d'analyses du ou des fabricants de la SAP doivent être jointes pour les lots analysés.

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

La justification de certains essais, procédures analytiques et critères d'acceptation doit être fournie dans cette section.

3.2.S.5 Substances de référence (nom, fabricant)

Cette section donne des informations sur les substances de référence utilisées pour produire les données du dossier, ainsi que celles utilisées dans les essais de routine de la SAP.

3.2.S.6 Système de fermeture du contenant (nom, fabricant)

Cette section fournit une description du système de fermeture du contenant, stipulant l'identité des matériaux de chaque composant du conditionnement primaire, leurs spécifications ainsi que leurs certificats de conformité.

3.2.S.7 Stabilité (nom, fabricant)

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

Dans cette section, les types d'essais menés, les protocoles utilisés et les résultats des essais doivent être résumés pour les essais sous contraintes, accélérés et à long terme.

3.2.S.7.2 Protocole de stabilité post-homologation et engagement à l'égard de la stabilité (nom, fabricant)

Le protocole de stabilité post-homologation et l'engagement à l'égard de la stabilité doivent figurer dans cette section.

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

Les résultats des études de stabilité (par ex. les études de dégradation forcée et les conditions de contrainte) doivent être présentés dans cette partie.

3.2.P PRODUIT PHARMACEUTIQUE FINI (PPF) (NOM, FORME PHARMACEUTIQUE)

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

La section décrit le produit pharmaceutique fini et sa composition. Les informations à fournir incluent par exemple:

- La description de la forme pharmaceutique;
- La composition qualitative et quantitative ;
- La description des diluants de reconstitution vendus avec le produit; et
- Le type de contenant et de dispositif de fermeture utilisé pour la forme pharmaceutique

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

Cette section doit contenir des informations sur les études de développement réalisées pour établir que la forme pharmaceutique, la formulation, le procédé de fabrication, le système de fermeture du contenant, les attributs microbiologiques et le mode d'emploi sont appropriés à l'usage spécifié dans la demande.

3.2.P.2.1 Constituants du produit pharmaceutique fini (nom, forme pharmaceutique)

3.2.P.2.1.1 Substance Active Pharmaceutique (SAP) (nom, forme pharmaceutique)

La compatibilité de la substance active avec les excipients doit être discutée dans cette section

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

Le choix des excipients, leur concentration et leurs caractéristiques susceptibles d'influencer la performance du produit pharmaceutique fini doit être expliqué par rapport à leurs fonctions respectives.

Lorsque des antioxydants sont inclus dans la formulation, l'efficacité de la concentration proposée de l'antioxydant doit être justifiée et vérifiée par des études appropriées.

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

3.2.P.2.2.1 Développement de la formulation (nom, forme pharmaceutique)

Un bref résumé décrivant le développement du produit pharmaceutique fini doit être inclus, en tenant compte de la voie d'administration et de l'usage proposé.

3.2.P.2.2.2 Surtitrage (nom, forme pharmaceutique)

Tout surtitrage dans la ou les formulations doit être justifié.

3.2.P.2.2.3 Propriétés physicochimiques et biologiques (nom, forme pharmaceutique)

Les paramètres associés à la performance du produit pharmaceutique fini, tels que le pH, la force ionique, la dissolution, la redispersion, la reconstitution, la répartition de la taille des

particules, l'agrégation, le polymorphisme, les propriétés rhéologiques, l'activité biologique ou la puissance, et/ou l'activité immunologique, doivent être indiqués dans cette section.

3.2.P.2.3 Développement du procédé de fabrication (nom, forme pharmaceutique)

La sélection et l'optimisation du procédé de fabrication, en particulier ses aspects critiques, doivent être expliquées. Le cas échéant, la méthode de stérilisation doit être expliquée et justifiée.

3.2.P.2.4 Système de fermeture du contenant (nom, forme pharmaceutique)

La pertinence du système de fermeture du contenant et l'utilisation du produit pharmaceutique fini doivent être démontrées.

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

Le cas échéant, les attributs microbiologiques de la forme pharmaceutique doivent être spécifiés.

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

La compatibilité du produit pharmaceutique fini avec le(s) diluant(s) de reconstitution ou les dispositifs de dosage doit être démontrée afin que ces informations pertinentes et d'appui figurent sur l'étiquette.

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

3.2.P.3.1 Fabricant(s) (nom, forme pharmaceutique)

Le nom, l'adresse et les responsabilités de chaque fabricant, y compris les fabricants sous contrat, et chaque site ou installation de production proposé pour la fabrication et les essais, doivent être mentionnés.

3.2.P.3.2 Formule de composition des lots (nom, forme pharmaceutique)

La formule de composition des lots, comprenant une liste de tous les constituants de la forme pharmaceutique à utiliser dans le procédé de fabrication, leurs quantités par lot (surtitrages inclus) et les normes de qualité auxquelles ils se conforment, doit être fournie.

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

Un organigramme décrivant les étapes du procédé et le moment où les matériaux sont introduits dans le procédé doit être inclus.

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

Étapes critiques: Indiquer les essais et critères d'acceptation (avec justification et données expérimentales) réalisés lors des étapes critiques identifiées du procédé de fabrication, pour s'assurer que le procédé est contrôlé.

Produits intermédiaires: Inclure les informations sur la qualité et le contrôles des produits intermédiaires isolés au cours du procédé.

3.2.P.3.5 Validation et/ou évaluation du procédé (nom, forme pharmaceutique)

Le demandeur doit fournir une description, la documentation et les résultats des études de validation et/ou d'évaluation des étapes du procédé de fabrication.

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

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

Le demandeur doit fournir les spécifications relatives aux excipients.

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

Les procédures analytiques utilisées pour tester les excipients doivent être communiquées, le cas échéant.

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

Les informations relatives à la validation analytique, y compris les données expérimentales, des procédures analytiques utilisées pour tester les excipients doivent être fournies le cas échéant.

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

Le demandeur doit fournir les spécifications des excipients proposés, le cas échéant. Il doit aussi inclure une discussion des essais complémentaires de ceux figurant dans la monographie de la pharmacopée officiellement reconnue.

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

Pour les excipients d'origine humaine ou animale, il convient de fournir des informations sur les agents adventices (par ex. sources, spécifications; description des essais réalisés; données sur la sécurité virale).

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

Pour les excipients utilisés pour la première fois dans un produit pharmaceutique fini (Novel Excipient) ou par une nouvelle voie d'administration, tous les détails relatifs à la fabrication, à la caractérisation et aux contrôles, accompagnés des données sur l'innocuité (études non-cliniques et/ou cliniques) doivent être fournis.

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

3.2.P.5.1 Spécification(s) (nom, forme pharmaceutique)

Les spécifications pour le produit pharmaceutique fini doivent être incluses dans cette section.

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

Décrire les procédures analytiques utilisées pour tester le produit pharmaceutique fini.

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

Les informations sur la validation des procédures analytiques, y compris les données expérimentales, utilisées pour tester le produit pharmaceutique fini, doivent être incluses dans cette section.

3.2.P.5.4 Analyses des lots (nom, forme pharmaceutique)

Cette section doit contenir une description des lots et les résultats d'analyses des lots.

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

Cette section doit comporter les informations sur la caractérisation des impuretés.

3.2.P.5.6 Justification de la ou des spécifications (nom, forme pharmaceutique)

La ou les spécifications proposées pour le produit pharmaceutique fini doivent être justifiées.

3.2.P.6 Substances de référence (nom, forme pharmaceutique)

Cette section contient les informations sur les substances de référence utilisées pour tester le produit pharmaceutique fini.

3.2.P.7 Système de fermeture du contenant (nom, forme pharmaceutique)

Cette section doit contenir une description du ou des systèmes de fermeture du contenant, stipulant l'identité des matériaux de construction de chaque composant du conditionnement primaire, et ses spécifications. Les spécifications doivent inclure une description et une identification (ainsi que les dimensions critiques accompagnées des dessins, le cas échéant) des composants. Les méthodes ne figurant pas dans la pharmacopée (accompagnées de leur validation) doivent être incluses, le cas échéant.

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

3.2.P.8.1 Résumé de la stabilité et conclusion (nom, forme pharmaceutique)

Le résumé des types d'études réalisées, des protocoles utilisés, et des résultats des études doit figurer dans cette section. Ce résumé doit inclure, par exemple, les conclusions sur les conditions d'entreposage et la durée de conservation, les conditions d'entreposage et la durée de conservation du produit entamé.

Les différents types d'essais sont les essais sous contrainte, les essais accélérés, intermédiaires et à long terme.

Les informations des études de stabilité doivent inclure, entre autres:

- Les conditions d'entreposage;
- Le dosage;
- Le numéro de lot, y compris le(s) numéro(s) des lots et le(s) fabricant(s) de la SAP;
- La taille du lot;
- Le système de fermeture du contenant, y compris l'orientation (par ex. droit, inversé, sur le côté) le cas échéant; et
- Les intervalles d'essais écoulés (et proposés).

3.2.P.8.2 Protocole de stabilité post-homologation et engagement à l'égard de la stabilité (nom, forme pharmaceutique)

Le protocole de stabilité post-homologation et l'engagement à l'égard de la stabilité doivent figurer dans cette section.

3.2.P.8.3 Données de stabilité (nom, forme pharmaceutique)

Les résultats des études de stabilité doivent être présentés dans un format approprié (par ex. sous forme de tableau, de représentation graphique ou d'exposé). Les informations sur les procédures analytiques utilisées pour produire les données, et la validation de ces procédures doivent être incluses.

3.2. A ANNEXES

3.2.A.1 Installations et équipement (nom, fabricant)

Produits biotechnologiques:

Cette section doit inclure un schéma illustrant le déroulement des opérations de fabrication, y compris l'entrée et la sortie des matières premières, du personnel, des déchets et des produits intermédiaires dans les zones de fabrication.

3.2.A.2 Évaluation de l'innocuité des agents adventices (nom, forme pharmaceutique, fabricant)

Les informations permettant d'évaluer le risque d'une contamination potentielle par des agents adventices doivent figurer dans cette section.

Pour les agents adventices non-viraux:

Il convient de fournir des informations détaillées sur les mesures prises pour éviter et contrôler les agents adventices non-viraux (par ex. les agents responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles, les bactéries, le mycoplasme, les champignons).

Pour les agents adventices viraux:

Cette section doit inclure des informations détaillées sur les études d'évaluation de la sécurité virale.

Matières d'origine biologique

Des informations essentielles pour évaluer la sécurité virologique des matières d'origine animale ou humaine (par ex. fluides biologiques, tissu, organe, lignées cellulaires) doivent être incluses dans cette section.

Essais aux étapes de production appropriées

Le choix des essais virologiques qui sont effectués au cours de la fabrication (par ex. essais du substrat cellulaire, du vrac non traité ou après la clairance virale) doit être justifié.

Études de clairance virale

La justification et le plan d'action de l'évaluation de la clairance virale, ainsi que les résultats et l'évaluation des études de clairance virale doivent être communiqués.

3.2.A.3 Excipients

3.2.R INFORMATIONS RÉGIONALES

3.2.R.1 Documents de production

Une copie du registre des lots de fabrication, accompagnée des rapports analytiques des ingrédients, des rapports des essais de contrôle réalisés au cours du procédé, des rapports d'essais intermédiaires, des registres de rapprochement et un certificat d'analyse du lot doivent être joints au dossier.

3.2.R.1.1 Documents de production

Des copies des documents de production doivent être jointes pour les lots utilisés dans les études comparatives de biodisponibilité et les dispenses d'études de bioéquivalence. Toutes les notes inscrites par les exploitants sur les documents de production exécutés doivent être clairement lisibles.

3.2.R.1.2 Documents-types de production

Des copies des documents-types de production du PPF doivent être jointes pour chaque concentration, taille de lot commercial et site de fabrication proposé.

3.2.R.2 Informations relatives aux procédures analytiques et à la validation

Lorsque le processus de validation n'est pas arrivé à son terme, un résumé des études prévues doit être inclus.

3.3 RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Des références aux ouvrages scientifiques liés à la SAP et au PPF doivent être incluses dans cette section du dossier.

4. Module 4 :Etudes non cliniques

4.1 Table de matières du Module

4.2 Rapport d'études non cliniques

Cette partie contient le rapport des études non cliniques présenté de la manière suivante :

4.2.1 Pharmacologie

- 4.2.1.1 Pharmacodynamique primaire
- 4.2.1.2 Pharmacodynamique Secondaire
- 4.2.1.3 Pharmacologie (innocuité)
- 4.2.1.4 Pharmacodynamique, Interaction Médicamenteuse

4.2.2 Pharmacocinétique

- 4.2.2.1 Rapport des méthodes analytiques et validation
- 4.2.2.2 Absorption
- 4.2.2.3 Distribution
- 4.2.2.4 Métabolisme
- 4.2.2.5 Excrétion
- 4.2.2.6 Pharmacocinétique, Interaction Médicamenteuse (non-clinique)
- 4.2.2.7 autres études de pharmacocinétique

4.2.3 Toxicologie

- 4.2.3.1 Toxicité Dose-unique (par ordre des espèces, des voies d'administration)
- 4.2.3.2 Toxicité Dose répétée (par ordre des espèces, des voies d'administration, de durée; y compris l'évaluation de toxicocinétique)
- 4.2.3.3 Génotoxicité
 - 4.2.3.3.1 In vitro
 - 4.2.3.3.2 In vivo (y compris l'évaluation de toxicocinétique)
- 4.2.3.4 Carcinogénicité (y compris l'évaluation de toxicocinétique)
 - 4.2.3.4.1 Etudes en Long –terme (dans l'ordre par espèce, y compris les études de détermination des plages qui ne peuvent pas être incluses de manière appropriée dans la toxicité ou pharmacocinétique à doses répétées)
 - 4.2.3.4.2 Etudes à court ou Moyen terme (y compris les études de détermination des plages qui ne peuvent pas être incluses de manière appropriée dans la toxicité ou pharmacocinétique à doses répétées)
 - 4.2.3.4.3 Autres études
- 4.2.3.5 Toxicité pour la reproduction et le développement (y compris les études de détermination de la plage et les évaluations toxicocinétiques complémentaires)
 - 4.2.3.5.1 Fertilité et développement embryonnaire précoce
 - 4.2.3.5.2 Développement embryo-fœtal
 - 4.2.3.5.3 Développement prénatal et postnatal, y compris la fonction maternelle
 - 4.2.3.5.4 Études dans lesquelles la progéniture (animaux juvéniles) est étudiée et/ou évaluée ultérieurement
- 4.2.3.6 Tolérance Locale
- 4.2.3.7 Autres études de toxicité (si disponible)
 - 4.2.3.7.1 Antigenicité
 - 4.2.3.7.2 Immunogénicité
 - 4.2.3.7.3 Etudes mécanistiques (si ce n'est inclus nulle autre part)
 - 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

ANNEXE A

Tableaux et figures des résumés narratifs.

ANNEXE B

Résumé sous forme de tableau des études non cliniques.

ANNEXE C

Exemple de résumé sous forme de tableau des études non cliniques.

5. Modules 5 : Études cliniques

5.1 Table de matière du module

5.2 Liste sous forme de tableau des études cliniques

5.3 Rapports d'études cliniques

5.3.1 Rapport des études biopharmaceutiques

5.3.1.1 Rapport d'étude de biodisponibilité

5.3.1.2 Rapport d'études de biodisponibilité compare et de bioéquivalence.

5.3.1.3 Rapport d'étude de corrélation In Vitro – In Vivo

5.3.1.4 Rapport des méthodes bio analytiques et analytiques réalisées sur l'humain.

5.3.2 Rapport d'étude pharmacocinétique utilisant le matériel biologique humain

5.3.2.1 Rapport d'étude de liaison aux protéines plasmatiques

5.3.2.2 Rapports des études du métabolisme hépatique et d'interaction médicamenteuse.

5.3.2.3 Rapport d'étude utilisant d'autres matières biologiques humaines

5.3.3 Rapports d'études pharmacocinétiques (PK) sur l'humain.

5.3.3.1 Rapport d'étude pharmacocinétique et de tolérabilité initiale sur les sujets sains

5.3.3.2 Rapport d'étude pharmacocinétique et de tolérabilité initiale sur les patients

5.3.3.3 Rapport d'étude du facteur intrinsèque de pharmacocinétique.

5.3.3.4 Rapport d'étude du facteur extrinsèque de pharmacocinétique

5.3.3.5 Rapport d'études de pharmacocinétique sur la Population

5.3.4 Rapports d'études de pharmacodynamique (PD) sur l'humain

5.3.4.1 Rapport d'études de PD et PK/PD sur les sujets saints

5.3.4.2 Rapport d'études de PD et PK/PD sur les patients

5.3.5 Rapport d'études d'efficacité et sécurité

5.3.5.1 Rapport d'études cliniques contrôlées relatives à l'indication

5.3.5.2 Rapport d'études cliniques non contrôlées

5.3.5.3 Rapport d'analyse des données provenant de plus d'une étude

5.3.5.4 Autres rapports d'études

5.3.6 Rapport sur l'expérience Post-Marketing

5.3.7 Formulaire de rapport de cas et listes individuelles des patients

5.4 Référence bibliographiques

Tous les modules du dossier technique commun sont requis pour les produits princeps ou innovateurs. En ce qui concerne les génériques, seuls les module 2, 3 et la section relative à la démonstration de la bioéquivalence du module 5 sont requis. La section relative à la bioéquivalence est demandée lorsque le générique n'est pas dispensé des études de bioéquivalence.

b) Renouvellement

Outre les pièces fournies dans le module 1 pour l'octroi de l'AMM, le demandeur devra fournir :

- Une lettre d'engagement attestant qu'il n'y a pas eu de variations intervenues sur son produit dans le(s) pays d'origine ou le pays de fabrication ;
- Le cas échéant, fournir la preuve d'approbation au Cameroun des variations intervenues accompagnées de justifications.

Le demandeur fourni les modules un et trois du CTD. Toutefois, il peut lui être demandé de fournir la totalité du dossier.

B. LES DISPOSITIFS MÉDICAUX (AUTRES QUE DMDIV)

L'évaluation des dossiers des dispositifs médicaux autres que les dispositifs de diagnostic in vitro se fait en fonction du niveau de risque. Le niveau de risque définit la classification desdits dispositifs. La classification tient compte des règles édictées dans les principes essentiels. Les dispositifs médicaux autres que les DMDIV sont classés en quatre classes numérotées de I à IV (niveau de risque croissant). Les facteurs de risques tiennent compte du caractère invasif ou pas, de l'organe concerné, de l'origine du composant du dispositif, de la substance contenue dans le dispositif.

a) Octroi

La procédure de mise sur le marché des dispositifs médicaux est fonction du niveau de risque présenté selon la classe du DM.

Le format en vigueur pour la documentation technique des dispositifs médicaux autres que les DMDIV est le Table of Content (ToC) de l'International Medical Device Regulators Forum (IMDRF).

1. Pièces administratives

- **Table des matières;**
- **Lettre de demande**, la lettre comporte la classification du dispositif. Les informations fournies doivent appuyer la classification proposée. Elle doit énumérer tous les appareils inclus dans la demande et l'objet de l'examen ;
- **Termes/acronymes;**
- **Formulaire de demande/information administrative** (disponible sur le site de la DPML, il devra être rempli et signé par le demandeur et le pharmacien interlocuteur) ;
- **Certificats du Système de gestion de la qualité ou autres certificats réglementaires.**
- **Certificat de libre vente/Autorisation de mise sur le marché ;**
- **Frais.** Il s'agit ici d'une quittance justifiant du paiement du montant fixé par l'ANR ;
- **Certifications/déclarations de conformité ;**
- **Lettre d'engagement;**
- **Preuve du lien contractuel entre le demandeur et le fabricant ;**
- **Copie certifiée conforme de la licence d'exploitation en cours de validité du(des) fabricant(s) ;**
- **Les projets d'étiquetage et de notice d'utilisation bilingue (français et anglais) ;**
- **Échantillons du dispositif.**

Les échantillons de produits doivent être présentés en nombre suffisant. Le nombre d'échantillons est fonction de la classe et du type de dispositif.

Tableau 2 : Quantité d'échantillons à fournir de quelques dispositifs médicaux autres que les DMDIV

Classe	Désignation	Type	Présentation	Quantité
I	Abaisse langue	octroi/renouvellement	unités	500
I	Pots de prélèvement	octroi/renouvellement	unité	50
I	Bas de compression	octroi/renouvellement	Paire	10
I	Electrodes non invasives	octroi/renouvellement	unité	10
I	Lit d'hospital/matelas/Fauteuil roulant motorisé...	octroi/renouvellement	unité	0
I	Lampe d'examen/Traitement...	octroi/renouvellement	unité	2
I	Microscope chirurgical	octroi/renouvellement	unité	0
I	Coton hydrophile	octroi/renouvellement	Kilogrammes	5kg
I	Compresse simples	octroi/renouvellement	unité	100
I	Sparadrap	octroi/renouvellement	Mètres	5
I	Gants de soin	octroi/renouvellement	Boite/50 paires	10
I	Stéthoscope	octroi/renouvellement	unité	5
I	Ecouvillon	octroi/renouvellement	unité	100
I	Spéculum usage unique	octroi/renouvellement	unité	10
I	Pincers, écarteurs,	octroi/renouvellement	unités	10
I	Davier/Fraise	octroi/renouvellement	unité	10
I	Thermomètre	octroi/renouvellement	unité	10
II	Aiguille hypodermique	octroi/renouvellement	unité	50
II	Tensiomètre	octroi/renouvellement	unité	2

II	Poches (urines, colostomie...)	octroi/renouvellement	unité	50
II	Compresse imbibées	octroi/renouvellement	Boite/10	10
II	Gants chirurgicaux	octroi/renouvellement	Boite/50 paires	2
II	Perfuseurs, transfuseurs,	octroi/renouvellement	unité	50
II	Lame de bistouri	octroi/renouvellement	unité	50
II	Seringue avec aiguille, épicanien, catheter	octroi/renouvellement	unité	50
II	Sondes (nasogastrique, urinaire, auriculaire et d'aspiration)	octroi/renouvellement	unité	50
II	Amalgame dentaire	octroi/renouvellement	grammes	5
II	Films radiologiques	octroi/renouvellement	unité	2
		octroi/renouvellement		
III	Respirateur pulmonaire	octroi/renouvellement	unité	-
III	Dispositif de désinfection/Stérilisation	octroi/renouvellement	unité	-
III	Pansements (tulle gras, ...)	octroi/renouvellement	unités de Grandes dimensions	5
III	Patch	octroi/renouvellement	unité	10
III	Fils de suture resorbable	octroi/renouvellement	Boite/5-100	2
III	Préservatifs	octroi/renouvellement	unité	1000
III	Poche à sang	octroi/renouvellement	unité	5
III	Désinfectant de lentille	octroi/renouvellement	unité	5
III	Appareil de dialyse	octroi/renouvellement	unité	-
III	Dispositif de radiothérapie	octroi/renouvellement	unité	-
III	ECG	octroi/renouvellement	unité	-
IV	DUI, Implants	octroi/renouvellement	Unité	5
IV	Défibrillateur	octroi/renouvellement	unité	1
IV	Pace maker, valvules cardiaques,	octroi/renouvellement	unité	1
IV	Dispositifs implantables contenant des médicaments	octroi/renouvellement	Unité	5
IV	Stent	octroi/renouvellement	unité	1
IV	DM d'origine animale	octroi/renouvellement	unité	2

Les DM dont le nombre d'échantillons n'est pas renseigné feront l'objet d'une évaluation sur site.

2. Contexte de soumission

- Table des matières du chapitre

Il s'agit de la table des matières du chapitre.

- Résumé de la soumission

Les informations contenues dans ce chapitre de la soumission réglementaire doivent être résumées dans cette partie.

- Description du dispositif

Faire une description sommaire de l'appareil, ses principes de fonctionnement, son emballage, l'historique de son développement, ainsi qu'une référence et une comparaison avec des générations d'appareils similaires et/ou précédentes. Le fabricant devra aussi fournir la classification, l'identification du dispositif et préciser si des accessoires accompagnent ledit dispositif. L'historique de vigilance, la déclaration de conformité et le procédé de fabrication du dispositif devront être expliqués dans cette section.

- **Indications d'utilisation, utilisation prévue et contre-indications**

Présenter les indications d'utilisation, l'utilisation prévue, l'environnement d'utilisation prévu, la population de patients prévue, les utilisateurs prévus et toute contre-indication d'utilisation.

- **Historique de commercialisation**

Présenter un bref historique sur le marché mondial du dispositif, y compris les pays où l'appareil est actuellement commercialisé et l'expérience dans ces pays.

- **Autre information sur le contexte de soumission**

Toute autre information relativement au contexte de soumission doit être fournie dans cette section.

3. Évidence (preuve) non-clinique

- **Table de matières du chapitre**

Produire la table des matières du chapitre évidence clinique.

- **Management du risque**

Le demandeur doit présenter l'acceptabilité de son approche de gestion des risques, y compris une évaluation de la pertinence du plan de gestion des risques.

- **Checklist des Principes Essentiels**

le fabricant doit spécifier dans une checklist (dont le modèle est joint en annexe) les principes essentiels applicables à son DM ainsi que des méthodes utilisées pour démontrer la conformité à chacun.

4. Études non cliniques

Cette partie inclut une évaluation des preuves de la caractérisation physique et mécanique, notamment la conformité aux principes essentiels et aux exigences réglementaires applicables.

5. Évidence (Preuve) Clinique

- **Table des matières du chapitre.** Il s'agit de produire la Table des Matières du chapitre « Évidence Clinique » ;

- **Résumé global des preuves cliniques ;**
- **Information sur le consentement éclairé ;**
- **Coordonnées des sites et organismes d'investigation ;**
- **Autre preuve clinique.**

6. Étiquetage et matériel de promotion

- **Table des matières du chapitre ;**

Il s'agit de spécifier le contenu du chapitre « Étiquetage et matériel de promotion ».

- **Étiquettes de produit/emballage ;**

Le fabricant donne la description des matériaux d'étiquetage du produit/emballage et leur conformité aux principes essentiels et aux exigences réglementaires applicables.

- **E-Labeling ;**

Une description de l'étiquetage électronique fournie par le fabricant est faite et la conformité de son format, de sa disponibilité et de la gestion des modifications avec les exigences réglementaires est démontrée.

- **Étiquetage destinés aux médecins ;**

L'étiquetage médical est fourni par le fabricant qui indique s'il est conforme aux principes essentiels et aux exigences réglementaires applicables.

- **Étiquetage des patients ;**

L'étiquetage des patients est fourni par le fabricant et sa conformité avec les principes essentiels et les exigences réglementaires applicables. Une attention particulière doit être accordée à la facilité de compréhension et à l'utilisation correcte des matériaux par l'utilisateur, en particulier pour les dispositifs destinés à être utilisés par des utilisateurs non professionnels et non par des médecins.

- **Manuel pour usager ;**

Un manuel technique et/ou de l'opérateur doit être fourni par le fabricant qui indique s'il est conforme aux principes essentiels et aux exigences réglementaires applicables. Outre les informations mentionnées dans les instructions d'utilisation, le manuel peut contenir d'autres informations plus spécifiques et détaillées pour un meilleur usage et maintenance du dispositif.

- **Autocollants dossier Patient/Cartes pour implantés ;**

Des autocollants/cartes de dossier du patient et des cartes d'enregistrement d'implant doivent être fournis par le fabricant et leur conformité aux principes essentiels et aux exigences réglementaires applicables doit être établie.

- **Autre étiquetage.**

Tout autre étiquetage fourni est spécifié dans cette section et est conforme aux exigences réglementaires.

7. Système de gestion de la qualité

Les procédures du système de gestion de la qualité et des informations spécifiques au dispositif sont fournies dans cette partie. Ces informations et procédures doivent être conformes aux principes essentiels et aux exigences réglementaires applicables.

b) Renouvellement

Outre les pièces administratives fournies pour l'octroi d'AMM, le demandeur devra fournir :

- Une preuve qu'il n'y a pas eu de modifications intervenues sur son produit dans le(s) pays l'ayant déjà enregistré ;
- Le cas échéant, fournir les preuves d'approbation au Cameroun des modifications intervenues sur le produit.

C. DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC IN VITRO (DMDIV)

a) Octroi

Le format en vigueur pour la documentation technique des DMDIV est le Table of Content (ToC) de l'International Medical Device Regulators Forum (IMDRF).

1. Pièces administratives

La partie administrative est constituée ainsi qu'il suit :

- Une demande timbrée (datant de moins de 3 mois) au tarif en vigueur adressée au Ministre de la santé publique
- La table des matières (dossier administratif et technique) ;
- Un formulaire de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché dûment rempli, daté et signé par le responsable affaires réglementaires du laboratoire demandeur (disponible sur le site internet de la DPML à l'adresse www.dpml.cm);

- Une lettre d'engagement du demandeur signée par le pharmacien responsable affaires réglementaires du laboratoire demandeur et contresignée par le pharmacien interlocuteur ;
- Une copie certifiée conforme de la licence d'exploitation valide de tous les sites intervenants dans la fabrication du produit fini ;
- une copie certifiée conforme du certificat de Bonnes Pratiques de Fabrication, valide de tous les sites intervenants dans la fabrication du produit fini ;
- Le cas échéant, le certificat ISO13485 (QMS) ;
- Une copie certifiée conforme de l'Autorisation de Mise sur le Marché, ou équivalent en cours de validité, dans le pays de fabrication ou le pays de provenance du demandeur, accompagnée des copies certifiées d'AMM dans les pays ayant déjà enregistré le dispositif ;
- Le cas échéant la préqualification OMS du dispositif médical ou un certificat de marquage reconnu ;
- Les projets d'étiquetage et de notice d'utilisation bilingues (Anglais/Français) ;
- Le reçu de versement des frais d'homologation ;
- Les échantillons (en nombre suffisant) du dispositif, accompagnés des certificats d'analyses des lots correspondants ;

Les échantillons de produits doivent être présentés en nombre suffisant. Le nombre d'échantillons est fonction de la classe et du type de dispositif.

A titre d'exemple, le tableau suivant propose le nombre d'échantillons de quelques dispositifs.

Tableau 3 : Quantité d'échantillons de quelques DMDIV

Classe	Désignation	Type	Quantité
I	- Automates /semi-automates - Milieux de culture	Octroi/ Renouvellement	Selon le DMDIV concerné
II	-Tests de diagnostic rapide (TDR)/Chimie sèche	Octroi/ Renouvellement	500
	- Autodépistage grossesse, bandelettes urinaires		
III	-Chimie liquide (autocontrôle glycémique, rubéole)	Octroi/ Renouvellement	En fonction de la contenance du coffret(1000 Tests)
IV	Tests sérologiques et tests de biologie moléculaire	Octroi/renouvellement	1000

2. Contexte de soumission

Cette section est identique à celle des DM autre que DMDIV

3. Performance analytique

En ce qui concerne l'analyse de la performance, il convient que le fabricant fournisse les détails sur :

- **Précision de la mesure ;**
- **Justesse de la mesure ;**
- **Répétabilité ;**
- **Reproductibilité ;**
- **Transférabilité**
- **Sensibilité analytique ;**
- **Spécificité analytique ;**
- **Traçabilité métrologique des valeurs du calibrateur et des matériaux de contrôle ;**
- **Plage de mesure du test ;**
- **Définition du seuil de test.**

4. Preuves cliniques

Cette section est identique à celle des DM autre que DMDIV.

5. Étiquetage et matériel de promotion

Cette section est identique à celle des DM autre que DMDIV.

6. Système de gestion de la qualité

Cette section est identique à celle des DM autre que DMDIV.

Le fabricant devra fournir un plan de surveillance post-marketing des risques liés à l'utilisation du dispositif médical conformément aux lignes directrices pour la surveillance post-commercialisation des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro de l'OMS. [6]

b) Renouvellement

Outre les pièces administratives fournies pour l'octroi d'AMM/notification, le demandeur devra fournir :

- Une preuve qu'il n'y a pas eu de modifications intervenues sur son produit dans le(s) pays l'ayant déjà enregistré ;
- Le cas échéant, fournir les preuves d'approbation au Cameroun des modifications intervenues sur le produit.

PARTIE II : PROCESSUS D'HOMOLOGATION

A. RÉCEPTION DES DOSSIERS

a) Lieu de réception des dossiers

Les dossiers de demandes d'octroi et de renouvellement d'Autorisation de Mise sur le Marché, sont réceptionnés, au service de l'homologation ; contre attestation de dépôt.

b) Condition de réception des dossiers

Seuls les dossiers complets sont réceptionnés. Lesdits dossiers sont constitués d'un exemplaire du module 1 en version papier et deux exemplaires sur clés USB de la version numérique du dossier intégral.

Les éléments administratifs du dossier sont soit des originaux soit des copies certifiées conformes par l'autorité compétente du pays dont ils sont issus.

Aucun document scanné ou copie non certifiée n'est accepté.

B. ÉVALUATION DES DOSSIERS SOUMIS

Les dossiers soumis sont examinés par la Sous-Commission Interne d'Évaluation. Ladite Sous-Commission commet un rapport d'évaluation à soumettre à la commission spécialisée correspondante. Toutefois, lorsqu'il s'agit d'une demande d'octroi d'AMM pour un produit préqualifié OMS, un produit enregistré par une autorité à réglementation rigoureuse, ou d'une demande de renouvellement, ledit rapport est directement transmis à la CNM.

C. EXAMEN DES RAPPORTS D'ÉVALUATION

Les rapports d'évaluation commis par la Sous-Commission Interne d'évaluation sont adressés à l'une des commissions spécialisées suivantes :

- Commission spécialisée Médicament conventionnel ;
- Commission spécialisée Médicament Traditionnel Amélioré
- Commission spécialisée réactifs biomédicaux (Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro)
- Commission spécialisée dispositifs médicaux ;
- Commission spécialisée produits de contraste, de radiologie et d'imagerie médicale ;
- Commission spécialisée vaccins et autres produits biologiques ;

Les membres des diverses commissions examinent les rapports d'évaluation qui leur ont été transmis par la Sous-Commission Interne d'évaluation. Chaque commission spécialisée émet une conclusion avant transmission des conclusions à la Commission Nationale du Médicament.

D. ÉTUDE DES CONCLUSIONS

La Commission Nationale du Médicament étudie les conclusions des commissions spécialisées et émet des avis techniques et économiques au ministre en charge de la santé publique dans un délai maximum de trois (03) mois à partir de la date de dépôt du dossier. La commission Nationale du Médicament peut solliciter toute autre expertise, aux frais du demandeur, lui permettant de faciliter la formulation des avis.

E. IMPLICATION DES INSTANCES PARTENAIRES

Selon les dossiers examinés, l'intervention des instances partenaires peut être sollicitée par la Commission Nationale du Médicament. Ces instances sont le LANACOME, l'IMPM, le CREMER, le LNSP, le CPC, les Laboratoires d'analyses Médicales, les FOSA. Lorsque l'expertise est sollicitée, le rapport de ladite expertise est envoyé à la CNM pour exploitation.

F. IMPLICATION DE LA DPML

La DPML à travers le secrétariat technique assure le respect des délais prescrits pour le traitements des dossiers d'homologation. Le secrétariat technique assure en outre la préparation matérielle de la Commission Nationale du Médicament et en assure le rapport.

G. DECISION DU MINISTRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

Le ministre en charge de la santé publique dispose d'un délai de deux (02) mois pour donner suite aux avis de la Commission Nationale du Médicament. Lorsque l'AMM est accordée à un produit, celle-ci a une validité de cinq (5) ans.

H. RECOURS

Le demandeur peut faire recours suite à une décision émise par le Ministre en charge de la santé publique. Toutefois, le recours doit intervenir dans un délai de trois (03) mois à partir de la date de réception de la notification de ladite décision.

I. RETRAIT

L'autorisation de Mise sur le Marché accordée à un produit peut être retirée à tout moment par l'autorité émettrice pour tout manquement du laboratoire titulaire de l'AMM à ses engagements.

J. PRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA PROCEDURE DE TRAITEMENT DES DOSSIERS DE DEMANDE D'AMM

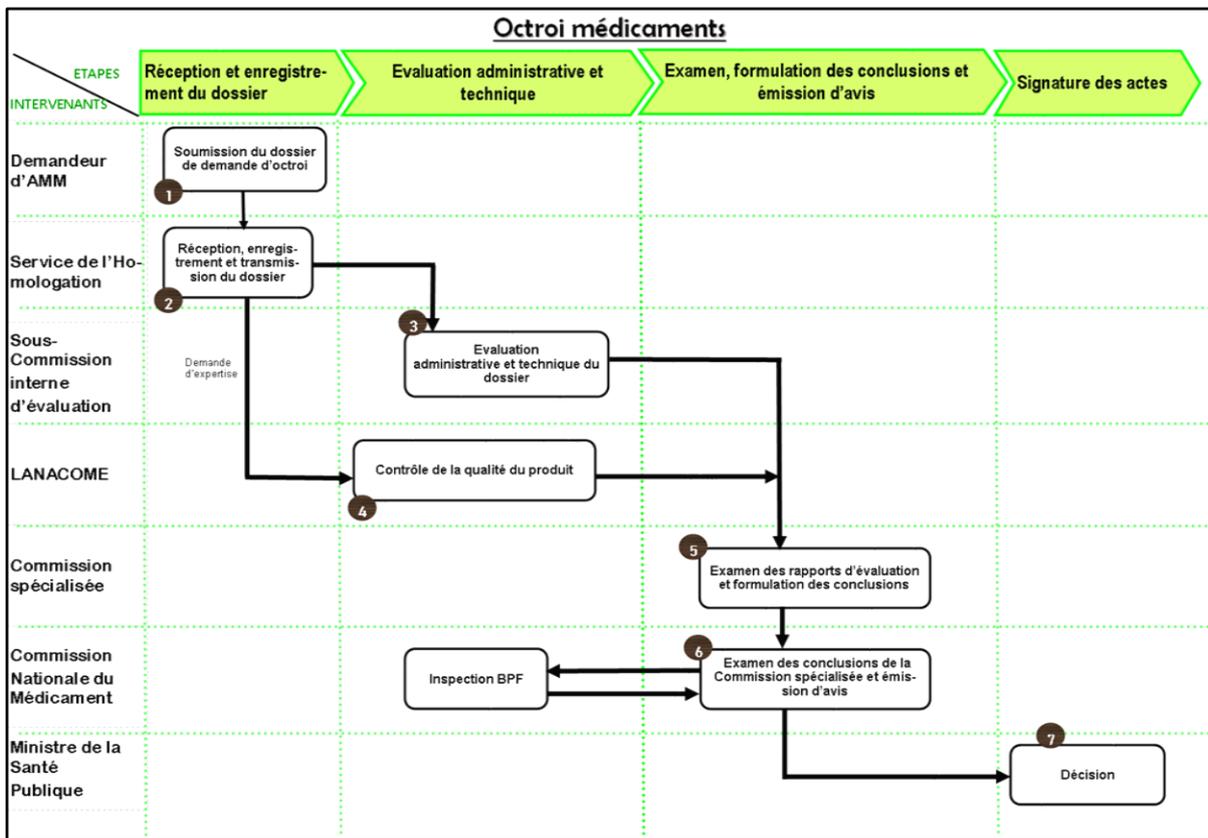


Figure 2 : Octroi des AMM

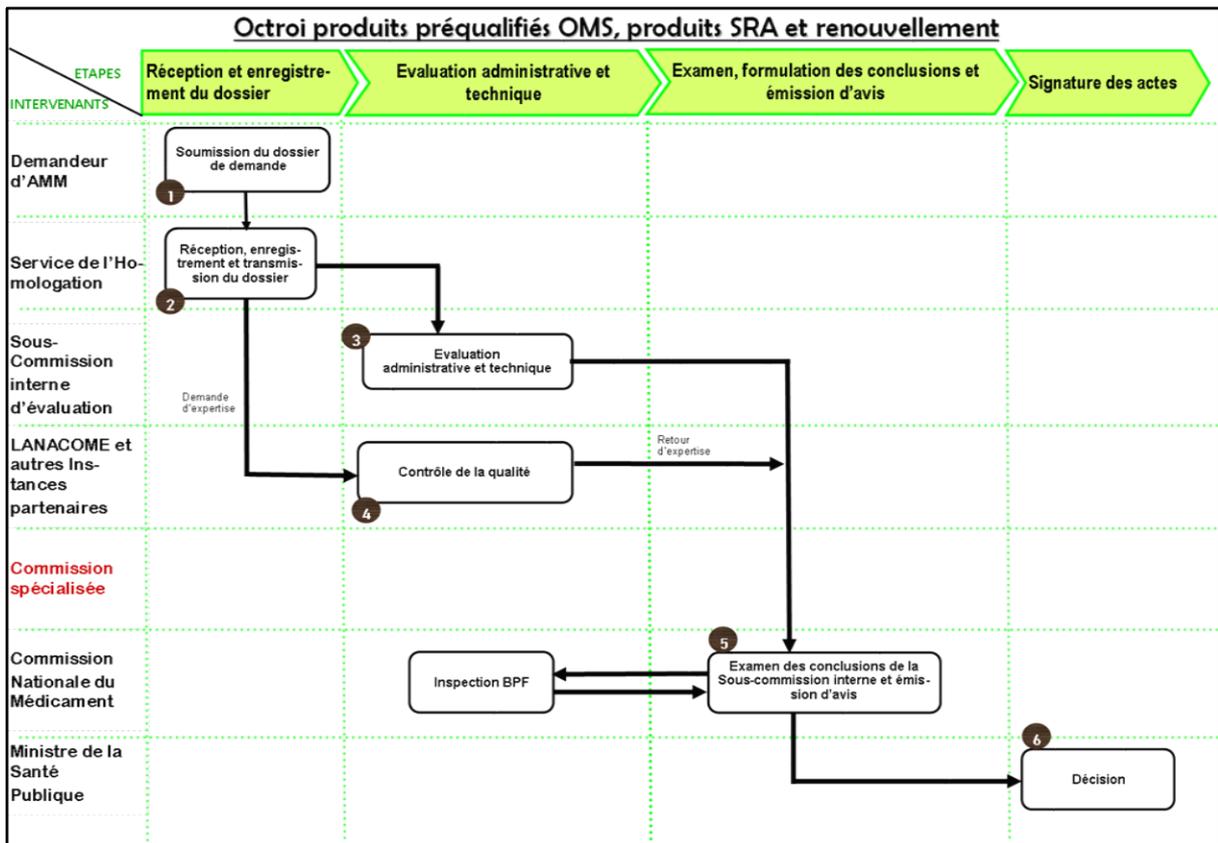


Figure 3 : Renouvellement d'AMM médicaments, produits préqualifiés OMS et produits enregistrés SRA

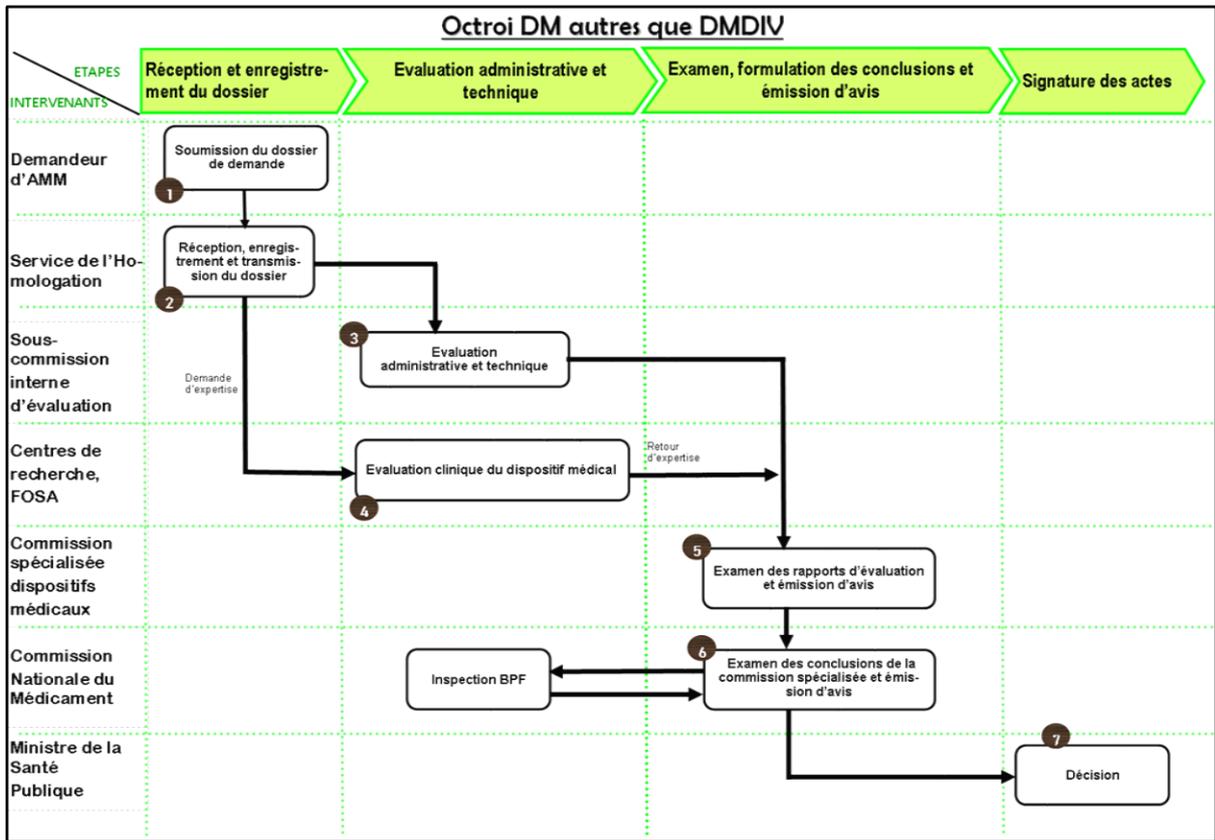


Figure 4 : Octroi d'AMM DM non DMDIV

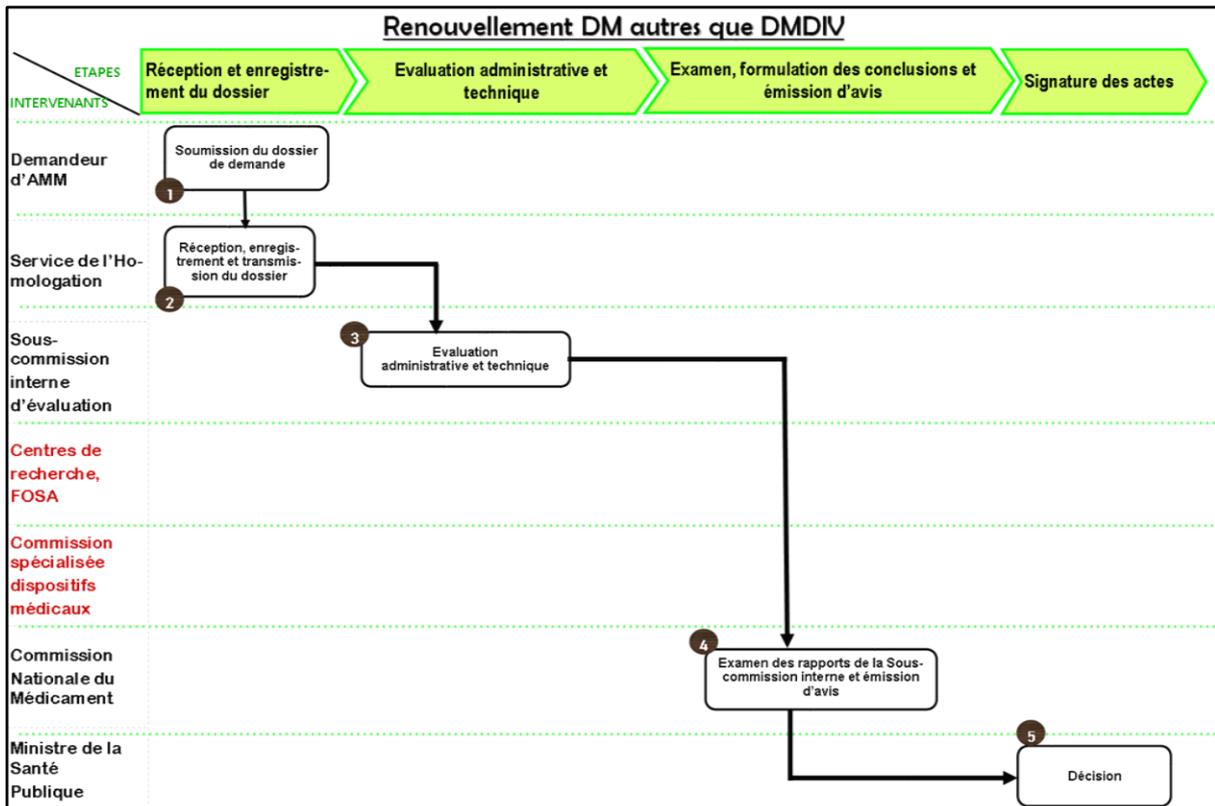


Figure 5 : Renouvellement d'AMM DM non DMDIV

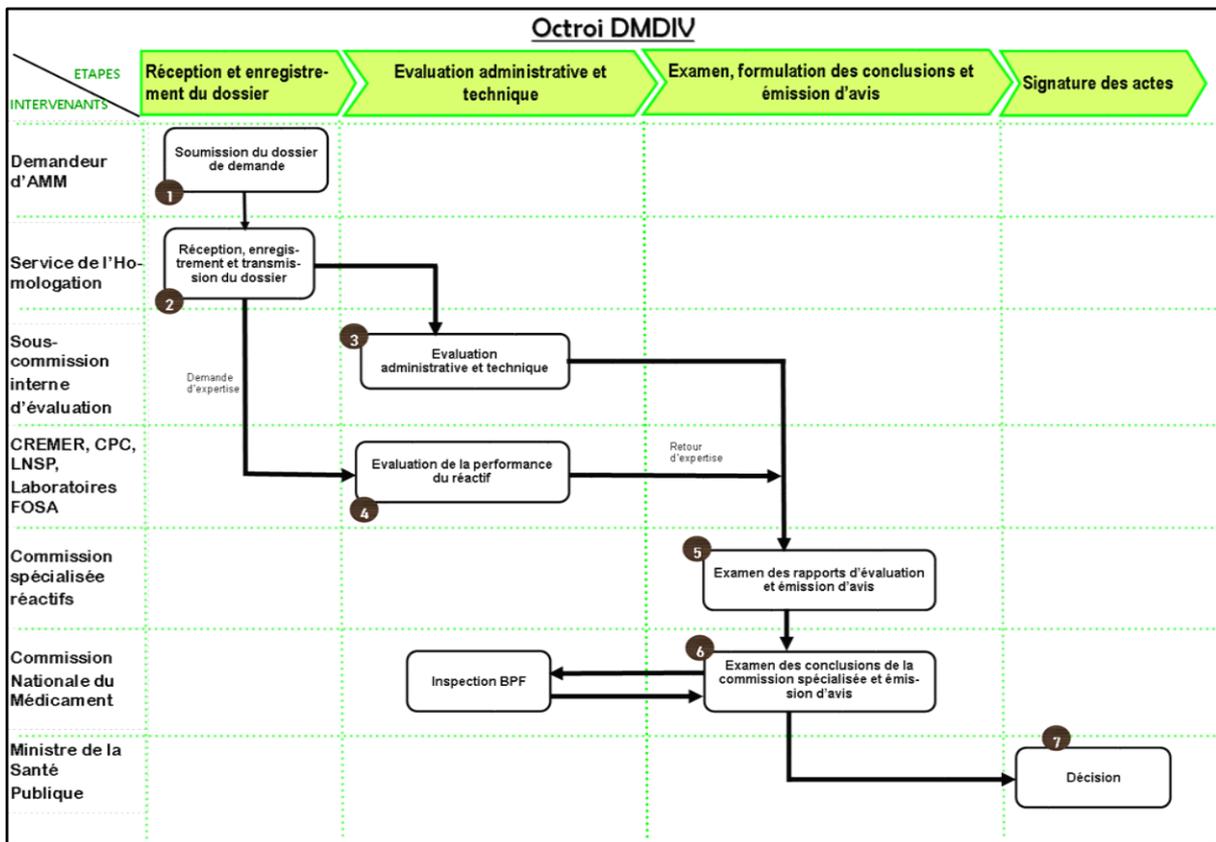


Figure 6 : Octroi d'AMM DMDIV

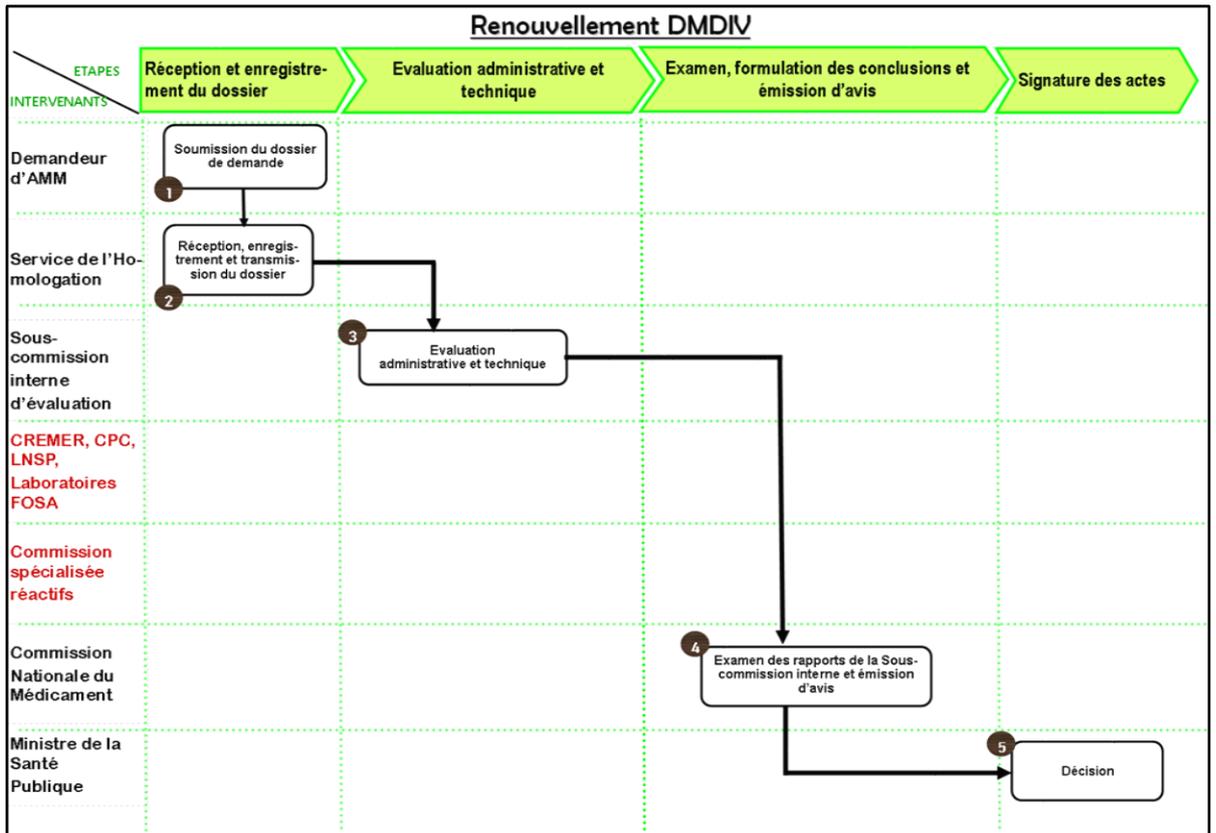


Figure 7 : Renouvellement d'AMM DMDIV

REFERENCES

1. loi n° 90/035 du 10 AOUT 1990 portant exercice et organisation de la profession de pharmacien au Cameroun
2. Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine multi-source (génériques)
3. Code de la santé publique français
4. <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-classe-desormais-les-substances-veneneuses>
5. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/prequalification-of-medicines-by-who>
6. lignes directrices pour la surveillance post-commercialisation des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, WHO

ANNEXES

Annexe 1 : Structuration du format CTD pour les médicaments

TABLE OF CONTENTS

MODULE 2 : COMMON TECHNICAL DOCUMENT SUMMARIES

2.3 : QUALITY OVERALL SUMMARY (QOS)

INTRODUCTION

2.3.S DRUG SUBSTANCE (NAME, MANUFACTURER)

- 2.3.S.1 General Information (name, manufacturer)
- 2.3.S.2 Manufacture (name, manufacturer)
- 2.3.S.3 Characterisation (name, manufacturer)
- 2.3.S.4 Control of Drug Substance (name, manufacturer)
- 2.3.S.5 Reference Standards or Materials (name, manufacturer)
- 2.3.S.6 Container Closure System (name, manufacturer)
- 2.3.S.7 Stability (name, manufacturer)

2.3.P DRUG PRODUCT (NAME, DOSAGE FORM)

- 2.3.P.1 Description and Composition of the Drug Product (name, dosage form)
- 2.3.P.2 Pharmaceutical Development (name, dosage form)
- 2.3.P.3 Manufacture (name, dosage form)
- 2.3.P.4 Control of Excipients (name, dosage form)
- 2.3.P.5 Control of Drug Product (name, dosage form)
- 2.3.P.6 Reference Standards or Materials (name, dosage form)
- 2.3.P.7 Container Closure System (name, dosage form)
- 2.3.P.8 Stability (name, dosage form)

2.3.A APPENDICES

- 2.3.A.1 Facilities and Equipment (name, manufacturer)

2.3.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation (name, dosage form, manufacturer)

2.3.A.3 Excipients

2.3.R REGIONAL INFORMATION

General Principles of Nonclinical Overview and Summaries

2.4 NONCLINICAL OVERVIEW

General Aspects

Content and Structural Format

2.6 NONCLINICAL WRITTEN AND TABULATED SUMMARIES

Nonclinical Written Summaries

Introduction

General Presentation Issues

2.6.1 Introduction

2.6.2 Pharmacology Written Summary

2.6.2.1 Brief Summary

2.6.2.2 Primary Pharmacodynamics

2.6.2.3 Secondary Pharmacodynamics

2.6.2.4 Safety Pharmacology

2.6.2.5 Pharmacodynamic Drug Interactions

2.6.2.6 Discussion and Conclusions

2.6.2.7 Tables and Figures

2.6.3 Pharmacology Tabulated Summary (see Appendix B)

2.6.4 Pharmacokinetics Written Summary

2.6.4.1 Brief Summary

2.6.4.2 Methods of Analysis

2.6.4.3 Absorption

2.6.4.4 Distribution

2.6.4.5 Metabolism (interspecies comparison)

2.6.4.6 Excretion

2.6.4.7 Pharmacokinetic Drug Interactions

2.6.4.8 Other Pharmacokinetic Studies

2.6.4.9 Discussion and Conclusions

2.6.4.10 Tables and Figures

2.6.5 Pharmacokinetics Tabulated Summary (see Appendix B)

2.6.6 Toxicology Written Summary

2.6.6.1 Brief Summary

2.6.6.2 Single-Dose Toxicity

2.6.6.3 Repeat-Dose Toxicity (including supportive toxicokinetics evaluation)

2.6.6.4 Genotoxicity

- 2.6.6.5 Carcinogenicity (including supportive toxicokinetics evaluations)
- 2.6.6.6 Reproductive and Developmental Toxicity (including range-finding studies and supportive toxicokinetics evaluations)
- 2.6.6.7 Local Tolerance
- 2.6.6.8 Other Toxicity Studies (if available)
- 2.6.6.9 Discussion and Conclusions
- 2.6.6.10 Tables and Figures
- 2.6.7 Toxicology Tabulated Summary (see Appendix B)

2.5: CLINICAL OVERVIEW

Preamble

Table of Contents

Detailed Discussion of Content of the Clinical Overview Sections

2.5.1 Product Development Rationale

2.5.2 Overview of Biopharmaceutics

2.5.3 Overview of Clinical Pharmacology

2.5.4 Overview of Efficacy

2.5.5 Overview of Safety

2.5.6 Benefits and Risks Conclusions

2.5.7 Literature References

2.7 : CLINICAL SUMMARY

Preamble

Table of Contents

Detailed Guidance on Sections of the Clinical Summary

2.7.1 Summary of Biopharmaceutic Studies and Associated Analytical Methods

2.7.1.1 Background and Overview

2.7.1.2 Summary of Results of Individual Studies

2.7.1.3 Comparison and Analyses of Results Across Studies

2.7.1.4 Appendix

2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies

2.7.2.1 Background and Overview

2.7.2.2 Summary of Results of Individual Studies

2.7.2.3 Comparison and Analyses of Results Across Studies

2.7.2.4 Special Studies

2.7.2.5 Appendix

2.7.3 Summary of Clinical Efficacy

2.7.3.1 Background and Overview of Clinical Efficacy

2.7.3.2 Summary of Results of Individual Studies

2.7.3.3 Comparison and Analyses of Results Across Studies

2.7.3.3.1 *Study Populations*

2.7.3.3.2 *Comparison of Efficacy Results of all Studies*

2.7.3.3.3 *Comparison of Results in Sub-populations*

2.7.3.4 Analysis of Clinical Information Relevant to Dosing Recommendations

2.7.3.5 Persistence of Efficacy and/or Tolerance Effects

2.7.3.6 Appendix

2.7.4 Summary of Clinical Safety

2.7.4.1 Exposure to the Drug

2.7.4.1.1 *Overall Safety Evaluation Plan and Narratives of Safety Studies*

2.7.4.1.2 *Overall Extent of Exposure*

2.7.4.1.3 *Demographic and Other Characteristics of Study Population*

2.7.4.2 Adverse Events

2.7.4.2.1 *Analysis of Adverse Events*

2.7.4.2.2 *Narratives*

2.7.4.3 Clinical Laboratory Evaluations

2.7.4.4 Vital Signs, Physical Findings, and Other Observations Related to Safety

2.7.4.5 Safety in Special Groups and Situations

2.7.4.5.1 *Intrinsic Factors*

2.7.4.5.2 *Extrinsic Factors*

2.7.4.5.3 *Drug Interactions*

2.7.4.5.4 *Use in Pregnancy and Lactation*

2.7.4.5.5 *Overdose*

2.7.4.5.6 *Drug Abuse*

2.7.4.5.7 *Withdrawal and Rebound*

2.7.4.5.8 *Effects on Ability to Drive or Operate Machinery or Impairment of Mental Ability*

MODULE 3 : QUALITY

3.1. TABLE OF CONTENTS OF MODULE 3

3.2. BODY OF DATA

3.2.S DRUG SUBSTANCE (NAME, MANUFACTURER)

3.2.S.1 General Information (name, manufacturer)

3.2.S.1.1 Nomenclature (name, manufacturer)

3.2.S.1.2 Structure (name, manufacturer)

3.2.S.1.3 General Properties (name, manufacturer)

3.2.S.2 Manufacture (name, manufacturer)

3.2.S.2.1 Manufacturer(s) (name, manufacturer)

3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls (name, manufacturer)

3.2.S.2.3 Control of Materials (name, manufacturer)

- 3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates (name, manufacturer)
- 3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation (name, manufacturer)
- 3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development (name, manufacturer)
- 3.2.S.3 Characterisation (name, manufacturer)
 - 3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and other Characteristics (name, manufacturer)
 - 3.2.S.3.2 Impurities (name, manufacturer)
- 3.2.S.4 Control of Drug Substance (name, manufacturer)
 - 3.2.S.4.1 Specification (name, manufacturer)
 - 3.2.S.4.2 Analytical Procedures (name, manufacturer)
 - 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures (name, manufacturer)
 - 3.2.S.4.4 Batch Analyses (name, manufacturer)
 - 3.2.S.4.5 Justification of Specification (name, manufacturer)
- 3.2.S.5 Reference Standards or Materials (name, manufacturer)
- 3.2.S.6 Container Closure System (name, manufacturer)
- 3.2.S.7 Stability (name, manufacturer)
 - 3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions (name, manufacturer)
 - 3.2.S.7.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment (name, manufacturer)
 - 3.2.S.7.3 Stability Data (name, manufacturer)

3.2.P DRUG PRODUCT (NAME, DOSAGE FORM)

- 3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product (name, dosage form)
- 3.2.P.2 Pharmaceutical Development (name, dosage form)
 - 3.2.P.2.1 Components of the Drug Product (name, dosage form)
 - 3.2.P.2.1.1 Drug Substance (name, dosage form)
 - 3.2.P.2.1.2 Excipients (name, dosage form)
 - 3.2.P.2.2 Drug Product (name, dosage form)
 - 3.2.P.2.2.1 Formulation Development (name, dosage form)
 - 3.2.P.2.2.2 Overages (name, dosage form)
 - 3.2.P.2.2.3 Physicochemical and Biological Properties (name, dosage form)
 - 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development (name, dosage form)
 - 3.2.P.2.4 Container Closure System (name, dosage form)
 - 3.2.P.2.5 Microbiological Attributes (name, dosage form)
 - 3.2.P.2.6 Compatibility (name, dosage form)
- 3.2.P.3 Manufacture (name, dosage form)
 - 3.2.P.3.1 Manufacturer(s) (name, dosage form)
 - 3.2.P.3.2 Batch Formula (name, dosage form)
 - 3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls (name, dosage form)

- 3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates (name, dosage form)
- 3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation (name, dosage form)
- 3.2.P.4 Control of Excipients (name, dosage form)
 - 3.2.P.4.1 Specifications (name, dosage form)
 - 3.2.P.4.2 Analytical Procedures (name, dosage form)
 - 3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures (name, dosage form)
 - 3.2.P.4.4 Justification of Specifications (name, dosage form)
 - 3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin (name, dosage form)
 - 3.2.P.4.6 Novel Excipients (name, dosage form)
- 3.2.P.5 Control of Drug Product (name, dosage form)
 - 3.2.P.5.1 Specification(s) (name, dosage form)
 - 3.2.P.5.2 Analytical Procedures (name, dosage form)
 - 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures (name, dosage form)
 - 3.2.P.5.4 Batch Analyses (name, dosage form)
 - 3.2.P.5.5 Characterisation of Impurities (name, dosage form)
 - 3.2.P.5.6 Justification of Specification(s) (name, dosage form)
- 3.2.P.6 Reference Standards or Materials (name, dosage form)
- 3.2.P.7 Container Closure System (name, dosage form)
- 3.2.P.8 Stability (name, dosage form)
 - 3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion (name, dosage form)
 - 3.2.P.8.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment (name, dosage form)
 - 3.2.P.8.3 Stability Data (name, dosage form)

3.2.A APPENDICES

- 3.2.A.1 Facilities and Equipment (name, manufacturer)
- 3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation (name, dosage form, manufacturer)
- 3.2.A.3 Excipients

3.2.R REGIONAL INFORMATION

3.3 LITERATURE REFERENCES

MODULE 4: NONCLINICAL STUDY REPORTS

- 4.1 Table of Contents of Module 4
- 4.2 Study Reports
- 4.3 Literature References

APPENDIX A

Examples of Tables and Figures for Written Summaries

APPENDIX B

The Nonclinical Tabulated Summaries - Templates

APPENDIX C

The Nonclinical Tabulated Summaries - Examples

MODULE 5 : CLINICAL STUDY REPORTS

Preamble

Detailed Organisation of Clinical Study Reports and Related Information in Module 5

5.1 Table of Contents of Module 5

5.2 Tabular Listing of All Clinical Studies

5.3 Clinical Study Reports

5.3.1 Reports of Biopharmaceutic Studies

5.3.1.1 Bioavailability (BA) Study Reports

5.3.1.2 Comparative BA and Bioequivalence (BE) Study Reports

5.3.1.3 In Vitro – In Vivo Correlation Study Reports

5.3.1.4 Reports of Bioanalytical and Analytical Methods for Human Studies

5.3.2 Reports of Studies Pertinent to Pharmacokinetics Using Human Biomaterials

5.3.2.1 Plasma Protein Binding Study Reports

5.3.2.2 Reports of Hepatic Metabolism and Drug Interaction Studies

5.3.2.3 Reports of Studies Using Other Human Biomaterials

5.3.3 Reports of Human Pharmacokinetic (PK) Studies

5.3.3.1 Healthy Subject PK and Initial Tolerability Study Reports

5.3.3.2 Patient PK and Initial Tolerability Study Reports

5.3.3.3 Intrinsic Factor PK Study Reports

5.3.3.4 Extrinsic Factor PK Study Reports

5.3.3.5 Population PK Study Reports

5.3.4 Reports of Human Pharmacodynamic (PD) Studies

5.3.4.1 Healthy Subject PD and PK/PD Study Reports

5.3.4.2 Patient PD and PK/PD Study Reports

5.3.5 Reports of Efficacy and Safety Studies

5.3.5.1 Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication

5.3.5.2 Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies

5.3.5.3 Reports of Analyses of Data from More than One Study

5.3.5.4 Other Study Reports

5.3.6 Reports of Post-Marketing Experience

5.3.7 Case Report Forms and Individual Patient Listings

5.4 Literature References

ANNEXE 2 : Structuration du ToC pour les DM autres que DMDIV

CHAPTER 1 – REGIONAL ADMINISTRATIVE	
1.01	Cover Letter
1.02	Submission Table of Contents
1.03	List of Terms/Acronyms
1.04	Application Form/Administrative Information
1.05	Listing of Device(s)
1.06	Quality Management System, Full Quality System or Other Regulatory Certificates
1.07	Free Sale Certificate/ Certificate of Marketing authorization
1.08	Expedited Review Documentation
1.09	User Fees
1.10	Pre-Submission Correspondence and Previous Regulator Interactions
1.11	Acceptance for Review Checklist
1.12	Statements/Certifications/Declarations of Conformity
1.12.01	Performance and Voluntary Standard
1.12.02	Environmental Assessment
1.12.03	Clinical Trial Certifications
1.12.04	Indications for Use Statement with Rx and/or OTC designation Enclosure
1.12.05	Truthful and Accurate Statement
1.12.06	USFDA Class III Summary and Certification
1.12.07	Declaration of Conformity
1.13	Letters of Reference for Master Files
1.14	Letter of Authorization
1.15	Other Regional Administrative Information
CHAPTER 2 – SUBMISSION CONTEXT	
2.01	Chapter Table of Contents
2.02	General Summary of Submission
2.03	Summary and Certifications for Premarket Submissions
2.04	Device Description
2.04.01	Comprehensive Device Description and Principle of Operation
2.04.02	Description of Device Packaging
2.04.03	History of Development
2.04.04	Reference and Comparison to Similar and/or Previous Generations of the Device
2.04.05	Substantial Equivalence Discussion
2.05	Indications for Use and/or Intended Use and Contraindications
2.05.01	Intended Use; Intended Purpose; Intended User; Indications for Use
2.05.02	Intended Environment/Setting for use
2.05.03	Pediatric Use
2.05.04	Contraindications For Use
2.06	Global Market History
2.06.01	Global Market History
2.06.02	Global Incident Reports and Recalls
2.06.03	Sales, Incident and Recall Rates
2.06.04	Evaluation/Inspection Reports
2.07	Other Submission Context Information
CHAPTER 3 – NON-CLINICAL EVIDENCE	
3.01	Chapter Table of Contents
3.02	Risk Management
3.03	Essential Principles (EP) Checklist
3.04	Standards
3.04.01	List of Standards
3.04.02	Declaration and/or Certification of Conformity

3.05	Non-clinical Studies
3.05.01	Physical and Mechanical Characterization
3.05.01.01	[Study description, study identifier, date of initiation]
3.05.01.01.01	Summary
3.05.01.01.02	Full Report
3.05.01.01.03	Statistical Data
3.05.02	Chemical/Material Characterization
3.05.02.01	[Study description, study identifier, date of initiation]
3.05.02.01.01	Summary
3.05.02.01.02	Full Report
3.05.02.01.03	Statistical Data
3.05.03	Electrical Systems: Safety, Mechanical and Environmental Protection, and Electromagnetic Compatibility
3.05.03.01	[Study description, study identifier, date of initiation]
3.05.03.01.01	Summary
3.05.03.01.02	Full Report
3.05.03.01.03	Statistical Data
3.05.04	Radiation Safety
3.05.04.01	[Study description, study identifier, date of initiation]
3.05.04.01.01	Summary
3.05.04.01.02	Full Report
3.05.04.01.03	Statistical Data
3.05.05	Software/Firmware
3.05.05.01	Software/Firmware Description
3.05.05.02	Hazard Analysis
3.05.05.03	Software Requirement Specification
3.05.05.04	Architecture Design Chart
3.05.05.05	Software Design Specification
3.05.05.06	Traceability Analysis
3.05.05.07	Software Development Environment Description
3.05.05.08	Software Verification and Validation
3.05.05.08.01	[Study description, study identifier, date of initiation]
3.05.05.08.01.01	Summary
3.05.05.08.01.02	Full Report
3.05.05.08.01.03	Statistical Data
3.05.05.09	Revision Level History
3.05.05.10	Unresolved Anomalies (Bugs or Defects)
3.05.05.11	Cybersecurity
3.05.05.12	Interoperability
3.05.06	Biocompatibility and Toxicology Evaluation
3.05.06.01	[Study description, study identifier, date of initiation]
3.05.06.01.01	Summary
3.05.06.01.02	Full Report
3.05.06.01.03	Statistical Data
3.05.07	Non-Material-Mediated Pyrogenicity
3.05.07.01	[Study description, study identifier, date of initiation]
3.05.07.01.01	Summary
3.05.07.01.02	Full Report
3.05.07.01.03	Statistical Data
3.05.08	Safety of Materials of Biological Origin (human/animal)

3.05.08.01	Certificates
3.05.08.02	[Study description, study identifier, date of initiation]
3.05.08.02.01	Summary
3.05.08.02.02	Full Report
3.05.08.02.03	Statistical Data
3.05.09	Sterilization Validation
3.05.09.01	End-User Sterilization
3.05.09.01.01	[Study description, study identifier, date of initiation]
3.05.09.01.01.01	Summary
3.05.09.01.01.02	Full Report
3.05.09.01.01.03	Statistical Data
3.05.09.02	Manufacturer Sterilization
3.05.09.02.01	[Study description, study identifier, date of initiation]
3.05.09.02.01.01	Summary
3.05.09.02.01.02	Full Report
3.05.09.02.01.03	Statistical Data
3.05.09.03	Residual Toxicity
3.05.09.3.01	[Study description, study identifier, date of initiation]
3.05.09.3.01.01	Summary
3.05.09.3.01.02	Full Report
3.05.09.3.01.03	Statistical Data
3.05.09.4	Cleaning and Disinfection Validation
3.05.09.4.01	[Study description, study identifier, date of initiation]
3.05.09.4.01.01	Summary
3.05.09.4.01.02	Full Report
3.05.09.4.01.03	Statistical Data
3.05.09.5	Reprocessing of Single Use Devices Validation Data
3.05.09.5.01	[Study description, study identifier, date of initiation]
3.05.09.5.01.01	Summary
3.05.09.5.01.02	Full Report
3.05.09.5.01.03	Statistical Data
3.05.10	Animal Testing
3.05.10.01	[Study description, study identifier, date of initiation]
3.05.10.01.01	Summary
3.05.10.01.02	Full Report
3.05.10.01.03	Statistical Data
3.05.11	Usability/Human Factors
3.05.11.01	[Study description, study identifier, date of initiation]
3.05.11.01.01	Summary
3.05.11.01.02	Full Report
3.05.11.01.03	Statistical Data
3.06	Non-clinical Bibliography
3.07	Expiration Period and Package Validation
3.07.01	Product Stability
3.07.01.01	[Study description, study identifier, date of initiation]
3.07.01.01.01	Summary
3.07.01.01.02	Full Report
3.07.01.01.03	Statistical Data
3.07.02	Package Validation
3.07.02.01	[Study description, study identifier, date of initiation]
3.07.02.01.01	Summary
3.07.02.01.02	Full Report

3.07.02.01.03	Statistical Data
3.08	Other non-clinical Evidence
3.08.01	[Study description, study identifier, date of initiation]
3.08.01.01	Summary
3.08.01.02	Full Report
3.08.01.03	Statistical Data
CHAPTER 4 – CLINICAL EVIDENCE	
4.01	Chapter Table of Contents
4.02	Overall Clinical Evidence Summary
4.02.01	Clinical Evaluation Report
4.02.02	Device Specific Clinical Trials
4.02.02.01	[Trial description, protocol #, date of initiation]
4.02.02.01.01	Clinical Trial Summary
4.02.02.01.02	Clinical Trial Report
4.02.02.01.03	Clinical Trial Data
4.02.03	Clinical Literature Review and Other Reasonable Known Information
4.03	IRB Approved Informed Consent Forms
4.04	Investigators Sites and IRB Contact Information
4.05	Other Clinical Evidence
4.05.01	[Study description, study identifier, date of initiation]
4.05.01.01	Summary
4.05.01.02	Full Report
4.05.01.03	Statistical Data
CHAPTER 5 – LABELLING AND PROMOTIONAL MATERIAL	
5.01	Chapter Table of Contents
5.02	Product/Package Labels
5.03	Package Insert/Instructions for Use
5.04	e-labelling
5.05	Physician Labelling
5.06	Patient Labelling
5.07	Technical/Operators Manual
5.08	Patient File Stickers/Cards and Implant Registration Cards
5.09	Product Brochures
5.10	Other Labelling and Promotional Material
CHAPTER 6A – QUALITY MANAGEMENT SYSTEM PROCEDURES	
6A.01	Cover Letter
6A.02	Chapter Table of Contents
6A.03	Administrative
6A.03.1	Product Descriptive Information
6A.03.2	General Manufacturing Information
6A.03.3	Required Forms
6A.04	Quality management system procedures
6A.05	Management responsibilities procedures
6A.06	Resource management procedures
6A.07	Product realization procedures
6A.08	Design and development procedures
6A.09	Purchasing procedures
6A.10	Production and service controls procedures
6A.11	Control of monitoring and measuring devices procedures
6A.12	QMS measurement, analysis and improvement procedures
6A.13	Other Quality System Procedures Information
CHAPTER 6B – QUALITY MANAGEMENT SYSTEM DEVICE SPECIFIC INFORMATION	
6B.01	Chapter Table of Contents
6B.02	Quality management system information

6B.03	Management responsibilities information
6B.04	Resource management information
6B.05	Device Specific Quality Plan
6B.06	Product realization information
6B.07	Design and development information
6B.08	Purchasing information
6B.09	Production and service controls information
6B.10	Control of monitoring and measuring devices information
6B.11	QMS measurement, analysis and improvement information
6B.12	Other Device Specific Quality Management System Information

ANNEXE 3 : STRUCTURATION DU TOC POUR LES DMDIV

CHAPTER 1 – REGIONAL ADMINISTRATIVE	
1.01	Cover Letter
1.02	Submission Table of Contents
1.03	List of Terms/Acronyms
1.04	Application Form/Administrative Information
1.05	Listing of Device(s)
1.06	Quality Management System, Full Quality System or other Regulatory Certificates
1.07	Free Sale Certificate/ Certificate of Marketing authorization
1.08	Expedited Review Documentation
1.09	User Fees
1.10	Pre-Submission Correspondence and Previous Regulator Interactions
1.11	Acceptance for Review Checklist
1.12	Statements/Certifications/Declarations of Conformity
1.12.01	Performance and Voluntary Standard
1.12.02	Environmental Assessment
1.12.03	Clinical Trial Certifications
1.12.04	Indications for Use Statement with Rx and/or OTC designation Enclosure
1.12.05	Truthful and Accurate Statement
1.12.06	Declaration of Conformity
1.13	Letters of Reference for Master Files
1.14	Letter of Authorization
1.15	Other Regional Administrative Information
CHAPTER 2 – SUBMISSION CONTEXT	
2.01	Chapter Table of Contents
2.02	General Summary of Submission
2.03	Summary and Certifications for Premarket Submissions
2.04	Device Description
2.04.01	Comprehensive Device Description and Principle of Operation
2.04.02	Material Specifications
2.04.03	Description of Device Packaging
2.04.04	History of Development
2.04.05	Reference and Comparison to Similar and/or Previous Generations of the Device
2.04.06	Substantial Equivalence Discussion
2.05	Indications for Use and/or Intended Use
2.05.01	Intended Use; Intended Purpose; Intended User; Indications for Use
2.05.02	Intended Environment/Setting for use

2.05.03	Pediatric Use
2.05.04	Contraindications for Use
2.06	Global Market History
2.06.01	Global Market History
2.06.02	Global Incident Reports and Recalls
2.06.03	Sales, Incident and Recall Rates
2.06.04	Evaluation/Inspection Reports
2.07	Other Submission Context Information
CHAPTER 3 – ANALYTICAL PERFORMANCE AND OTHER EVIDENCE	
3.01	Chapter Table of Contents
3.02	Risk Management
3.03	Essential Principles (EP) Checklist
3.04	Standards
3.04.01	List of Standards
3.04.02	Declaration and/or Certification of Conformity
3.05	Analytical Performance
3.05.01	Stability of Sample(s)
3.05.01.01	[Study description, study identifier, date of initiation, date of completion]
3.05.01.01.01	Summary
3.05.01.01.02	Full Report
3.05.01.01.03	Statistical Data
3.05.02	Validation of Specimens
3.05.02.01	[Study description, study identifier, date of initiation, date of completion]
3.05.02.01.01	Summary
3.05.02.01.02	Full Report
3.05.02.01.03	Statistical Data
3.05.03	Metrological traceability of calibrator and control material values
3.05.03.01	[Study description, study identifier, date of initiation, date of completion]
3.05.03.01.01	Summary
3.05.03.01.02	Full Report
3.05.03.01.03	Statistical Data
3.05.04	Accuracy of Measurement
3.05.04.01	Trueness
3.05.04.01.01	[Study description, study identifier, date of initiation, date of completion]
3.05.04.01.01.01	Summary
3.05.04.01.01.02	Full Report
3.05.04.01.01.03	Statistical Data
3.05.04.02	Precision (Repeatability and Reproducibility)
3.05.04.02.01	[Study description, study identifier, date of initiation, date of completion]
3.05.04.02.01.01	Summary
3.05.04.02.01.02	Full Report
3.05.04.02.01.03	Statistical Data
3.05.05	Analytical Sensitivity
3.05.05.01	[Study description, study identifier, date of initiation, date of completion]
3.05.05.01.01	Summary
3.05.05.01.02	Full Report
3.05.05.01.03	Statistical Data
3.05.06	Analytic Specificity

3.05.06.01	[Study description, study identifier, date of initiation, date of completion]
3.05.06.01.01	Summary
3.05.06.01.02	Full Report
3.05.06.01.03	Statistical Data
3.05.07	High Dose Hook Effect
3.05.07.01	[Study description, study identifier, date of initiation, date of completion]
3.05.07.01.01	Summary
3.05.07.01.02	Full Report
3.05.07.01.03	Statistical Data
3.05.08	Measuring Range of the Assay
3.05.08.01	[Study description, study identifier, date of initiation, date of completion]
3.05.08.01.01	Summary
3.05.08.01.02	Full Report
3.05.08.01.03	Statistical Data
3.05.09	Validation of Assay Cut-off
3.05.09.01	[Study description, study identifier, date of initiation, date of completion]
3.05.09.01.01	Summary
3.05.09.01.02	Full Report
3.05.09.01.03	Statistical Data
3.05.10	Validation of the Assay Procedure
3.05.10.01	[Study description, study identifier, date of initiation, date of completion]
3.05.10.01.01	Summary
3.05.10.01.02	Full Report
3.05.10.01.03	Statistical Data
3.06	Other Studies
3.06.01	Electrical Systems: Safety, Mechanical and Environmental Protection, and Electromagnetic Compatibility
3.06.01.01	[Study description, study identifier, date of initiation, date of completion]
3.06.01.01.01	Summary
3.06.01.01.02	Full Report
3.06.01.01.03	Statistical Data
3.06.02	Software/Firmware
3.06.02.01	Software/Firmware Description
3.06.02.02	Hazard Analysis
3.06.02.03	Software Requirement Specification
3.06.02.04	Architecture Design Chart
3.06.02.05	Software Design Specification
3.06.02.06	Traceability Analysis
3.06.02.07	Software Life Cycle Process Description
3.06.02.08	Software Verification and Validation
3.06.02.08.01	[Study description, study identifier, date of initiation]
3.06.02.08.01.01	Summary
3.06.02.08.01.02	Full Report
3.06.02.08.01.03	Statistical Data
3.06.02.09	Revision Level History
3.06.02.10	Unresolved Anomalies (Bugs or Defects)
3.06.02.11	Cybersecurity
3.06.02.12	Interoperability
3.06.03	Cleaning and Disinfection Validation
3.06.3.01	[Study description, study identifier, date of initiation, date of completion]
3.06.3.01.01	Summary
3.06.3.01.02	Full Report

3.06.3.01.03	Statistical Data
3.06.04	Usability/Human Factors
3.06.04.01	[Study description, study identifier, date of initiation, date of completion]
3.06.04.01.01	Summary
3.06.04.01.02	Full Report
3.06.04.01.03	Statistical Data
3.06.05	Stability of the IVD
3.06.05.01	Claimed Shelf-life
3.06.05.01.01	[Study description, study identifier, date of initiation, date of completion]
3.06.05.01.01.01	Summary
3.06.05.01.01.02	Full Report
3.06.05.01.01.03	Statistical Data
3.06.05.02	In Use Stability
3.06.05.02.01	[Study description, study identifier, date of initiation, date of completion]
3.06.05.02.01.01	Summary
3.06.05.02.01.02	Full Report
3.06.05.02.01.03	Statistical Data
3.06.05.03	Shipping Stability
3.06.05.3.01	[Study description, study identifier, date of initiation, date of completion]
3.06.05.3.01.01	Summary
3.06.05.3.01.02	Full Report
3.06.05.3.01.03	Statistical Data
3.07	Analytical Performance and Other Evidence Bibliography
3.08	Other Evidence
3.08.01	[Study description, study identifier, date of initiation, date of completion]
3.08.01.01	Summary
3.08.01.02	Full Report
3.08.01.03	Statistical Data
CHAPTER 4 – CLINICAL EVIDENCE	
4.01	Chapter Table of Contents
4.02	Overall Clinical Evidence Summary
4.02.01	Expected Values/Reference Ranges
4.02.02	Clinical Evidence Evaluation Report
4.02.03	Device Specific Clinical Studies
4.02.03.01	[Study description, protocol #, date of initiation, date of completion]
4.02.03.01.01	Clinical Study Summary
4.02.03.01.02	Clinical Study Report
4.02.02.01.03	Clinical Study Data
4.02.04	Clinical Literature Review and Other Reasonable Known Information
4.03	IRB Approved Informed Consent Forms
4.04	Investigators Sites and IRB contact information
4.05	Other Clinical Evidence
4.05.01	[Study description, study identifier, date of initiation, date of completion]
4.05.01.01	Summary
4.05.01.02	Full Report
4.05.01.03	Statistical Data
CHAPTER 5 – LABELLING AND PROMOTIONAL MATERIAL	
5.01	Chapter Table of Contents

5.02	Product/Package Labels
5.03	Package Insert/Instructions for Use
5.04	e-labelling
5.05	Patient Labelling
5.06	Technical/Operators Manual
5.07	Product Brochures
5.08	Other Labelling and Promotional Material
CHAPTER 6A – QUALITY MANAGEMENT SYSTEM PROCEDURES	
6A.01	Cover Letter
6A.02	Chapter Table of Contents
6A.03	Administrative
6A.03.01	Product Descriptive Information
6A.03.02	General Manufacturing Information
6A.03.03	Required Forms
6A.04	Quality management system procedures
6A.05	Management responsibilities procedures
6A.06	Resource management procedures
6A.07	Product realization procedures
6A.08	Design and development procedures
6A.09	Purchasing procedures
6A.10	Production and service controls procedures
6A.11	Control of monitoring and measuring devices procedures
6A.12	QMS measurement, analysis and improvement procedures
6A.13	Other Quality System Procedures Information
CHAPTER 6B – QUALITY MANAGEMENT SYSTEM DEVICE SPECIFIC INFORMATION	
6B.01	Chapter Table of Contents
6B.02	Quality management system information
6B.03	Management responsibilities information
6B.04	Resource management information
6B.05	Device Specific Quality Plan
6B.06	Product realization information
6B.07	Design and development information
6B.08	Purchasing information
6B.09	Production and service controls information
6B.10	Control of monitoring and measuring devices information
6B.11	QMS measurement, analysis and improvement information
6B.12	Other Device Specific Quality Management System Information

ANNEXE 4 : Principes essentiels s’appliquant aux DM et DMDIV

Principes Généraux

1. Les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de DIV doivent atteindre les performances prévues par leur fabricant et doivent être conçus et fabriqués de telle sorte que, dans les conditions d'utilisation prévues, ils conviennent à l'usage auquel ils sont destinés. Ils doivent être sûrs et fonctionner comme prévu, doivent présenter des risques acceptables par rapport aux avantages pour le patient, et ne doivent pas compromettre l'état clinique ou la sécurité des patients, ou la sécurité et la santé des utilisateurs ou, le cas échéant, d'autres personnes.

2. Les fabricants doivent établir, mettre en œuvre, documenter et maintenir un système de gestion des risques pour garantir la qualité, la sécurité et les performances continues du dispositif médical et du dispositif médical de DIV. La gestion des risques doit être comprise comme un processus itératif continu tout au long du cycle de vie d'un dispositif médical et d'un dispositif médical de DIV, nécessitant une mise à jour systématique et régulière. Dans le cadre de la gestion des risques, les fabricants devraient :
 - établir et documenter un plan de gestion des risques couvrant chaque dispositif médical et dispositif médical de DIV ;
 - identifier et analyser les dangers connus et prévisibles associés à chaque dispositif médical et dispositif médical de DIV ;
 - estimer et évaluer les risques associés à, et se produisant pendant, l'utilisation prévue et pendant une mauvaise utilisation raisonnablement prévisible ;
 - éliminer ou contrôler les risques visés au point c);
 - évaluer l'impact des informations issues des phases de production et de post-production sur le risque global.
 - sur la base de l'évaluation de l'impact des informations visées au point e), modifier si nécessaire les mesures de contrôle conformément aux exigences
3. Les mesures de contrôle des risques adoptées par les fabricants pour la conception et la fabrication du dispositif médical et du dispositif médical de DIV doivent être conformes aux principes de sécurité. Les fabricants devraient contrôler les risques de sorte que le risque résiduel associé à chaque danger ainsi que le risque résiduel global soient jugés acceptables.

Dans l'ordre de priorité le fabricant doit :

- éliminer ou réduire de manière appropriée les risques grâce à une conception et une fabrication sûres ;
 - le cas échéant, prendre des mesures de protection adéquates, y compris des alarmes si nécessaire, par rapport aux risques qui ne peuvent être éliminés ; et
 - fournir des informations de sécurité (avertissements/précautions/contre-indications) et, le cas échéant, une formation aux utilisateurs.
4. Le fabricant doit informer les utilisateurs de tout risque résiduel potentiel.
 5. Pour éliminer ou réduire les risques liés à l'utilisation, le fabricant doit :
 - a. réduire de manière appropriée les risques liés:
 - aux caractéristiques du DM et du DMDIV
 - l'environnement dans lequel le DM est utilisé (ergonomie/facilité d'utilisation, tolérance à la poussière et à l'humidité)

- b. tenir compte des connaissances techniques, de l'expérience, de l'éducation, de la formation et de l'environnement d'utilisation et, le cas échéant, des conditions médicales et physiques des utilisateurs prévus.
6. Les caractéristiques et les performances d'un DM et d'un DMDIV ne doivent pas être altérées au point de compromettre la santé ou la sécurité du patient et de l'utilisateur ou d'autres personnes pendant la durée de vie prévue du dispositif. Le fabricant doit spécifier les contraintes qui peuvent survenir dans des conditions normales d'utilisation.
 7. Les DM et DMDIV devraient être conçus, fabriqués et emballés de manière à ce que leurs caractéristiques et performance, y compris l'intégrité et la propreté du produit ne soient pas altérées par le transport et le stockage. La performance, la sécurité et la stérilité du DM et du DMDIV doivent être suffisamment maintenues pendant toute la durée de conservation spécifiée par le fabricant.
 8. Les DM et les DMDDIV doivent avoir une stabilité acceptable pendant leur durée de conservation, pendant leur utilisation et pendant le transport ou l'expédition.
 9. Tous les risques connus et prévisibles, et tous les effets secondaires indésirables, doivent être minimisés et être acceptables / avantages liés à la performance du dispositif dans les conditions d'utilisation prévues.

A. Evaluation Clinique

1. Le cas échéant et selon les exigences juridictionnelles, une évaluation clinique peut être requise. Une évaluation clinique tient compte des données cliniques pour établir le rapport bénéfice/risque favorable pour le DM et DMDIV sous la forme d'un ou plusieurs des éléments suivants :
 - rapports d'investigation clinique (pour les DIV, rapports d'évaluation des performances cliniques)
 - littérature scientifique publiée/revues
 - expérience Clinique
2. Les investigations cliniques doivent être menées conformément aux principes éthiques (Déclaration d'Helsinki).

C'est un ensemble de principes qui protègent les droits, la sécurité et le bien-être des sujets humains.

Ce sont des considérations importantes qui prévalent sur les intérêts de la science et de la société.

B. Propriétés Chimiques, Physiques et Biologiques

1. En ce qui concerne les propriétés chimiques, physiques et biologiques d'un dispositif médical et d'un dispositif médical de DIV, une attention particulière doit être accordée aux éléments suivants :

- a. le choix des matériaux et substances utilisés, notamment en ce qui concerne :
 - toxicité
 - biocompatibilité ; et
 - inflammabilité;
 - b. l'impact des procédés sur les propriétés des matériaux ;
 - c. le cas échéant, les résultats de recherches biophysiques ou de modélisation dont la validité a été préalablement démontrée ;
 - d. les propriétés mécaniques des matériaux utilisés, reflétant, le cas échéant, des éléments tels que la résistance, la ductilité, la résistance à la rupture, la résistance à l'usure et la résistance à la fatigue ;
 - e. propriétés de surface; et
 - f. la confirmation que le dispositif répond à toute spécification chimique et/ou physique définies.
2. Les DM et DMDIV devraient être conçus, fabriqués et emballés de manière à réduire au minimum le risque posé par les contaminants et les résidus (utilisateurs, patients, transporteur). Une attention particulière doit être portée aux tissus des utilisateurs et des patients exposés à ces contaminants et résidus ainsi qu'à la durée et à la fréquence d'exposition.
 3. Le DM et DMDIV doivent être conçus et fabriqués de manière à réduire de manière appropriée les risques posés par l'émission de substance (y compris la lixiviation et/ou l'évaporation), les produits de dégradation, les résidus de traitement, etc. Une attention particulière doit être accordée aux fuites ou le lessivage de substances cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction.
 4. Le DM et DMDIV devraient être conçus et fabriqués de manière à réduire de manière appropriée les risques posés par la pénétration involontaire de substances dans le dispositif, dans les conditions normales d'usage.
 5. Les DM et DM de DIV et leurs procédés de fabrication devraient être conçus de manière à éliminer ou à réduire de manière appropriée le risque d'infection pour les utilisateurs et toutes les autres personnes susceptibles d'entrer en contact avec le et dispositif. La conception devrait :
 - a. permettre une manipulation facile et sûre ;
 - b. réduire de manière appropriée toute fuite microbienne du dispositif médical et du dispositif médical de DIV et/ou l'exposition microbienne pendant l'utilisation ;
 - c. prévenir la contamination microbienne du DM et du DMDIV ou de son contenu (par exemple, des échantillons) ; et/ou

- d. réduire de manière appropriée les risques d'exposition involontaire (par exemple, les coupures et les piqûres (comme les blessures par piqûre d'aiguille), les éclaboussures dans les yeux, etc..)

C. Sterilisation et Contamination Microbienne

1. Si nécessaire, DM et DMDIV doivent être conçus pour faciliter leur nettoyage, leur désinfection, leur stérilisation et leur restérilisation en toute sécurité.
2. Les DM et DMDIV étiquetés comme ayant un état microbien spécifique devraient être conçus, fabriqués et emballés de manière à garantir qu'ils restent dans cet état lors de leur mise sur le marché et qu'ils le restent dans les conditions de transport et de stockage spécifiées par le fabricant.
3. Les DM et DMDIV livrés à l'état stérile devraient être conçus, fabriqués et emballés conformément à des procédures appropriées, afin de garantir qu'ils sont stériles lors de leur MM et que, à moins que l'emballage destiné à maintenir leur état stérile soit endommagé, ils restent stériles, dans les conditions de transport et de stockage spécifiées par le fabricant, jusqu'à ce que cet emballage soit ouvert au point d'utilisation. Il convient de s'assurer que l'intégrité de cet emballage est clairement évidente pour l'utilisateur final (par exemple, grâce à l'utilisation d'emballages inviolables).
4. Les DM et DMDIV étiquetés comme stériles doivent être traités, fabriqués, emballés et stérilisés au moyen de méthodes appropriées et validées. La durée de conservation de ces DM et DMDIV doit être déterminée par des méthodes validées.
5. Les DM et DMDIV destinés à être stérilisés, soit par le fabricant, soit par l'utilisateur, doivent être fabriqués et emballés dans des conditions et des installations appropriées et contrôlées.
6. Lorsque les DM et DMDIV sont fournis non stériles et sont destinés à être stérilisés avant utilisation :
 - a. le système d'emballage doit minimiser le risque de contamination microbienne et doit être adapté à la méthode de stérilisation indiquée par le fabricant ; et
 - b. la méthode de stérilisation indiquée par le fabricant doit être validée.
7. Pour les DM et DMDIV mis sur le marché dans des conditions stériles et non stériles, l'étiquette doit clairement distinguer ces versions.

D. Considérations liées à l'Environnement et Conditions d'utilisation

1. Si le DM et DMDIV est destiné à être utilisé en combinaison avec d'autres dispositifs médicaux ou dispositifs et/ou équipements médicaux de DIV, l'ensemble de la combinaison, y compris le système de connexion, doit être sûr et ne doit pas altérer les performances spécifiées du DM et DMDIV . Toute restriction d'utilisation connue s'appliquant à de telles combinaisons doit être indiquée sur l'étiquette et/ou dans les instructions d'utilisation. Toutes les connexions que l'utilisateur doit manipuler, telles que le transfert de fluide, de

gaz, le couplage électrique ou mécanique, doivent être conçues et fabriquées de manière à éliminer ou à réduire de manière appropriée tous les risques possibles, y compris les connexions incorrectes ou les risques pour la sécurité.

2. Les DM et DMDIV doivent être conçus et fabriqués en tenant compte de l'environnement et des conditions d'utilisation prévus, et de manière à supprimer ou à réduire de manière appropriée la :
 - a. les risques de blessures pour les utilisateurs ou d'autres personnes en rapport avec ses caractéristiques physiques et ergonomiques/d'utilisation ;
 - b. les risques d'erreur de l'utilisateur en raison de la conception DM et DMDIV , des caractéristiques ergonomiques et de l'environnement dans lequel le DM et DMDIV est destiné à être utilisé ;
 - c. les risques liés à des influences externes ou des conditions environnementales raisonnablement prévisibles, telles que les champs magnétiques, les effets électriques et électromagnétiques externes, les décharges électrostatiques, les rayonnements associés aux procédures diagnostiques ou thérapeutiques, la pression, l'humidité, la température et/ou les variations de pression et d'accélération ;
 - d. les risques associés à l'utilisation du DM et DMDIV lorsqu'il entre en contact avec des matériaux, des liquides et des substances, y compris des gaz, auxquels il est exposé dans les conditions d'utilisation prévues ;
 - e. les risques associés à l'éventuelle interaction négative entre le logiciel et l'environnement des technologies de l'information (TI) dans lequel il fonctionne et interagit ;
 - f. les risques environnementaux liés à la sortie inattendue de substances du DM et DMDIV pendant l'utilisation;
 - g. le risque d'identification incorrecte des spécimens/échantillons/données et le risque de résultats erronés en raison, par exemple, d'un codage couleur et/ou numérique confus sur les réceptacles d'échantillons, les pièces amovibles et/ou les accessoires utilisés pour effectuer l'analyse, le test ou le dosage comme prévu; et
 - h. les risques d'interférence avec d'autres DM et DMDIV normalement utilisés pour le diagnostic, la surveillance ou le traitement.
3. Les DM et DMDIV doivent être conçus et fabriqués de manière à supprimer ou à réduire de manière appropriée les risques d'incendie ou d'explosion lors d'une utilisation normale. Une attention particulière doit être accordée aux DM et DMDIV dont UP comprend une exposition à ou en association avec des substances inflammables ou explosives ou des substances pouvant provoquer une combustion.

4. Les DM et DMDIV doivent être conçus et fabriqués de manière à ce que le réglage, l'étalonnage et la maintenance puissent être effectués de manière sûre et efficace.
Spécifiquement:
 - a. Lorsque la maintenance n'est pas possible, par exemple avec des implants, les risques de vieillissement des matériaux, etc. doivent être réduits de manière appropriée.
 - b. Lorsque le réglage et l'étalonnage ne sont pas possibles, par exemple, avec certains types de thermomètres, les risques de perte de précision de tout mécanisme de mesure ou de contrôle sont réduits de manière appropriée.
5. Les DM et DMDIV destinés à être utilisés avec d'autres DM et DMDIV devraient être conçus et fabriqués de manière à ce que l'interopérabilité et la compatibilité soient fiables et sûres.
6. Les DM et DMDIV doivent être conçus et fabriqués de manière à réduire de façon appropriée le risque d'accès non autorisé qui pourrait empêcher le dispositif de fonctionner comme prévu ou poser un problème de sécurité.
7. Toutes les fonctions de mesure, de surveillance ou d'affichage des DM et DMDIV doivent être conçues et fabriquées conformément aux principes d'ergonomie/d'utilisabilité, en tenant compte de UP, des utilisateurs et des conditions environnementales dans lesquelles les DM et DMDIV sont destinés à être utilisés.
8. Les DM et DMDIV devraient être conçus et fabriqués de manière à faciliter leur élimination ou leur recyclage en toute sécurité et l'élimination ou le recyclage en toute sécurité des déchets connexes par l'utilisateur, le patient ou toute autre personne. Les instructions d'utilisation doivent identifier les procédures et les mesures sûres d'élimination ou de recyclage.

E. Protection contre les risques électriques, mécaniques et thermiques

1. Les DM et DMDIV doivent être conçus et fabriqués de manière à protéger les utilisateurs contre les risques mécaniques liés, par exemple, à la résistance au mouvement, à l'instabilité et aux entités mobiles.
2. Les DM et DMDIV devraient être conçus et fabriqués de manière à réduire de manière appropriée les risques résultant des vibrations générées par les DM et DMDIV, en tenant compte des progrès techniques et des moyens disponibles pour limiter les vibrations, sauf si les vibrations font partie des performances spécifiées.
3. Les DM et DMDIV devraient être conçus et fabriqués de manière à réduire de manière appropriée les risques résultant du bruit émis, en tenant compte du progrès technique et des moyens disponibles pour réduire le bruit, notamment à la source, sauf si le bruit émis est partie de la performance spécifiée.

4. Les DM et DMDIV doivent être conçus et fabriqués de manière à réduire de manière appropriée le risque lié à la défaillance de toute pièce du dispositif destinée à être connectée ou reconnectée avant ou pendant l'utilisation.
5. Les parties accessibles des DM et DMDIV (à l'exclusion des parties ou des zones destinées à fournir de la chaleur ou à atteindre des températures données) et leur environnement ne doivent pas atteindre des températures potentiellement dangereuses dans des conditions normales d'utilisation.

F. Dispositifs médicaux actifs et dispositifs médicaux DIV et dispositifs médicaux qui leur sont connectés

1. Pour les DM et DMDIV, en cas de défaillance, des moyens appropriés doivent être adoptés pour éliminer ou réduire de manière appropriée les risques qui en résultent.
2. Les DM et DMDIV dont la sécurité du patient dépend d'une alimentation électrique interne doivent être équipés d'un moyen de déterminer l'état de l'alimentation électrique et d'un avertissement ou d'une indication appropriée lorsque la capacité de l'alimentation électrique devient critique.
3. Les DM et DMDIV dont la sécurité du patient dépend d'une alimentation électrique externe doivent inclure un système d'alarme pour signaler toute panne de courant.
4. Les DM et DMDIV destinés à surveiller un ou plusieurs paramètres cliniques d'un patient devraient être équipés de systèmes d'alarme appropriés pour alerter l'utilisateur de situations susceptibles d'entraîner la mort ou une détérioration grave de l'état de santé du patient.
5. Les DM et DMDIV doivent être conçus et fabriqués de manière à réduire de manière appropriée les risques de création d'interférences électromagnétiques susceptibles d'altérer le fonctionnement de tout dispositif ou équipement dans l'environnement prévu.
6. Les DM et DMDIV doivent être conçus et fabriqués de manière à fournir un niveau d'immunité intrinsèque aux interférences électromagnétiques suffisant pour leur permettre de fonctionner comme prévu.
7. Les DM et DMDIV doivent être conçus et fabriqués de manière à réduire de manière appropriée le risque d'électrocution accidentelle pour l'utilisateur ou toute autre personne, tant pendant l'utilisation normale du DM et DMDIV qu'en cas de défaut de fonctionnement du dispositif médical ou le dispositif médical de DIV, à condition que le DM et DMDIV soit installé et entretenu comme indiqué par le fabricant.

G. Dispositifs médicaux et DMDIV qui intègrent un logiciel ou qui sont SaMD

1. Les DM et DMDIV qui intègrent des systèmes électroniques programmables, y compris des logiciels, ou qui sont des logiciels en tant que dispositifs médicaux, doivent être

conçus pour garantir l'exactitude, la fiabilité, la précision, la sécurité et les performances conformément à leur UP. Dans le cas d'un défaut de fonctionnement unique, des moyens appropriés doivent être adoptés pour éliminer ou réduire de manière appropriée les risques ou la dégradation des performances qui en résultent.

2. Pour les DM et DMDIV qui incorporent un logiciel ou qui sont SaMD, le logiciel doit être développé, fabriqué et maintenu dans les règles de l'art en tenant compte:
 - du cycle de développement (par exemple, des cycles de développement rapides, les changements fréquents, l'effet cumulatif des changements);
 - la gestion des risques (par exemple, les modifications apportées au système, à l'environnement et aux données);
 - la sécurité de l'information (par exemple, mettre en œuvre les mises à jour en toute sécurité), la vérification et la validation (par exemple, le processus de gestion des changements).
3. Les logiciels destinés à être utilisés en combinaison avec des plates-formes informatiques mobiles doivent être conçus et développés en tenant compte de la plate-forme elle-même (par exemple, taille et le contraste de l'écran, connectivité, mémoire, etc.) et des facteurs externes liés à leur utilisation (environnement : luminosité, sonorité).
4. Les fabricants devraient définir des exigences minimales concernant le matériel, les caractéristiques des réseaux informatiques et les mesures de sécurité informatique, y compris la protection contre les accès non autorisés, nécessaires pour exécuter le logiciel comme prévu.
5. Le DM et DMDIV doivent être conçus, fabriqués et entretenus de manière à fournir un niveau adéquat de cybersécurité contre les tentatives d'accès non autorisé.

H. Dispositifs médicaux et DMDIV avec fonction de diagnostic ou de mesure

1. Les DM et DMDIV ayant une fonction de diagnostic ou de mesure (y compris de surveillance) devraient être conçus et fabriqués de manière à fournir, entre autres caractéristiques de performance, une exactitude, une précision et une stabilité suffisantes pour l'usage auquel ils sont destinés, sur la base d'études scientifiques et méthodes techniques.
 - a. Le cas échéant, les limites de précision doivent être indiquées par le fabricant.
 - b. Dans la mesure du possible, les valeurs exprimées numériquement doivent être exprimées dans des unités standards comprises par les utilisateurs du DM et DMDIV. Les considérations liées à la sécurité, familiarité de l'utilisateur et la pratique clinique établie peuvent justifier l'utilisation d'autres unités de mesure reconnues que les unités standards internationales.

- c. La fonction des commandes et des indicateurs doit être clairement spécifiée sur le DM et DMDIV.

Lorsqu'un DM et DMDIV porte des instructions nécessaires à son fonctionnement ou indique des paramètres de fonctionnement ou de réglage au moyen d'un système visuel, ces informations doivent être compréhensibles pour l'utilisateur et, le cas échéant, pour le patient.

I. Étiquetage

1. Les DM et DMDIV doivent être accompagnés des informations nécessaires pour l'identifier distinctement et son fabricant. Chaque DM et DMDIV doit également être accompagné de toute information de sécurité et de performance pertinente pour l'utilisateur, ou toute autre personne. Ces informations peuvent apparaître sur le DM et DMDIV lui-même, sur l'emballage ou dans les instructions d'utilisation, ou être facilement accessibles par des moyens électroniques (site Web), et doivent être facilement comprises par l'UP.

J. Protection contre les radiations

1. Les DM et DMDIV devraient être conçus, fabriqués et emballés de manière à ce que l'exposition (des utilisateurs, d'autres personnes ou, le cas échéant, des patients) aux rayonnements soit réduite de manière appropriée et compatible avec l'usage auquel ils sont destinés, sans restreindre l'application de niveaux spécifiés appropriés à des fins diagnostiques et thérapeutiques.
2. Les instructions d'utilisation des DM et DMDIV émettant des rayonnements dangereux ou potentiellement dangereux doivent contenir des détails sur la nature des rayonnements émis, les moyens de protéger les utilisateurs, les autres personnes ou, le cas échéant, les patients, et les moyens d'éviter les abus. et de réduire de manière appropriée les risques inhérents au transport, au stockage et à l'installation.
3. Lorsque des DM et DMDIV sont destinés à émettre des rayonnements dangereux ou potentiellement dangereux, ils doivent être équipés, dans la mesure du possible, d'affichages visuels et/ou d'avertissements sonores de ces émissions.
4. Les DM et DMDIV devraient être conçus et fabriqués de manière à réduire de manière appropriée l'exposition des utilisateurs, d'autres personnes ou, le cas échéant, des patients, à l'émission de rayonnements non intentionnels, parasites ou diffusés. Lorsque cela est possible, il convient de choisir des méthodes qui réduisent l'exposition aux rayonnements des utilisateurs, d'autres personnes ou, le cas échéant, des patients susceptibles d'être affectés.
5. Pour les DM et DMDIV émettant des rayonnements dangereux ou potentiellement dangereux et qui nécessitent une installation, les informations concernant les tests

d'acceptation et de performance, les critères d'acceptation et la procédure de maintenance doivent être spécifiées dans les instructions d'utilisation.

6. Lorsque des DM et DMDIV sont destinés à émettre des rayonnements dangereux ou potentiellement dangereux, pouvant atteindre l'utilisateur, ils doivent être conçus et fabriqués de manière à garantir que la quantité, la géométrie, la distribution (ou la qualité) de l'énergie et d'autres caractéristiques clés du rayonnement émis peuvent être contrôlées et ajustées de manière appropriée et, le cas échéant, surveillées pendant l'utilisation. Ces DM et DMDIV devraient être conçus et fabriqués pour assurer la reproductibilité des paramètres variables pertinents dans une tolérance acceptable.

K. Protection contre les risques posés par les DM et les DMDIV destinés par le fabricant à être utilisés par des utilisateurs non professionnels.

1. Les DM et DMDIV destinés à être utilisés par des utilisateurs non professionnels (tels que les autotests ou les tests à proximité du patient destinés à être utilisés par des utilisateurs non professionnels) doivent être conçus et fabriqués pour fonctionner de manière appropriée pour l'utilisation/le but auxquels ils sont destinés
La fabrication doit tenir compte des compétences et des moyens dont disposent les utilisateurs non professionnels et de l'influence résultant des variations raisonnablement prévisibles de la technique et de l'environnement de l'utilisateur non professionnel. Les informations et les instructions fournies par le fabricant doivent être faciles à comprendre et à appliquer pour l'utilisateur non professionnel lors de l'utilisation du DM et DMDIV et de l'interprétation des résultats.
2. Les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de DIV destinés à être utilisés par des utilisateurs non professionnels devraient être conçus de manière à :
 - a. s'assurer que les DM et DMDIV peuvent être utilisés en toute sécurité et avec précision par l'utilisateur prévu conformément aux instructions d'utilisation. Lorsque les risques associés aux instructions d'utilisation ne peuvent pas être atténués à des niveaux appropriés, ces risques peuvent être atténués par la formation.
 - b. réduire de manière appropriée le risque d'erreur de la part de l'utilisateur prévu dans la manipulation du DM et DMDIV et, le cas échéant, dans l'interprétation des résultats.
3. Les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de DIV destinés à être utilisés par des utilisateurs non professionnels (tels que les autotests ou les tests à proximité du patient destinés à être utilisés par des utilisateurs non professionnels) devraient, le cas échéant, inclure des moyens par lesquels l'utilisateur non professionnel :
 - a. peut vérifier qu'au moment de l'utilisation, le dispositif médical ou le dispositif médical de DIV fonctionnera comme prévu par le fabricant, et

- b. est averti si le dispositif médical ou le dispositif médical de DIV n'a pas fonctionné comme prévu ou fourni un résultat valide.

L. Dispositifs médicaux et DMDIV incorporant des matériaux d'origine biologique.

1. Pour les DM et DMDIV qui comprennent des tissus, des cellules ou des substances d'origine animale, végétale ou bactérienne ou leurs dérivés, qui sont non viables ou rendus non viables, les dispositions suivantes doivent s'appliquer :
 - a. le cas échéant, compte tenu de l'espèce animale, les tissus et cellules d'origine animale, ou leurs dérivés, doivent provenir d'animaux ayant fait l'objet de contrôles vétérinaires adaptés à l'utilisation prévue des tissus.
 - b. Les informations sur l'origine géographique des animaux doivent être conservées par les fabricants en fonction des exigences juridiques.
 - c. l'approvisionnement, la transformation, la conservation, le contrôle et la manipulation des tissus, cellules et substances d'origine animale, ou de leurs dérivés, devraient être effectués de manière à assurer la sécurité des patients, des utilisateurs et, le cas échéant, des autres personnes. En particulier, la sécurité vis-à-vis des virus et autres agents transmissibles doit être assurée par la mise en œuvre de méthodes validées de pointe d'élimination ou d'inactivation au cours du processus de fabrication, sauf lorsque l'utilisation de telles méthodes conduirait à une dégradation inacceptable compromettant la dispositif médical ou dispositif médical DIV.
2. Pour les autorités de réglementation qui réglementent les produits fabriqués à partir de tissus, de cellules ou de substances d'origine humaine ou leurs dérivés en tant que DM ou DMDIV , les dispositions suivantes doivent s'appliquer :
 - a. le don, l'obtention et l'analyse des tissus et des cellules doivent être effectués conformément aux exigences juridiques ; et
 - b. le traitement, la conservation et toute autre manipulation de ces tissus et cellules ou de leurs dérivés devraient être effectués de manière à assurer la sécurité des patients, des utilisateurs et, le cas échéant, des autres personnes. En particulier, la sécurité vis-à-vis des virus et autres agents transmissibles doit être assurée par des méthodes d'approvisionnement appropriées et par la mise en œuvre de méthodes validées de pointe d'élimination ou d'inactivation au cours du processus de fabrication.
3. Pour les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de DIV fabriqués à l'aide de substances biologiques autres que celles visées aux sections 1 et 2 (par exemple, des matériaux d'origine végétale ou bactérienne), le traitement, la conservation, les tests et la manipulation de ces substances doivent être réalisées de manière à assurer la

sécurité des patients, des utilisateurs et, le cas échéant, des autres personnes, y compris dans la chaîne d'élimination des déchets. En particulier, la sécurité vis-à-vis des virus et autres agents transmissibles doit être assurée par des méthodes d'approvisionnement appropriées et par la mise en œuvre de méthodes validées de pointe d'élimination ou d'inactivation au cours du processus de fabrication. D'autres exigences peuvent s'appliquer dans des juridictions réglementaires spécifiques.

ANNEXE 5 : PRINCIPES ESSENTIELS APPLICABLES AUX DM AUTRES QUE DMDIV.

A. Propriétés Chimiques, Physiques et Biologiques

1. En ce qui concerne les propriétés chimiques, physiques et biologiques d'un dispositif médical, une attention particulière doit être accordée à la compatibilité entre les matériaux et substances utilisés et les tissus, cellules et fluides corporels biologiques, en tenant compte de la destination du dispositif et, le cas échéant, pertinentes (par exemple, pour certains produits résorbables), absorption, distribution, métabolisme et excrétion.
2. Les dispositifs médicaux doivent être conçus et fabriqués de manière à pouvoir être utilisés en toute sécurité avec les matériaux, substances et gaz avec lesquels ils entrent en contact lors de leur utilisation prévue ; si les dispositifs sont destinés à administrer des médicaments, ils doivent être conçus et fabriqués de manière à être compatibles avec les médicaments concernés conformément aux dispositions et restrictions applicables à ces médicaments et que les performances tant des médicaments que des appareils sont entretenus conformément à leurs indications respectives et à l'usage auquel ils sont destinés.
3. Les dispositifs médicaux devraient être conçus et fabriqués de manière à réduire de manière appropriée les risques liés à la taille et aux propriétés des particules qui sont ou peuvent être libérées dans le corps du patient ou de l'utilisateur, à moins qu'elles n'entrent en contact qu'avec une peau intacte. Une attention particulière doit être accordée aux nanomatériaux.

B. Protection contre les Radiations

1. Les dispositifs médicaux émettant des rayonnements ionisants destinés à l'imagerie médicale doivent être conçus et fabriqués de manière à obtenir une qualité d'image et/ou de sortie adaptée à l'usage médical prévu tout en minimisant l'exposition aux rayonnements du patient, de l'utilisateur et d'autres personnes.
2. Les dispositifs médicaux émettant des rayonnements ionisants doivent être conçus pour permettre une estimation (ou une surveillance), un affichage, un rapport et un enregistrement précis de la dose d'un traitement.

C. Exigences particulières pour les dispositifs médicaux implantables

1. Les dispositifs médicaux implantables doivent être conçus et fabriqués de manière à supprimer ou à réduire de manière appropriée les risques associés au traitement médical, par ex. l'utilisation de défibrillateurs, d'équipements chirurgicaux à haute fréquence.
2. Les dispositifs médicaux implantables programmables actifs doivent être conçus et fabriqués de manière à permettre l'identification sans équivoque du dispositif sans nécessiter d'intervention chirurgicale.

D. Protection contre les risques encourus par le patient ou l'utilisateur par les dispositifs médicaux fournissant de l'énergie ou des Substances

1. Les dispositifs médicaux destinés à fournir au patient de l'énergie ou des substances doivent être conçus et fabriqués de manière à ce que la quantité à délivrer puisse être réglée et maintenue avec suffisamment de précision pour assurer la sécurité du patient, de l'utilisateur et des autres.
2. Les dispositifs médicaux doivent être équipés de moyens permettant de prévenir et/ou de signaler toute insuffisance de la quantité d'énergie délivrée ou de substances délivrées qui pourrait présenter un danger. Les dispositifs doivent incorporer des moyens appropriés pour réduire de manière appropriée le risque de libération accidentelle de niveaux dangereux d'énergie ou de substances à partir d'une source d'énergie et/ou de substance.

E. Dispositifs médicaux incorporant une substance considérée comme un médicament

1. Lorsqu'un dispositif médical incorpore, en tant que partie intégrante, une substance qui, si elle est utilisée séparément, peut être considérée comme un médicament/médicament tel que défini dans la législation pertinente applicable dans cette autorité de réglementation et qui est susceptible d'agir sur l'organisme avec action accessoire à celle du dispositif médical, la sécurité et les performances du dispositif médical dans son ensemble doivent être vérifiées, ainsi que l'identité, la sécurité, la qualité et l'efficacité de la substance contenue dans le produit combiné spécifique.

ANNEXE 6 : PRINCIPES ESSENTIELS PROPRES AUX DMDIV

Aux principes essentiels communs aux DM et aux DMDIV s'ajoutent des principes essentiels spécifiques aux DMDIV.

A. Propriétés chimiques, physiques et biologiques

En ce qui concerne les propriétés chimiques, physiques et biologiques des dispositifs médicaux de DIV, il convient de prêter attention à la possibilité d'une altération des performances analytiques due à une incompatibilité physique et/ou chimique entre les matériaux utilisés et

les échantillons, l'analyte ou le marqueur à détecter et mesurés (tels que les tissus biologiques, les cellules, les fluides corporels et les micro-organismes), en tenant compte de la destination du dispositif.

B. Caractéristiques liées à la Performance

1. Les dispositifs médicaux de DIV doivent atteindre les performances analytiques et cliniques, telles qu'indiquées par le fabricant, qui sont applicables à l'utilisation/aux fins prévues, en tenant compte de la population de patients prévue, de l'utilisateur prévu et du cadre d'utilisation prévue. Ces caractéristiques de performance doivent être établies à l'aide de méthodes appropriées, validées et conformes à l'état de l'art. Par exemple :
 - a. La performance analytique peut inclure, mais n'est pas limitée à:
 - i. Traçabilité des calibrateurs et des contrôles
 - ii. Exactitude de la mesure (justesse et précision)
 - iii. Sensibilité analytique/Limite de détection
 - iv. Spécificité analytique
 - v. Intervalle/plage de mesure
 - vi. Stabilité de l'échantillon
 - vii. Transférabilité de la méthode

La performance clinique, par exemple la sensibilité diagnostique/clinique, la spécificité diagnostique/clinique, la valeur prédictive positive, la valeur prédictive négative, les rapports de vraisemblance et les valeurs attendues dans la population normale et affectée.

- b. Procédures de contrôle validées pour garantir à l'utilisateur que le dispositif médical DIV fonctionne comme prévu et que les résultats sont donc adaptés à l'utilisation prévue.
2. Lorsque les performances d'un DMDIV dépendent de l'utilisation de calibreurs ou de matériaux de contrôle, la traçabilité des valeurs attribuées à ces calibreurs ou matériaux de contrôle doit être assurée par des procédures de mesure de référence disponibles ou des matériaux de référence disponibles d'un ordre supérieur.
3. Dans la mesure du possible, les valeurs exprimées numériquement doivent être dans des unités standardisées communément acceptées et comprises par les utilisateurs du DMDIV.
4. Les caractéristiques de performance du dispositif médical DIV doivent être évaluées conformément à la déclaration d'utilisation prévue qui peut inclure les éléments suivants :
 - a. utilisateur prévu, par exemple utilisateur non professionnel, professionnel de laboratoire ;

- b. environnement d'utilisation prévu, par exemple, domicile du patient, unités d'urgence, ambulances, centres de santé, laboratoire ;
- c. les populations concernées, par exemple, les enfants, les adultes, les femmes enceintes, les personnes présentant des signes et symptômes d'une maladie spécifique, les patients subissant un diagnostic différentiel, les donneurs de sang, etc. Les populations évaluées doivent représenter, le cas échéant, des populations ethniquement, sexuellement et génétiquement diverses afin être représentatif de la ou des populations où le dispositif est destiné à être commercialisé. Pour les maladies infectieuses, il est recommandé que les populations sélectionnées aient des taux de prévalence similaires

ANNEXE 7 : FORMULAIRE DE DEMANDE D'AMM

REPUBLICQUE DU CAMEROUN
 PAIX - TRAVAIL - PATRIE

 MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE

 SECRETARIAT GENERAL

 DIRECTION DE LA PHARMACIE, DU
 MEDICAMENT ET DES LABORATOIRES

REPUBLIC OF CAMEROON
 PEACE – WORK - FATHERLAND

 MINISTRY OF PUBLIC HEALTH

 SECRETARIAT GENERAL

 DEPARTMENT OF PHARMACY, DRUGS
 AND LABORATORIES

FORMULAIRE DE DEMANDE D'HOMOLOGATION DES MEDICAMENTS

Type de demande : Octroi Renouvellement variation Extension

Type de produit : Princeps Générique

N° de dépôt de dossier :

Date de dépôt :

Dénomination spéciale du produit : -----

Présentation (Forme pharmaceutique ; dosage, conditionnement),) : -----

Dénomination(s) Commune(s) Internationale(s) : -----
 Liste : -----

Composition qualitative et quantitative complète du produit (Principe(s) actif(s) et Excipient(s)) : -----

Classe(s) thérapeutique(s) : -----

Indications thérapeutiques du produit : -----

Mécanisme d'action du produit : -----

Voie d'administration : -----

Nom et Adresse complète du fabricant : -----

Nom et Adresse du (des) site(s) de fabrication et du conditionnement : -----

Nom et Adresse complète du demandeur : -----

Nom et Adresse complète du Futur titulaire : -----

Nom et adresse du représentant au Cameroun : -----

Nom et adresse du pharmacien (inscrit au tableau de l'Ordre National des Pharmaciens du Cameroun) interlocuteur au Cameroun : -----

Durée de vie du produit (en mois) : -----

Prix Grossiste Hors Taxe du pays d'origine (FCFA) : -----

Prix Coût Assurance Fret (FCFA) :-----

Fait le, à : -----
Visa :

ANNEXE 8 : DESCRIPTION DE CERTAINES PIÈCES ADMINISTRATIVES

- **Le résumé des caractéristiques du Produit.** Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) a pour but de fournir un résumé de toutes les caractéristiques d'un médicament afin de pouvoir mieux l'apprécier. Le RCP est destiné aux professionnels de santé. Il comprend nécessairement les informations suivantes :

- **La dénomination du médicament.** La dénomination spéciale (nom de spécialité) ainsi que la DCI (Dénomination Commune Internationale) doivent être mentionnées sur le RCP. Le laboratoire peut ajouter à ces dénominations le nom chimique de la substance active.
- **La composition qualitative et quantitative.** Le fabricant précise dans cette section la liste des substances actives et des excipients ainsi que les quantités par unité de la forme pharmaceutique. Il peut s'agir de la quantité par gélule, ovule ou par 5ml du volume d'une suspension ou solution. Les quantités peuvent être exprimées en pourcentage de masse. Cette indication permet de mieux apprécier la posologie du médicament.
- **La forme pharmaceutique.** La précision de la forme pharmaceutique est indispensable même si cela paraît évident à l'œil nu. Il convient de préciser que la forme pharmaceutique ne laisse pas aisément deviner la voie d'administration car un comprimé peut être administré en sublinguale ou par voie vaginale. C'est la raison pour laquelle il convient de faire suivre la forme pharmaceutique par la voie d'administration. On pourrait avoir par exemple : « comprimé oral », « comprimé vaginal », « comprimé orodispersible » ou « injectable IV/IM ».
- **Les données cliniques.** Il s'agit pour le fabricant de fournir les données relatives à l'efficacité et à l'innocuité et des informations nécessaires au bon usage du médicament et à la bonne observance du traitement.

iv.1 Indications thérapeutiques. Le RCP comporte une liste de pathologies pour le traitement desquelles le médicament peut être prescrit. Dans certains cas, il peut s'agir de la liste des germes sensibles au médicament lorsqu'il s'agit d'un anti-infectieux. Il est courant que pour certains antibiotiques, on précise la sphère sur laquelle l'usage est appropriée.

iv.2 Posologie et mode d'administration. Le professionnel de santé devra disposer de toute l'information concernant la posologie et la manière dont le médicament est administré. Certains médicaments sont pris à jeun tandis que d'autres sont pris au cours des repas. Lorsqu'il s'agit des poudres à reconstituer en solution ou en suspension, une attention particulière est faite pour ne pas dépasser la quantité de liquide à ajouter. Le fabricant peut préciser dans ces cas qu'il faut agiter le flacon jusqu'à l'obtention d'un mélange homogène.

iv.3 Contre-indications. Ce paragraphe met en exergue les situations dans lesquelles le médicament ne doit pas être utilisé. En général il s'agit des cas en rapport avec une pathologie du patient.

iv.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi. En rapport avec certains effets du médicament, des mise en garde et précautions d'emploi peuvent être édictées.

iv.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Les médicaments avec lesquels le médicament demandeur d'AMM ne peut être pris en même temps doivent être spécifiés. Il est judicieux de mettre en évidence le risque encouru en cas d'association avec l'un de ces médicaments. Dans ce paragraphe il est recommandé aux professionnels de santé de demander à leurs patients tout traitement en cours pendant la prescription dudit médicament.

iv.6 Effets sur la fécondité, grossesse et allaitement. Certains médicaments administrés à la femme, passent dans le lait maternel. Dans ce cas il est recommandé que la femme allaitante prenne des mesures visant à suppléer à l'allaitement maternel lorsque le traitement est nécessaire. Lorsque les études cliniques n'ont pas inclus les femmes enceintes, il convient d'éviter d'utiliser le médicament chez cette population. Au cas où les études chez les femmes enceintes sont disponibles, la précision sur le danger du médicament sur le fœtus doit être faite.

Il en est de même pour la capacité du médicament à influencer sur la fécondité.

iv.7 Effets sur l'aptitude à conduire les véhicules et à utiliser les machines

Certains médicaments peuvent réduire la vigilance ou entraîner la somnolence, ils doivent être déconseillés aux patients utilisant certaines machines ou lors de la conduite automobile.

iv.8 Effets indésirables. Le professionnel de santé devra être édifié sur tous les effets indésirables susceptibles d'apparaître chez le patient dans les conditions normales d'utilisation. Ces effets indésirables sont ceux observés lors les essais cliniques réalisés dans le cadre de la conception du médicament. Les effets indésirables doivent être présentés des plus fréquents au moins fréquents en pourcentage ou en ratio nombre de cas sur une tranche de population.

iv.9 Surdosage et traitement de l'intoxication

Le titulaire de l'AMM cite les mesures à prendre lorsqu'il y a un cas de surdosage ou d'intoxication. En général, le fabricant recommande de se référer à un professionnel de santé qui prendra des mesures appropriées. Il peut s'agir d'un lavage gastrique, de la prise d'un adsorbant (charbon actif) ou de l'ingestion d'un antidote.

○ **Propriétés pharmacologiques**

v.1 Propriétés pharmacodynamiques. Les propriétés pharmacodynamiques déterminent l'action du médicament sur l'organisme. Cela

dépend du mécanisme d'action de la substance active. Tandis que les antiinfectieux agissent sur les germes, les hormones agissent au niveau des sites d'action afin soit de stimuler ou d'inhiber un mécanisme organique.

v.2 Propriétés pharmacocinétiques (ADME). C'est l'étude des différents paramètres de pharmacocinétiques qui sont : l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination. Ces paramètres sont importants pour déterminer l'intervalle de prise des doses et la durée du traitement. Ces paramètres peuvent être caractérisés C_{max} , T_{max} et AUC

v.3 Données de sécurité précliniques. Il s'agit des études menées avec la phase clinique chez l'homme. Ces études permettent de déterminer la toxicité, l'action sur la fécondité et la tolérance sur l'espèce ayant servi pour lesdites études.

○ **Données pharmaceutiques**

vi.1 Liste des excipients. Le titulaire d'AMM doit lister tous les excipients qui entrent dans la composition de son médicament tout en précisant leur origine.

vi.2 Incompatibilités. Il s'agit ici de montrer les diverses incompatibilités substance active-excipients et excipients-excipients. véhicules utilisés pour l'administration du produit.

vi.3 Durée de conservation. Elle est définie après les études de stabilité. En temps réel et en accéléré. Les études de stabilité sont menées en fonction des diverses zones climatiques.

vi.4 Précaution particulière de conservation. Il peut s'agir de la conservation après ouverture du contenant. Ces précautions concernent aussi bien les conditions de température que la durée de conservation

vi.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur. Le fabricant précise la nature de l'emballage extérieur.

vi.6 Précautions particulières d'élimination. Certaines substances nécessitent des précautions particulières d'élimination. Lorsque c'est le cas, le fabricant précise les modalités d'élimination de son produit (cas de certains anticancéreux à effets radiomimétiques).

○ **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché.** Le RCP doit mentionner de façon précise le nom, l'adresse et le pays du titulaire d'AMM.

- **Numéro d’Autorisation de Mise sur le Marché.** A la soumission du dossier d’AMM, le titulaire d’AMM devra mentionner le numéro d’AMM dans le pays de fabrication ou de provenance du titulaire d’AMM.
 - **Date de première autorisation/renouvellement de l’Autorisation.** Le RCP devra faire mention de la date de première AMM et des renouvellements si applicable.
 - **Date de mise à jour du texte.** La date de mise à jour du texte est mentionnée sur le RCP. La mise à jour peut être intervenue après une modification du dossier d’AMM ou après recommandation de l’autorité en charge de la pharmacie.
- **la notice.** La notice qui est un document destiné au patient est rédigée en français et en anglais. Elle doit être lisible. Elle comporte obligatoirement les six sections précédées d’un encadré d’avertissement dont le contenu est : « Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous. Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire. Si vous avez d’autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien. Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas et ne le conseillez pas à d’autres personnes. Il pourrait être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres ».

Les six sections dont il est question sont :

- **Identification du médicament**

Cette partie résume les informations relatives à la dénomination, la classe pharmacologique, le mécanisme d’action et les indications. Ces informations permettent au patient de vérifier que le médicament est bien celui qu’il faut pour sa pathologie.

- **Les informations à connaître avant la prise du médicament**

Il s’agit ici des contre-indications, des précautions d’emploi, des interactions médicamenteuses, la prise d’aliments et de certaines boissons, l’allaitement et la grossesse, la conduite de certaines machines et véhicules.

- **Comment prendre le médicament**

Il est question dans cette partie de préciser la posologie (dose usuelle, dose maximale, intervalle entre deux prises, moment de prise, mode d’administration et durée du traitement).

La section devra renseigner sur l’utilisation du médicament chez les enfants (âge minimum). Le patient devra également être édifié sur la conduite à tenir en cas de surdosage, d’oubli ou de prise accidentelle. Le fabricant mentionne aussi la précaution à observer pour l’arrêt du traitement, si cela est nécessaire.

- **Effets indésirables**

Le fabricant devra mentionner tous les effets indésirables susceptibles d'apparaître chez le patient dans les conditions normales d'utilisation. Ces effets indésirables sont ceux observés lors des essais cliniques réalisés dans le cadre de la conception du médicament. Les effets indésirables doivent être présentés des plus fréquents au moins fréquents en pourcentage ou en ratio nombre de cas sur une tranche de population.

- **Conservation du médicament**

En général, cette partie comporte les mentions « *Tenir hors de vue et de portée des enfants* » et « *Ne pas utiliser après la date d'expiration* ». le fabricant informe également des conditions de conservation après ouverture du contenant. Pour un flacon de suspension buvable, il peut s'agir de « A conserver au réfrigérateur pendant maximum 7 jours ».

- **Informations supplémentaires**

Il s'agira dans cette section de préciser la composition qualitative et quantitative (substances actives et excipients) du médicament. Il conviendra également de mentionner la forme pharmaceutique, présentation du produit, le nom du fabricant, le titulaire de l'AMM et la date de dernière révision de la notice.

- **L'étiquetage du conditionnement secondaire.** Les informations à présenter sur le conditionnement secondaire doivent être rédigées au moins dans les deux (02) langues officielles du Cameroun que sont le français et l'anglais. Ces informations concernent :
 - Le nom du produit : Dénomination commerciale suivie de la dénomination commune internationale (DCI) ;
 - La forme pharmaceutique;
 - Le nom et l'adresse du fabricant (et du titulaire d'AMM si les deux sont différents) ;
 - La liste de substance vénéneuse d'appartenance (restrictions de dispensation) ;
 - La Liste des excipients à effet notoire. Toutefois, s'il s'agit d'un produit injectable, d'une préparation topique ou d'un collyre, tous les excipients doivent être mentionnés ;
 - La voie d'administration;
 - Le mode d'administration pour les conditionnements hospitaliers ;
 - La Mention « ne pas laisser à la portée des enfants » ;
 - La Mise en garde spéciale si elle s'impose pour le produit ;
 - Le numéro de lot de fabrication ;
 - la date de fabrication et la date de péremption ;
 - La Mention « médicament autorisé N° » suivi du numéro de l'AMM ;
 - La Mention « échantillon médical gratuit, ne peut être vendu » pour les échantillons médicaux.

- **La lettre d'engagement.** Par la lettre d'engagement, le fabricant ou titulaire d'AMM s'oblige à :

- Informer immédiatement le Ministre de la Santé Publique de l'apparition des réactions secondaires nouvelles ou d'accidents liés à l'utilisation du produit après l'obtention de l'AMM et en assumer l'entière responsabilité ;
- Informer l'autorité de toute modification ultérieure subie dans le pays de fabrication, dans un délai maximum d'un (1) mois suivant la date de cette modification,
- Retirer immédiatement du marché camerounais la totalité des produits dont les AMM sont suspendues ou dont les lots ont été retirés du marché;
- Assurer l'entière responsabilité de tout incident pouvant survenir relativement au droit de propriété intellectuelle du produit concerné ;
- Assurer l'approvisionnement de tout grossiste répartiteur agréé par le Ministre de la Santé Publique désireux de distribuer son produit ;
- De n'opérer la publicité que dans les conditions fixées par la réglementation en vigueur.

ANNEXE 9 : ETIQUETAGE ET NOTICE DES DISPOSITIFS MEDICAUX

L'étiquetage contient les informations suivantes dans les deux langues (FRANÇAIS et ANGLAIS).

- Nom, raison sociale et adresse de l'établissement de fabrication ;
 - N° du certificat d'enregistrement ;
 - Spécifications techniques/composition du dispositif médical (volume/diamètre/taille/poids net/nombre d'unités...);
 - Le cas échéant, la mention « STERILE » ;
 - Le code du lot, précédé par la mention « LOT », ou le numéro de série ;
 - La date de fabrication et la date jusqu'à laquelle le dispositif devrait être utilisé, en toute sécurité, exprimé par l'année et par mois ;
 - Le cas échéant, une indication précisant que le dispositif est destiné à un usage unique ;
 - S'il s'agit d'un dispositif médical sur mesure, la mention « dispositif sur mesure » ;
 - S'il s'agit d'un dispositif destiné à des investigations cliniques, la mention « exclusivement pour investigations cliniques » ;
 - Les conditions particulières de stockage et/ou de manutention ;
 - Les instructions particulières d'utilisation ; Les mises en garde et/ou les précautions à prendre ;
 - La mention 'échantillon médical gratuit ne peut être vendu.
- **Notice/Instructions d'utilisation.** Le demandeur décrit la notice/des instructions d'utilisation fournies et précise leur conformité aux principes essentiels et aux exigences réglementaires applicables. les informations doivent être fournies dans les deux langues (FRANÇAIS et ANGLAIS):

- Les performances assignées par le fabricant au dispositif concerné, ainsi que tout effet indésirable ;
- Toutes les informations nécessaires pour vérifier si le dispositif est bien installé et peut fonctionner correctement et en toute sécurité, ainsi que les indications concernant les opérations d'entretien et d'étalonnage nécessaires pour assurer en permanence le bon fonctionnement et la sécurité du dispositif ;
- Le cas échéant, les informations permettant d'éviter certains risques liés à l'implantation du dispositif ;
- Les informations relatives aux risques d'interférences réciproques liés à la présence du dispositif lors d'investigations ou de traitements spécifiques ;
- Si le dispositif est destiné à être réutilisé, les informations relatives aux procédés appropriés pour pouvoir le réutiliser, y compris le nettoyage, la désinfection, le conditionnement et, le cas échéant, la méthode de stérilisation si le dispositif doit être re-stérilisé, ainsi que toute restriction sur le nombre possible de réutilisations ;
- Dans le cas des dispositifs émettant des rayonnements dans un but médical, des indications sur la nature, le type, l'intensité et la répartition de ce rayonnement ;
- Les contre-indications et les précautions d'emploi ;
- Le cas échéant, l'année d'apposition d'un marquage reconnu
- La date de publication ou de la dernière mise à jour de la notice d'utilisation