



Guide pour la préparation des demandes au format CTD (Common Technical Document) des produits pharmaceutiques à usage humain

Direction de l'enregistrement des produits pharmaceutiques

Juillet 2025

Issue date :02/07/2025
Effective date :31/07/25
Version :00



INTRODUCTION :

Un Common Technical Document (CTD) est un format convenu au niveau international pour l'organisation et la préparation des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché.

Le document est basé sur les lignes directrices du Conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain (ICH) (ICH M4, ICH M4Q, ICH M4Q), sur les lignes directrices de l'OMS, Et sur les lignes directrices pour la préparation des demandes dans le format du document technique commun (CTD) de l'agence nationale des produits pharmaceutiques

OBJET ET CHAMP D'APPLICATION :

-Le présent document fournit des orientations pour la préparation d'un dossier de produit dans le format CTD pour l'enregistrement des médicaments à usage humain.

- Le guide décrit comment organiser et compiler au format CTD le dossier de demande d'enregistrement d'un produit pharmaceutique ; il ne décrit pas les informations, les études ou les données requises.

Par conséquent, lors de la préparation d'un dossier réglementaire, il est nécessaire de consulter les documents d'orientation pertinents sur les exigences techniques (données).

Le document est basé sur les lignes directrices du Conseil international d'harmonisation relatives aux exigences techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain, à savoir ICH M4, ICH M4Q, ICH M4S, et ICH M4E.

Ces lignes directrices doivent être lues conjointement avec d'autres documents de référence de l'OMS et de l'ICH qui fournissent d'autres orientations et recommandations sur le sujet. qui fournissent des orientations et des recommandations supplémentaires sur les exigences de contenu spécifiques à chaque sujet dans les modules 2 à 5.

PRINCIPES GÉNÉRAUX DE PRÉSENTATION :

Cette section donne un aperçu de la présentation physique du dossier réglementaire au format CTD. Le tableau 1 présente la structure modulaire et les principaux titres à utiliser.

Certains titres et/ou sous-titres peuvent ne pas être applicables à certains dossiers, tels que ceux des médicaments multi sources (génériques).

Dans le format CTD (Common Technical Document), lorsqu'une section n'est pas requise ou ne s'applique pas au dossier soumis, elle ne doit pas être supprimée. Elle doit être maintenue dans la structure du document avec la mention "Non applicable" ("Not applicable"), accompagnée, si nécessaire, d'une justification succincte.



Structure du format CTD :

Les informations contenues dans le CTD sont organisées en une série de documents structurés, qui sont ensuite regroupés en modules.

Tableau 1 : Principaux titres de sections dans le format du Common Technical Document (CTD)

Nombre	**Titre et Principaux Titres de Sections**
1A 1H 1M 1P	Module 1 : informations administratives/informations sur le produit Applicant :Information sur le demandeur Holder :Informations sur détenteur Manufacturers :Informations sur les fabricants Product :Informations sur le produit
2.1 2.2 2.3 2.4 2.5 2.6 2.7	Module 2 : Résumés des documents techniques communs (CTD) Table des matières du CTD (Modules 2 à 5) Introduction du CTD Résumé général de la qualité Aperçu non clinique Synthèse clinique Résumés non cliniques écrits et tabulés Résumé clinique
3.1 3.2 3.3	Module 3 : Qualité Table des matières du module 3 Corpus de données Références bibliographiques
4.1 4.2 4.3	Module 4 : Rapports d'études non cliniques Table des matières du module 4 Rapports d'études Références bibliographiques
5.1 5.2 5.3 5.4	Module 5 : Rapports d'études cliniques Table des matières du module 5 Liste tabulaire de toutes les études cliniques Rapports d'études cliniques Références bibliographiques
Le texte en rouge indique les sections qui ne sont normalement pas nécessaires pour un médicament générique.	



Module 1 : Informations administratives et informations sur les produits

1.APPLICANT :

1.A.1 : Récépissé de dépôt du dossier

Un récépissé de dépôt est un document qui prouve le dépôt d'une demande (un dossier) auprès de L'ANPP, il est disponible sur le site officiel de L'ANPP, il comprend :

- Les informations du produit à déposer
- La date de dépôt
- La référence et un accusé de réception
- Le type de la demande et une description sur le dossier a déposer
- Le Nom et adresse du détenteur et de l'exploitant

1.A.2 : Courrier de demande

Une requête formelle faite par l'exploitant auprès de l'ANPP pour soumettre son dossier, elle doit être adressé au directeur général de l'ANPP, datée et signée et cachetée par le Pharmacien Directeur Technique.

Elle doit mentionner l'objet de la demande et une description sur le dossier à déposer en plus de la liste des pièces jointes dans le dossier

1.A.3 : Formulaire de demande parafé, daté, signé et caché par le DT

Un document officiel disponible sur le site de L'ANPP, Il sert à recueillir toutes les informations nécessaires pour traiter la demande de manière claire et structurée à savoir :

1. Identification du produit pharmaceutique
2. Renseignements sur l'établissement pharmaceutique demandeur
3. Renseignements sur le détenteur de la décision d'enregistrement (si différent du demandeur)
4. Renseignements sur la demande
5. Renseignements sur le produit pharmaceutique
6. Renseignements sur les intervenants dans la fabrication de la substance active et du produit fini / Site(s) intervenant dans la fabrication du produit fini (production : produit intermédiaire/vrac, conditionnement primaire et secondaire, contrôle et libération du produit-fini)
7. Détail chronologique des demandes approuvées ou en cours d'étude par l'agence nationale des produits pharmaceutiques
8. Pièces jointes et documents associés à la demande

Le formulaire de demande doit être paraphé signé daté et cacheté par le Pharmacien Directeur Technique



1.A.4 : Bordereau de versement + document bancaire / quittance ou autres + Attestation de taux de change si applicable (originaux + copies) :

Un document utilisé pour accompagner un paiement de redevance d'une demande auprès de l'ANPP, il contient des informations sur:

- le produit à déposer (Nom commercial / DCI / forme / dosage / présentation / détenteur / exploitant)
- Le type de demande (enregistrement / modification / renouvellement) et le montant à payer
- Le numéro de référence de la quittance

1.A.5 : Réponse de pré-soumission + copie de justificatif de paiement :

Une notification d'un avis favorable permettant le dépôt de la demande d'enregistrement dans un délais d'une année après sa date de signature .

1.A.6 : Agrément d'exploitation / Fabrication / Sous traitance :

Une autorisation officielle délivrée par le ministère de l'Industrie pharmaceutique pour permettre à un établissement pharmaceutique d'exercer une activité de fabrication ou d'exploitation

Ce dernier doit être valide et délivré par le ministère de l'industrie pharmaceutique au nom du laboratoire demandeur .

1.A.7 : Décision d'exercice du pharmacien directeur technique :

Une autorisation officielle délivrée par le ministère de l'Industrie pharmaceutique permettant au pharmacien directeur technique d'exercer son activité.

1.A.8 : Contrats technique d'exploitation :

Un accord formel par lequel deux entités s'engagent à collaborer sur une activité technique d'exploitation ou de sous traitance d'une activité de fabrication .

1.A.9 : Copie de la DE + des approbations et des accusés des anciens dépôts (approbation ; récépissés de dépôt ; notification et paiement antérieur) :

Dans le cas de modification ou de renouvellement, le détenteur de la décision d'enregistrement dépose tout l'historique du dossier



2.HOLDER :

1.H.1 : courrier de demande :

Une requête formelle faite par le demandeur adressé au directeur général de l'ANPP, datée et signée et cachetée par détenteur de l'AMM.

1.H.2 : Autorisation de mise sur le marché (original ou copie authentifiée) :

Une autorisation prouvant l'enregistrement du médicament dans le pays d'origine.

Elle doit être valide, précisant les informations suivantes :

- Informations sur le produit (Nom commercial / DCI / forme / dosage/ présentation / nom et adresse du détenteur)

1.H.3 : Certificat du Produit Pharmaceutique (original ou copie authentifiée) :

Un document reconnu à l'international délivré par une autorité de santé, mentionnant le statut de commercialisation dans ce pays .

Il est exigé dans le cadre d'exportation un médicament vers un autre pays , ainsi qu'à répondre à une exigence réglementaire des autorités sanitaire étrangères.

Il doit être valide, précisant les informations suivantes à savoir :

- Informations sur le produit (Nom commercial / DCI / forme / dosage/ présentation / nom et adresse du détenteur / intervenants dans la fabrication du produit fini)
- La notion de commercialisation/non commercialisation dans le pays d'origine

1.H.4 : Structure de prix (PCSU Fabrication) / Attestation de prix FOB proposé pour l'Algérie visée par la chambre de commerce (Importation) :

Structure de prix :

Une structure de prix d'un médicament désigne la répartition détaillée des différents éléments qui composent le Prix Cession Sortie Usine PCSU Elle inclut :

- Total importé
- Total local
- Prix de revient
- PCSU
- Le taux d'intégration



Attestation prix FOB : correspond au cout de la marchandise jusqu'à son chargement à bord du navire.

1.H.5 : BENCHMARK :

Une liste de prix de référence utilisés pour comparer les prix d'un produit ou service sur le marché dans le pays de références cités par note ministérielle.

1.H.6 : Approbation du pays d'origine :

Une acceptation officielle de la modification du produit pharmaceutique délivré par les autorités compétentes du pays ou le produit est enregistré.

Elle précise les informations suivantes :

- Informations sur le produit (Nom commercial / DCI / forme / dosage/ présentation / nom du détenteur)
- Détails de la modification approuvée, le cas échéant, joindre l'application form.

1.H.7 : Descriptif de mise à jour signé :

Un document présentant de façon détaillée la modification apportée au produit pharmaceutique dans un tableau comparatif entre la situation actuelle et la situation proposée.

1.H.8 : Attestation des différents intervenants signée :

Un document regroupant tous les sites (raison social / adresse) intervenant dans la fabrication du produit intermédiaire/vrac, conditionnement primaire et secondaire, contrôle et libération du produit fini et de sa substance active .

1.H.9 : Déclaration de similarité :

Un document emmenant du détenteur de l'AMM attestant que le produit proposé à l'enregistrement en Algérie est similaire à celui enregistré et commercialisé dans le pays d'origine



1.H.10 : déclaration de non-modification :

Un document emmenant du détenteur attestant que le produit pharmaceutique n'a subi aucune modification autres que celles déclarées, et que toutes les modifications impactant le produit fini ont été déposées .

1.H.11 L'accord du détenteur actuel sur le transfert de la décision d'enregistrement :

Une déclaration émanant de l'ancien détenteur confirmant le transfert des droits de titularité du produit pharmaceutique au profit pharmaceutique au profil du nouveau détenteur.

1.H.12 Attestation de déclaration de la date d'implémentation dans le pays d'origine

Un document emmenant du détenteur déclarant la date de l'implémentation de la variation dans le pays d'origine (accompagnant l'approbation de l'autorité compétente du pays d'origine)

3.MANUFACTURERS :

Substance active :

1.M.S.1 : Manufacturing License (original et/ou copie authentifiée) :

Une autorisation délivrée par une autorité compétente qui permet à l'établissement pharmaceutique d'exercer son activité de fabrication de la substance active, il doit impérativement mentionner la substance active.

1.M.S.2 : Good Manufacturing Practices (original et/ou copie authentifiée) :

Un certificat délivré par une autorité compétente suite à une inspection attestant que l'établissement pharmaceutique exerce selon les bonnes pratiques de fabrication

1.M.S.3 : Lettre d'accès / CEP :

Lettre d'accès:

Un document fourni par le titulaire de DMF adressé à l'ANPP permettant d'accéder à la partie confidentielle du DMF.

Certificate of suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia:

Ce certificat est délivré par la direction européenne de la qualité du médicament (EDQM), il atteste qu'une substance active (API) est conforme aux exigences de la monographie applicable de la pharmacopée Européenne, en termes de qualité, de pureté et de méthodes de fabrication.



Produit fini :

1.M.P.1 : Agrément d'ouverture d'un établissement pharmaceutique Manufacturing License (original et/ou copie authentifiée) :

Une autorisation délivrée par une autorité compétente qui permet à l'établissement pharmaceutique d'exercer son activité de fabrication du produit pharmaceutique, il doit impérativement mentionner les activités de fabrication détaillée.

1.M.P.2 : Good Manufacturing Practices (original et/ou copie authentifiée) :

Un certificat délivré par une autorité compétente suite à une inspection par attestant que l'établissement pharmaceutique exerce selon les bonnes pratiques de fabrication

1.M.P.3 : Étude de bioéquivalence ou justificatif de l'exonération de l'étude de bioéquivalence :

Un document du fabricant adressé à l'ANPP justifiant que le produit pharmaceutique est exonéré de l'étude de bioéquivalence

4.PRODUCT INFORMATIONS :

1.P.1 : RCP/Notice/Étiquette du pays d'origine :

1.P.1.1 Résumé des caractéristiques du produit :

Résumé des caractéristiques du produit est un document destiné aux professionnels de santé qui synthétise notamment les informations relatives aux indications thérapeutiques, aux contre-indications, aux modalités d'utilisation et aux effets indésirables d'un médicament. Il est fixé par les autorités lors de l'octroi de l'AMM (annexe I).

1.P.1.2 Notice

Un document de référence accompagnant le médicament principalement destiné aux patients qui comprend des informations utiles pour la bonne utilisation du médicament (indications, contre-indications, effets indésirables, posologie, mode d'administration). Elle est validée par les autorités lors de l'octroi de la décision d'enregistrement (annexe II).



1.P.1.3 Étiquette

Informations mentionnées sur le conditionnement est celui en contact avec le médicament

1.P.2 :RCP/Notice/Étiquette/ Maquette : Model Algérie visé par le PDT :

1.P.2.1 :RCP model Algérie :

Résumé des caractéristiques du produit est un document destiné aux professionnels de santé qui synthétise notamment les informations relatives aux indications thérapeutiques, aux contre-indications, aux modalités d'utilisation et aux effets indésirables d'un médicament. Il est fixé par les autorités lors de l'octroi de la décision d'enregistrement (annexe I).

Il contient les informations suivantes :

1. Dénomination du médicament
 - 1.1 Dénomination commerciale, dosage et forme pharmaceutique
 - 1.2 Dénomination commune internationale (DCI)
- 2 Composition qualitative et quantitative
 - 2.1 descriptions générales
 - 2.2 Formule centésimale
- 3 Forme pharmaceutique
- 4 Données cliniques
 - 4.1 Indications thérapeutiques
 - 4.2 Posologie et mode d'administration
 - 4.3 Contre-indications
 - 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
 - 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
 - 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement
 - 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
 - 4.8 Effets indésirables
 - 4.9 Surdosage
- 5 Propriétés pharmacologiques
 - 5.1 Pharmacodynamie
 - 5.2 Pharmacocinétique
 - 5.3 Données de sécurité préclinique
- 6 Données pharmaceutiques
 - 6.1 liste des excipients
 - 6.2 Incompatibilités
 - 6.3 Durée de conservation
 - 6.4 Précautions de conservation
 - 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur
 - 6.6 Précaution particulières d'élimination et de manipulation



- 7 conditions de délivrance
- 8 Informations administratives
 - 8.1 nom et adresse du détenteur de la décision d'enregistrement
 - 8.2 nom et adresse de l'exploitant de la décision d'enregistrement
 - 8.3 nom et adresse des différents intervenants dans la fabrication du produit fini
 - 8.4 Numéro de décision d'enregistrement
 - 8.5 Date de révision du texte
- 9 Pour les médicaments radiopharmaceutiques détails complets sur la dosimétrie interne des rayonnements
- 10 Conditions ou restrictions en vue d'une utilisation sûre et efficace du médicament

1.P.2.2 : Notice model Algérie :

Un document de référence accompagnant le médicament principalement destiné aux patients qui comprend des informations utiles pour la bonne utilisation du médicament (indications, contre-indications, effets indésirables, posologie, mode d'administration). Elle est validée par les autorités lors de l'octroi de la décision d'enregistrement (annexe II).

Elle contient les informations suivantes :

- 1 Dénomination commerciale
- 2 Dénomination commune internationale (DCI)
- 3 Dosage, forme pharmaceutique et contenu
- 4 Composition qualitative et quantitative
- 5 Liste des excipients à effet notoire
- 6 Indications thérapeutiques
- 7 Posologie et voie d'administration
- 8 Contre-indications
- 9 Précautions d'emploi et mise en garde spéciales
- 10 Interactions
- 11 Fertilité grossesse et allaitement
- 12 Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
- 13 Effets indésirables
- 14 Surdosage
- 15 Incompatibilités
- 16 Durée de conservation



- 17 Précaution particulière de conservation
- 18 Nature et contenu de l'emballage extérieur
- 19 Précautions particulières d'élimination et de manipulation
- 20 Conditions de délivrance
- 21 nom et adresse du détenteur et/ou exploitant de la décision d'enregistrement
- 22 Nom et adresse des intervenants dans la fabrication du produit fini
- 23 Numéro de la décision d'enregistrement
- 24 date de mise à jour du texte

1.P.2.3 Étiquette Model Algérie :

Informations mentionnées sur le conditionnement primaire celui en contact avec le médicament.

1.P.2.4 Maquette :

Informations mentionnées sur le conditionnement extérieur, l'emballage dans lequel est placé le médicament.

1.P.3 Échantillon :

Un représentatif du produit fini, fournie par un laboratoire pharmaceutique à l'ANPP pour le contrôle qualité du produit pharmaceutique selon la table d'échantillonnage, et/ou échantillon technico-règlementaire pour l'enregistrement.

1.P.4 : Bulletin d'analyse de la substance active :

Un bulletin d'analyse est un document qui présente les résultats des tests effectués sur la substance active du produit afin de prouver sa conformité.

1.P.5 : bulletin d'analyse du produit fini :

Un bulletin d'analyse est un document qui présente les résultats des tests effectués sur le produit afin de prouver sa conformité.

1.P.6 : Attestation de correspondance entre les lots :



C'est un document officiel fourni par le fabricant, qui certifie que le lot de produit fini a bien été fabriqué à partir d'un lot donné de substance active (API), et que les deux sont traçables et conformes.

1.P.7 : Certificat de libération de lot (précisant la libération du produit dans le pays d'origine/ pays tiers le cas échéant) :

Le certificat de libération de lot est un document officiel établi par le pharmacien directeur technique ou le libérateur certifie qu'un lot de produit fini est libéré dans le pays d'origine / pays tiers le cas échéant.

1.P.8 : Lettre d'engagement de non-commercialisation des lots de validation :

La lettre d'engagement de non-commercialisation est un document officiel par lequel un fabricant, distributeur ou le demandeur de décision d'enregistrement s'engage par écrit à ne pas mettre sur le marché les lots de validation.

1.P.9 : Lettre d'engagement du demandeur à compléter les résultats des études de stabilité du produit fini :

Un document officiel rédigé et signé par le détenteur ou le pharmacien directeur technique, dans lequel il s'engage à fournir les données de stabilité manquantes selon un calendrier précis.



MODULE 2 : Résumés CTD

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

- Dresser la liste de tous les documents inclus dans les modules 2 à 5.

2.2 Introduction au CTD

- Inclure le nom de marque, la dénomination commune ou le nom commun de la substance active pharmaceutique, le nom de la société, la ou les formes posologiques, le ou les dosages, la ou les voies d'administration et l'indication ou les indications proposées(s).
- Décrire brièvement le contenu des modules 2 à 5 en y faisant des renvois appropriés.

2.3 Résumé général de la qualité (QOS)

- Le QOS doit respecter le champ d'application et les grandes lignes du corps de données du module 3.

Réf : ICH M4Q(R1)

2.3.S Substance active pharmaceutique (ingrédient pharmaceutique actif)

- Pour un médicament contenant plus d'une substance médicamenteuse, les informations des modules 2.3.S.1 à 2.3.S.7 doivent être soumises pour chaque substance médicamenteuse, en identifiant clairement le nom de la substance et le fabricant dans le titre de chaque module.

2.3.S.1 Informations générales

- Inclure les informations du module 3.2.S.1.

2.3.S.2 Fabrication (nom, adresse physique, site)

- Inclure les informations du module 3.2.S.2.
- Indiquer le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, et de chaque site de production proposé ou installation participant à la fabrication et aux essais.
- Brève description du procédé de fabrication (y compris, par exemple, les références aux matières premières, aux étapes critiques et au retraitement) et des contrôles destinés à assurer la production régulière et constante de matières de qualité appropriée.
- Un diagramme de flux, tel que prévu au point 3.2.S.2.2.



- Une description de la source, du matériel de départ et des matières premières 'origine biologique utilisés dans la fabrication de l'IPA, tel que décrit dans 3.2.S.2.3.
- Mettre en évidence les intermédiaires critiques du processus, comme décrit au point 3.2.S.2.4.
- Une description de la validation et/ou de l'évaluation des procédés, telle que décrite au point 3.2.S.2.5.

2.3.S.3 Caractérisation :

- Un résumé de l'interprétation des preuves de la structure et d'isomérisie, comme décrit au point 3.2.S.3.1.
- Un résumé sous forme de tableau des données fournies au point 3.2.S.3.2, avec une représentation graphique, le cas échéant.

2.3.S.4 Contrôle de la substance active :

- Un bref résumé la justification de la (des) spécification(s), procédures analytiques et de la validation.
- Spécification de 3.2.S.4.1.
- Un résumé sous forme de tableau des analyses de lots du point 3.2.S.4.4, avec représentation graphique le cas échéant.

2.3.S.5 Normes ou matériaux de référence :

- Informations du point 3.2.S.5 (présentation sous forme de tableau, le cas échéant).

2.3.S.6 Système de fermeture des conteneurs :

- Brève description et discussion des informations de la section 3.2.S.6.

2.3.S.7 Stabilité :

- Inclure un résumé des études entreprises (conditions, lots, procédures analytiques) et une brève discussion des résultats et des conclusions, les conditions de stockage proposées, la date de réanalyse ou la durée de conservation, le cas échéant, comme décrit au point 3.2.S.7.1.
- Le protocole de stabilité post-approbation, tel que décrit au point 3.2.S.7.2.
- Un résumé sous forme de tableau des résultats de stabilité obtenus au point 3.2.S.7.3, avec représentation graphique le cas échéant.

2.3.P Produit pharmaceutique fini :

2.3.P.1 Description et composition du médicament :

- Informations du point 3.2.P.1.



•Composition de 3.2.P.1.

2.3.P.2 Développement pharmaceutique :

- Une discussion sur les informations et les données de 3.2.P.2.
- Un résumé sous forme de tableau de la composition des formulations utilisées dans les essais cliniques et une présentation des profils de dissolution, le cas échéant.

2.3.P.3 Fabrication :

- Informations du point 3.2.P.3, y compris :
 - Informations sur le fabricant
 - Description succincte du procédé de fabrication et des contrôles destinés à assurer la production régulière et constante d'un produit de qualité appropriée.
 - Un diagramme de flux, tel que prévu au point 3.2.P.3.3
 - Une brève description de la validation et/ou de l'évaluation du processus, telle que décrite au point 3.2.P.3.5.

2.3.P.4 Contrôle des excipients :

- Un bref résumé de la qualité des excipients, comme décrit au point 3.2.P.4.

2.3.P.5 Contrôle du produit pharmaceutique :

- Un bref résumé de la justification de la ou des spécifications, un résumé des procédures analytiques et de la validation, ainsi que la caractérisation des impuretés doivent être fournis.
- Spécification(s) de 3.2.P.5.1.
- Un résumé sous forme de tableau des analyses de lots fournies au point 3.2.P.5.4, avec représentation graphique le cas échéant.

2.3.P.6 Normes ou matériaux de référence :

- Informations du point 3.2.P.6 (présentation sous forme de tableau, le cas).

2.3.P.7 Système de fermeture du récipient :

- Brève description et discussion des informations figurant au point 3.2.P.7.

2.3.P.8 Stabilité :

- Un résumé des études entreprises (conditions, lots, procédures analytiques) et une brève discussion des résultats et des conclusions des études de stabilité et de l'analyse des données.
- Les conclusions relatives aux conditions de stockage et à la durée de conservation et, le cas échéant, aux conditions de stockage et à la durée de conservation en cours d'utilisation doivent être indiquées.



- Un résumé sous forme de tableau des résultats de stabilité obtenus au point 3.2.P.8.3, avec représentation graphique le cas échéant.
- Le protocole de stabilité post-approbation, tel que décrit au point 3.2.P.8.2.

2.3.A Annexes :

Questions générales de présentation

- Lorsqu'elles sont disponibles, les études in vitro doivent précéder les études in vivo.
- Lorsque plusieurs études du même type doivent être résumées dans les sections Pharmacocinétique et Toxicologie, les études doivent être classées par espèce, par voie d'administration, puis par durée (la durée la plus courte en premier).

- Les espèces doivent être commentées comme suit :

- Souris
- Rat
- Hamster
- Autres rongeurs
- Lapin
- Chien
- Primate non humain
- Autres mammifères non rongeurs
- Non-mammifères
- Les voies d'administration doivent être ordonnées comme suit :
- La voie d'administration prévue pour l'usage humain
- Oral
- Intraveineuse
- Intramusculaire
- Intrapéritonéale
- Sous-cutanée
- Inhalation
- Topique
- Autres

Utilisation de tableaux et de figures :

- Bien qu'il soit prévu que les résumés écrits non cliniques soient principalement composés de texte, certaines informations qu'ils contiennent peuvent être communiquées de manière plus efficace et/ou plus concise par l'utilisation de tableaux ou de figures appropriés.
- Pour permettre aux auteurs de définir la structure optimale des résumés écrits, les tableaux et les figures doivent de préférence être inclus dans le texte.



•Ils peuvent également être regroupés à la fin de chacun des résumés écrits non cliniques. Tout au long du texte, des références aux résumés tabulés doivent être incluses, dans le format suivant format : (Tableau X.X, numéro de l'étude/du rapport).

Longueur des résumés écrits non cliniques :

•Bien qu'il n'y ait pas de limite formelle à la longueur des résumés écrits non cliniques, il est recommandé que la longueur totale des trois résumés écrits non cliniques ne dépasse pas 100 à 150 pages.

Séquence des résumés écrits et des résumés sous forme de tableaux

L'ordre suivant est recommandé :

- Introduction
- Résumé écrit de la pharmacologie
- Résumé tabulé de la pharmacologie
- Résumé écrit de la pharmacocinétique
- Résumé tabulé de la pharmacocinétique
- Résumé écrit de la toxicologie
- Résumé tabulé de la toxicologie

Se référer à l'ICH M4S_R2 pour une discussion détaillée du contenu des résumés écrits et tabulés non cliniques.

2.7. Résumé clinique Préambule :

•Le résumé clinique est destiné à fournir un résumé détaillé et factuel de toutes les informations cliniques contenues dans le document technique commun.

•Il s'agit notamment des informations fournies dans les rapports d'études cliniques ICH

E3, des informations obtenues à partir de méta-analyses ou d'autres analyses d'études croisées pour lesquelles des rapports complets ont été inclus dans le module 5, et des données post-commercialisation pour les produits qui ont été commercialisés dans d'autres régions.

•Les comparaisons et les analyses des résultats des différentes études présentées dans ce document doivent se concentrer sur des observations factuelles. En revanche, la synthèse clinique du DTC doit fournir une analyse critique du programme d'étude clinique et de ses résultats, y compris une discussion et une interprétation des résultats cliniques et une discussion sur la place du médicament testé dans l'arsenal.

•La longueur du résumé clinique variera considérablement en fonction des informations à transmettre, mais il est prévu que le résumé clinique (à l'exclusion des tableaux joints) compte généralement entre 50 et 400 pages.

Table des matières



- 2.7.1 Résumé des études biopharmaceutiques et des méthodes analytiques associées
 - 2.7.1.1 Contexte et vue d'ensemble
 - 2.7.1.2 Résumé des résultats des études individuelles
 - 2.7.1.3 Comparaison et analyse des résultats des différentes études
 - 2.7.1.4 Annexe
- 2.7.2 Résumé des études de pharmacologie clinique
 - 2.7.2.1 Contexte et vue d'ensemble
 - 2.7.2.2 Résumé des résultats des études individuelles
 - 2.7.2.3 Comparaison et analyse des résultats des différentes études
 - 2.7.2.4 Études spéciales
 - 2.7.2.5 Annexe
- 2.7.3 Résumé de l'efficacité clinique
 - 2.7.3.1 Contexte et aperçu de l'efficacité clinique
 - 2.7.3.2 Résumé des résultats des études individuelles
 - 2.7.3.3 Comparaison et analyse des résultats des différentes études
 - 2.7.3.4 Analyse des informations cliniques pertinentes pour les recommandations de dosage
 - 2.7.3.5 Persistance des effets d'efficacité et/ou de tolérance
 - 2.7.3.6 Annexe
- 2.7.4 Résumé de la sécurité clinique
 - 2.7.4.1 Exposition au médicament
 - 2.7.4.2 Événements indésirables
 - 2.7.4.3 Évaluations en laboratoire clinique
 - 2.7.4.4 Signes vitaux, observations physiques et autres observations relatives à la sécurité
 - 2.7.4.5 Sécurité dans des groupes et des situations particuliers
 - 2.7.4.6 Données post-commercialisation
 - 2.7.4.7 Annexe
- 2.7.5 Références bibliographiques
- 2.7.6 Synopsis des études individuelles

Se référer à l'ICH M4E_R1 pour une discussion détaillée sur le contenu du résumé clinique.



MODULE 3 : Qualité

3.1 Table des matières (Module 3)

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

3.2.S Corps de données - Substance active pharmaceutique (API)

- Les informations suivantes peuvent être soumises en tant qu'informations pour l'API, le cas échéant :

Option 1 - Détails complets dans le dossier du produit (drug master file de l'API)

Option 2 - Un certificat de conformité à la pharmacopée applicable par exemple, la Pharmacopée européenne (CEP).

- Pour un médicament contenant plus API, les informations doivent être soumises pour chaque API.
- Lorsqu'il est fait référence à un CEP, le demandeur doit fournir une lettre d'accès du titulaire du CEP. La lettre d'accès doit être fournie dans le module 1

3.2.S.1 Informations générales :

3.2.S.1.1 Nomenclature :

- informations sur la nomenclature de la substance Active pharmaceutique doivent être fournies.
Par exemple :
 - Dénomination commune internationale recommandée (DCI) ;
 - Nom officinal, le cas échéant ;
 - Nom(s) chimique(s) ;
 - Code de l'entreprise ou du laboratoire ;
 - Autre(s) dénomination(s) commune(s), nom adopté par les États-Unis (USAN), par le Japon (JAN), par la Grande-Bretagne (BAN),
 - Numéro de registre du Chemical Abstracts Service (CAS).

3.2.S.1.2 Structure :

- La formule structurale, y compris la stéréochimie relative et absolue, la formule moléculaire et la masse moléculaire relative doivent être indiquées. Pour les API existant sous forme de sels ou d'esters, la masse moléculaire de base ou de l'acide libre doit également être indiquée



3.2.S.1.3 Propriétés générales :

• Les propriétés physiques et chimiques de l'API doivent être examinées, y compris la description physique, la solubilité dans les solvants courants (par exemple, l'eau, les alcools, le dichlorométhane et l'acétone), le profil quantitatif de solubilité dans un pH aqueux (par exemple, pH 1,2-6,8, dose/volume de solubilité), le polymorphisme, les valeurs de pH et de pKa, les maxima d'absorption dans l'ultraviolet (UV) et l'absorptivité molaire, le point de fusion, l'indice de réfraction (pour un liquide), l'hygroscopicité et le coefficient de partage. Cette liste n'est pas exhaustive mais donne une indication du type d'informations qui pourraient être incluses. Ces informations peuvent être obtenues soit à partir de la partie ouverte du dossier pharmaceutique, soit auprès du fabricant, soit à partir de la littérature de référence.

Réf : ICH Q6A et Q6B

3.2. S.2 Fabricant :

3.2.S.2.1 Fabricant(s):

• Le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, et de chaque site de production proposé ou installation participant à la fabrication et aux essais doivent être indiqués. Il est important que le site du fabricant ainsi que son rôle et sa responsabilité en matière de fabrication, d'emballage et d'essais soient clairement identifiés. Le nom et l'adresse du site doivent être indiqués. Si la fabrication, la transformation, l'emballage ou les essais sont effectués par un entrepreneur extérieur ou un tiers, il convient de l'indiquer clairement et de joindre une copie de l'accord sur la qualité.

Un certificat de conformité aux BPF doit être fourni dans module 1.

3.2.S.2.2 Description du processus de fabrication et des contrôles de processus :

• Description du processus de fabrication et schéma récapitulatif de la substance active.

• Des informations doivent être fournies pour décrire de manière adéquate le processus de fabrication et le contrôle du processus ; par exemple, un diagramme de flux du ou des processus de synthèse qui inclut les formules moléculaires, les poids, les fourchettes de rendement, les structures chimiques des matières premières, des intermédiaires, des réactifs et de la substance médicamenteuse reflétant la stéréochimie, ainsi que les conditions opératoires et les solvants identifiés.

• Les étapes du retraitement doivent être identifiées et justifiées, et toute donnée étayant cette justification doit être référencée.

Réf : ICH Q5A, Q5B et Q6B

3.2.S.2.3 Contrôle des intrants :



- matières utilisées dans la fabrication de la substance active pharmaceutique (par exemple, les matières premières, les produits de départ, les solvants, les réactifs, les catalyseurs) doivent être énumérées en précisant l'endroit où chaque matière est utilisée dans le processus.

- Des informations sur la qualité et le contrôle de ces intrants doivent être fournies.

Réf : ICH Q6A et Q6B

3.2.S.2.4 Contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires :

- Étapes critiques : Essais et critères d'acceptation (avec justification incluant les données expérimentales) réalisés aux étapes critiques identifiées dans le document

3.2.S.2.2 du processus de fabrication pour s'assurer que le processus est maîtrisé.

- Intermédiaires : Informations sur la qualité et le contrôle des produits intermédiaires isolés au cours du processus.

Réf : ICH Q6A et Q6B

3.2.S.2.5 Validation et/ou évaluation des procédés :

- Description du processus de validation et évaluation de méthode de fabrication.

3.2.S.2.6 Développement du processus de fabrication :

- convient de décrire et d'analyser les changements importants apportés au procédé de fabrication et/ou au site de fabrication de la substance médicamenteuse utilisée pour la production de lots non cliniques, de stabilité, de mise à l'échelle, de lots pilotes et, le cas échéant, de lots à l'échelle de production.

- Il convient de se référer aux données relatives à la substance active pharmaceutique fournies à la section 3.2.S.4.4.

Réf : ICH Q3A

3.2.S.3 Caractérisation :

- Décrire la méthode de caractérisation

3.2.S.3.1 Élucidation de la structure et autres caractéristiques :

- La confirmation de la structure sur la base, par exemple, de la voie de synthèse et des analyses spectrales doit être fournie, y compris des informations telles que potentiel d'isomérisation, l'identification de la stéréochimie ou le potentiel de formation de polymorphes.

Réf : ICH Q6A



3.2.S.3.2 Impuretés :

- Informations sur les impuretés.
Réf. : ICH Q3A, Q3C, Q5C, Q6A et Q6B

3.2.S.4 Contrôle de la substance active pharmaceutique :

3.2.S.4.1 Spécification :

- La spécification de la substance active pharmaceutique
Ref : ICH Q2(R1), Q6B et WHO Technical Report Series, No. 970-Annex 4

3.2.S.4.2 Procédures analytiques :

- Les procédures analytiques utilisées pour tester la substance active pharmaceutique.
Ref : ICH Q2(R1)

3.2.S.4.3 Validation des procédures analytiques :

- Informations sur la validation analytique, y compris données expérimentales relatives aux procédures analytiques utilisées pour tester la substance active pharmaceutique.
Réf. : ICH Q2(R1) et Q6B

3.2.S.4.4 Analyses par lots :

- description des lots et les résultats des analyses des lots doivent être fournis.
Réf. : ICH Q3A, Q3C, Q6A et Q6B

3.2.S.4.5 Justification de la spécification :

- Justification de la spécification de la substance active pharmaceutique.
Ref : ICH Q3A, Q3C, Q6A et Q6B

3.2.S.5 Normes ou matériaux de référence

- Informations sur les normes ou matériaux de référence utilisés pour tester la substance active pharmaceutique
Réf : ICH Q6A et Q6B

3.2.S.6 Système de fermeture des conteneurs :

- Une description du (des) système(s) de fermeture du conteneur doit être fournie, y compris l'identité des matériaux de construction de chaque composant de l'emballage primaire, et leurs spécifications. Les spécifications doivent inclure la description et l'identification (et les dimensions critiques avec les dessins, le cas échéant). Les méthodes non officielles (avec validation) doivent être incluses, le cas échéant.
- Pour les composants d'emballage secondaire non fonctionnels (par exemple ceux qui n'offrent pas de protection supplémentaire), seule une brève description doit être fournie.
- Pour les composants fonctionnels de l'emballage secondaire, des informations supplémentaires doivent être fournies.



•L'adéquation doit être examinée en ce qui concerne, par exemple, le choix des matériaux, la protection contre l'humidité et la lumière, la compatibilité des matériaux de construction avec la substance active pharmaceutique, y compris la sorption dans le récipient et la lixiviation, et/ou la sécurité des matériaux de construction.

3.2.S.7 Stabilité :

3.2.S.7.1 Résumé de la stabilité et conclusions :

•Les types d'études menées, les protocoles utilisés et résultats des études doivent être résumés. Le résumé doit inclure les résultats, par exemple, des études de dégradation forcée et des conditions de stress, ainsi que les conclusions relatives aux conditions de stockage et à la date de réanalyse ou à la durée de conservation, selon le cas.

Ref : ICH Q1A, Q1B, Q5C,

3.2.S.7.2 Protocole de stabilité post-approbation et engagement de stabilité :

•Le protocole de stabilité post-approbation et l'engagement de stabilité doivent être fournis.

Ref : ICH Q1A (20), Q1B (22), Q1D (24), Q1E (23), et WHO Technical Série de rapports, n° 953, annexe 2

3.2.S.7.3 Données de stabilité :

•Les résultats des études de stabilité (par exemple, études de dégradation forcée et conditions de contrainte) doivent être présentés sous une forme appropriée, par exemple sous forme de tableaux ou de graphiques. Des informations sur les procédures analytiques utilisées pour générer les données et la validation des procédures doivent être incluses.

Réf : ICH Q1A, Q1B, Q1D, Q1E, Q2(R1),

3.2.P Corps de données - Produit pharmaceutique fini

3.2.P.1 Description et composition du médicament :

•Une description du médicament (produit pharmaceutique fini - PPF) et de sa composition, y compris par exemple :

-Une description de la forme pharmaceutique ;

-Composition : liste de tous les composants de la forme pharmaceutique et leur quantité par unité (y compris les excédents=overage, le cas échéant), fonction des composants et une référence à leurs normes de qualité (par exemple, monographies officinales ou spécifications du fabricant) ;

-Description du (des) diluant(s) de reconstitution qui l'accompagne(nt) ; et

-Type de récipient et de fermeture utilisé pour la forme pharmaceutique et le diluant de reconstitution qui l'accompagne, le cas échéant.



•Note : Pour un produit fourni avec un (des) diluant(s) de reconstitution, les informations relatives au(x) diluant(s) doivent être fournies dans une partie distincte "P", le cas échéant.

* Les excédents ne sont pas acceptables s'ils ne sont pas entièrement justifiés

Si le médicament est formulé à l'aide d'une fraction active, la composition de l'ingrédient actif doit être clairement indiquée (par exemple, "1 mg d'ingrédient actif base = 1,075 mg d'ingrédient actif chlorhydrate").

Réf : ICH Q6A et Q6B

3.2.P.2 Développement pharmaceutique :

•La section consacrée au développement pharmaceutique doit contenir des informations sur les études de développement menées pour établir que la forme de dosage, la formulation, le procédé de fabrication, le système de fermeture du récipient, les caractéristiques microbiologiques et les instructions d'utilisation conviennent à l'usage spécifié dans le dossier du produit.

•En outre, cette section doit identifier et décrire les attributs de la formulation et du procédé (paramètres critiques) qui peuvent influencer la reproductibilité des lots, la performance du produit et la qualité du PPF.

•Des données et des résultats complémentaires provenant d'études spécifiques ou de publications peuvent être inclus ou joints à la section sur le développement pharmaceutique.

•Des données complémentaires peuvent être référencées dans les sections non cliniques ou cliniques pertinentes du dossier du produit.

Réf. : ICH Q6A, Q6B,

3.2.P.2.1 Composants du produit :

3.2.P.2.1.1 Substance active pharmaceutique API

•La compatibilité de la Substance active pharmaceutique avec les excipients énumérés dans la rubrique 3.2.P.1 devrait être discuté.

•En outre, les principales caractéristiques physicochimiques (par exemple, la teneur en eau, la solubilité et la distribution de la taille des particules, la forme polymorphe ou à l'état solide) de la Substance active pharmaceutique qui peuvent influencer les performances du produit pharmaceutique doivent être discutées.

•Pour les produits combinés à dose fixe, la compatibilité des Substances actives pharmaceutiques entre elles doit être examinée.

3.2.P.2.1.2 Excipients :



•Le choix des excipients, leur concentration et leurs caractéristiques susceptibles d'influencer les performances du produit pharmaceutique doivent être examinés en fonction de leurs fonctions respectives.

3.2.P.2.2 produit fini pharmaceutique FPP :

3.2.P.2.2.1 Développement de la formulation :

- a) Une brève description de l'élaboration de la formulation est donnée.
- b) L'équivalence pharmaceutique du médicament appliqué doit être établie avec l'innovateur/la référence.

Les résultats de tous les tests de qualité (mentionnés dans toute pharmacopée officielle ou dans la section 3.2.P.5.1 de la présente demande) de la formulation développée et du produit innovateur / de référence / de comparaison doivent être soumis et discutés.

- c) Le cas échéant, les résultats du profil comparatif de dissolution réalisé dans trois milieux BCS dans la gamme des pH physiologiques, ainsi que le calcul du facteur de similarité f_2 , doivent être soumis et discutés.
- d) La justification des excédents dans la (les) formulation(s) doit être présentée.
- e) Discussion des paramètres pertinents pour la performance du produit pharmaceutique (par exemple, pH, force ionique, dissolution, distribution de la taille des particules, polymorphisme, propriétés rhéologiques).

* Pour les médicaments innovants (référence), la présentation de l'équivalence pharmaceutique et du profil de dissolution comparatif n'est pas requise.

3.2.P.2.2.2 excédents (overage) :

- Tout excédent dans les formulations doit être justifié.

3.2.P.2.2.3 Propriétés physicochimiques et biologiques

3.2.P.2.3 Développement du processus de fabrication :

- La sélection et l'optimisation du processus de fabrication décrit au point 3.2.P.3.3, en particulier ses aspects critiques, doivent être expliqués.
- Le cas, la méthode de stérilisation doit être expliquée et justifiée.
- Les différences entre les procédés de fabrication utilisés pour produire les lots cliniques de base et le procédé décrit qui peuvent influencer la performance du produit doivent être discutées.



3.2.P.2.4 Système de fermeture du récipient :

- L'adéquation du système de fermeture du récipient utilisé pour le stockage, le transport (expédition) et l'utilisation du produit doit être examinée.
- Cette discussion doit prendre en compte, par exemple, le choix du matériau, la protection contre l'humidité et la lumière, la compatibilité des matériaux de construction avec la forme pharmaceutique (y compris la sorption du contenant et la lixiviation), la sécurité des matériaux de construction et les performances (telles que la reproductibilité de la dose délivrée par le dispositif lorsqu'il est présenté comme faisant partie du produit pharmaceutique).

3.2.P.2.5 Attributs microbiologiques :

- Le cas échéant, les caractéristiques microbiologiques de la forme pharmaceutique doivent être examinées, y compris, par exemple, la justification de la non- réalisation de tests de limites microbiennes pour les produits non stériles et la sélection et l'efficacité des systèmes de conservation dans les produits contenant des conservateurs antimicrobiens.
- Pour les produits stériles, il convient d'examiner l'intégrité du système de fermeture du récipient afin d'éviter toute contamination microbienne.

3.2.P.2.6 Compatibilité :

- La compatibilité du PPF avec le(s) diluant(s) de reconstitution ou les dispositifs de dosage (par exemple, précipitation de l'API dans la solution, adsorption sur les récipients d'injection) doit être examinée afin de fournir des informations appropriées et complémentaires pour l'étiquetage.

3.2.P.3 Fabrication:

3.2.P.3.1 Fabricant(s):

- Le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, et de chaque site de production proposé ou installation participant à la fabrication et aux essais doivent être indiqués.

La liste des fabricants ou des entreprises précise les adresses réelles des sites de production ou de fabrication concernés (y compris le(s) bloc(s) et l'(les) unité(s)), plutôt que les bureaux administratifs.

Pour les demandes de médicaments fabriqués localement, l'agrément de tous les sites de fabrication doit être fourni. Pour les demandes concernant des médicaments importés, il



convient de fournir un certificat de produit pharmaceutique ou un certificat de bonnes pratiques de fabrication pour tous les sites de fabrication.(module 1)

3.2.P.3.2 Formule du lot

•Il convient de fournir une formule de lot comprenant une liste des composants de la forme pharmaceutique à utiliser dans le processus de fabrication, leurs quantités par lot, y compris les excédents, et une référence à leurs normes de qualité.

3.2.P.3.3 Description du procédé de fabrication et des contrôles du procédé :

•Un diagramme de flux doit être présenté, indiquant les étapes du processus et montrant où les matériaux entrent dans le processus. Les étapes critiques et les points où sont effectués les contrôles du processus(IPC), les tests intermédiaires ou les contrôles du produit final doivent être identifiés.

•Une description narrative du processus de fabrication, y compris l'emballage qui représente la séquence des étapes entreprises et l'échelle de production, doit également être fournie.

•Les nouveaux procédés ou technologies et les opérations d'emballage qui ont une incidence directe sur la qualité du produit doivent être décrits de plus détaillée. L'équipement doit au moins être identifié par son type (par exemple, mélangeur à tambour, homogénéisateur en ligne) et sa capacité de fonctionnement, le cas échéant.

•Les étapes du processus doivent être accompagnées des paramètres appropriés, tels que la durée, la température ou le pH.

•Les valeurs numériques associées peuvent être présentées sous la forme d'une fourchette prévue. Les fourchettes numériques pour les étapes critiques doivent être justifiées à la section 3.2.P.3.4.

•Dans certains cas, les conditions environnementales (par exemple, la température et l'humidité relative documentées expérimentalement pour les PPF hygroscopiques) doivent être indiquées.

•Les propositions de retraitement des matières doivent être justifiées. Toute donnée à l'appui de cette justification doit être référencée ou classée dans cette section.

•La durée maximale de conservation du produit en vrac avant l'emballage final doit être indiquée. La durée de conservation doit être justifiée par la présentation de données de stabilité si elle est supérieure à 30 jours. Pour un médicament traité aseptiquement, la filtration stérile du produit en vrac et le remplissage des récipients finaux doivent de préférence être continus ; tout temps d'attente doit être justifié.

Ref : ICH Q6B



3.2.P.3.4 Contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires :

- Étapes critiques : Des critères d'essai et d'acceptation doivent être fournis (avec justification, y compris des données expérimentales) pour les étapes critiques du processus de fabrication, afin de garantir la maîtrise du processus.
- Intermédiaires : Il convient de fournir des informations sur la qualité et le contrôle des produits intermédiaires isolés au cours du processus.

Réf. : ICH Q2(R1), Q6A et Q6B

3.2.P.3.5 Validation et/ou évaluation du procédé :

- La description, la documentation et les résultats des études de validation et/ou d'évaluation doivent être fournis pour les étapes critiques ou les essais critiques utilisés dans le processus de fabrication (par exemple, la validation du processus de stérilisation ou de traitement ou de remplissage aseptique).

Ref : ICH Q6B

3.2.P.4 Contrôle des excipients :

3.2.P.4.1 Spécifications :

- Les spécifications des excipients doivent être fournies. Si le ou les excipients figurent dans la pharmacopée, il n'est pas nécessaire de fournir des spécifications détaillées ou des procédures analytiques. Toutefois, pour les excipients ne figurant pas dans les normes officinales, les spécifications et les procédures analytiques doivent être fournies.

Les colorants dont l'utilisation est autorisée sont limités à ceux figurant dans le "Guide des ingrédients inactifs" de la FDA, dans les "Excipients pharmaceutiques japonais" ou dans la "Liste des colorants alimentaires autorisés" de l'Union européenne (UE)..

Ref: ICH Q6A et Q6B

3.2.P.4.2 Procédures analytiques :

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

Réf. : ICH Q2(R1)



3.2.P.4.3 Validation des procédures analytiques :

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

Réf : ICH Q6B et Q2(R1)

3.2.P.4.4 Justification des spécifications :

- Une justification des spécifications proposées pour l'excipient doit être fournie, le cas échéant.

Réf : ICH Q3C et Q6B

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

- Pour les excipients d'origine humaine ou animale, des informations doivent être fournies concernant les agents adventices (par exemple, les sources, les spécifications, la description des tests effectués et les données de sécurité virale). (Détails au point 3.2.A.2).
- Pour les excipients d'origine humaine ou animale, un certificat doit être fourni, confirmant que le ou les excipients sont indemnes d'ESB et d'EST

Réf. : ICH Q5A, Q5D et Q6B

3.2.P.4.6 Nouveaux excipients :

- Pour les excipients utilisés pour la première fois dans un PPF ou par une nouvelle voie d'administration, des détails complets sur la fabrication, la caractérisation et les contrôles, avec des références croisées aux données d'innocuité à l'appui (non cliniques et/ou cliniques) doivent être fournis conformément au format de l'API et/ou du PPF. (Détails dans 3.2.A.3).

3.2.P.5 Contrôle du produit pharmaceutique :

3.2.P.5.1 Spécification(s) :

- Les spécifications du produit pharmaceutique.

Ref : ICH Q3B, Q6A et Q6B

- Une liste des caractéristiques générales, des normes spécifiques, des essais et des limites de résultats pour le PPF doit être fournie.



- Deux séries de spécifications distinctes peuvent être établies : à la fabrication (au moment de la libération) et à la fin de la durée de conservation. Justification de la spécification proposée.

3.2.P.5.2 Procédures analytiques :

- Les procédures analytiques utilisées pour tester le PPF.

Réf : ICH Q2(R1) et Q6B

3.2.P.5.3 Validation des procédures analytiques :

- Informations sur la validation analytique, y compris les données expérimentales, pour les procédures analytiques utilisées pour tester le PPF.

Pour les méthodes internes, la validation de la méthode analytique doit être effectuée.

*Toutes les méthodes officinales officiellement reconnues pour le dosage, la dissolution et les impuretés (le cas échéant) doivent être vérifiées et la vérification doit comprendre une démonstration de la spécificité, de la répétabilité (précision de la méthode) et de l'exactitude.

Réf : ICH Q2(R1) et Q6B

3.2.P.5.4 Analyses par lots :

- Les résultats d'au moins trois analyses consécutives de lots (y compris la date de fabrication, le lieu de fabrication, la taille du lot et l'utilisation du lot testé) doivent être présentés.
- L'analyse du lot doit inclure les résultats obtenus pour toutes les spécifications lors de la libération.

Réf : ICH Q3B, Q3C, Q6A et Q6B

3.2.P.5.5 Caractérisation des impuretés :

- Les impuretés qui sont des produits de dégradation doivent être incluses dans les spécifications

Réf. : ICH Q3B, Q5C, Q6A et Q6B

3.2.P.5.6 Justification de la (des) spécification(s) :

- Justification des spécifications proposées pour le(s) produit(s) pharmaceutique(s).

Réf : ICH Q3B, Q6A et Q6B



3.2. P.6 Normes ou matériaux de référence :

•Il convient de fournir des informations sur les normes ou matériaux de référence utilisés pour les essais du PPF, si elles n'ont pas déjà été fournies au point "3.2.S.5 Normes ou matériaux de référence".

Réf : ICH Q6A et Q6B

3.2. P.7 Système de fermeture du récipient :

- Une description du système de fermeture du récipient doit être fournie, y compris l'identité des matériaux de construction de chaque composant de l'emballage primaire et sa spécification.
- Les spécifications doivent inclure la description et l'identification (et les dimensions critiques, avec des dessins, le cas échéant)).
- Les méthodes non pharmacopée (avec validation) doivent être incluses le cas échéant.
- Pour les composants d'emballage secondaire non fonctionnels (par exemple, ceux qui n'offrent pas de protection supplémentaire et ne servent pas à la livraison produit), seule une brève description doit être fournie.
- Pour les composants fonctionnels de l'emballage secondaire, des informations supplémentaires doivent être fournies.
- L'adéquation du système de fermeture du conteneur utilisé pour le stockage, le transport (expédition) et l'utilisation du PPF doit être examinée et localisée au point 3.2.P.2.
- Les pharmacopées officiellement reconnues doivent être consultées pour obtenir des recommandations sur les informations relatives à l'emballage des PPF.

3.2. P.8 Stabilité :

- Les essais de stabilité ont pour but de démontrer comment la qualité d'un API ou d'un PPF varie dans le temps sous l'influence de divers facteurs environnementaux tels que la température, les facteurs qui influencent sa qualité, exemple l'interaction de l'IPA avec les excipients, les systèmes de fermeture des conteneurs et les matériaux d'emballage.

3.2. P.8.1 Résumé de la stabilité et conclusions :

- Les types d'études menées, les protocoles utilisés et résultats des études doivent être résumés. Le résumé doit inclure, par exemple, les conclusions relatives au stockage et à la durée de



conservation et, le cas échéant, les conditions de stockage et la durée de conservation en cours d'utilisation.

Réf. : ICH Q1A, Q1B, Q3B, Q5C, Q6A,

3.2. P.8.2 Protocole de stabilité post-approbation et engagement de stabilité :

•Protocole de stabilité post-approbation et engagement de stabilité :

Pour les applications de produits pharmaceutiques fabriqués localement, il convient de fournir un protocole de stabilité pour les lots d'engagement (par exemple, conditions de stockage, numéros et tailles des lots, tests et critères d'acceptation, fréquence des tests, système(s) de fermeture des conteneurs). Un engagement écrit (signé et daté) de poursuivre les essais à long terme pendant la durée de conservation doit être inclus dans le module 1.

Pour les demandes concernant des médicaments importés pour lesquels des données d'études de stabilité jusqu'à la durée de conservation complète sont soumises, les protocoles de stabilité post-approbation et l'engagement ne sont pas nécessaires.

Réf. : ICH Q1A et Q5C

3.2. P.8.3 Données de stabilité :

•Les résultats des études de stabilité doivent être présentés dans un format approprié (par exemple, sous forme de tableaux, de graphiques et de textes). Des informations sur les procédures analytiques utilisées pour produire les données et la validation de ces procédures doivent être incluses.

•Les informations sur la caractérisation des impuretés figurent au point 3.2.P.5.5.

Réf. : ICH Q1A, Q1B, Q2(R1) et Q5C

3.2.A Annexes :

3.2.R Informations régionales

3.3 Références bibliographiques

•Les principales références bibliographiques doivent être fournies, le cas échéant.

Module 4 : Résumés non cliniques



- Ce module traite des tests de toxicité destinés à justifier la stabilité et la sécurité du produit.

Réf. : ICH M4S(R2)

4.1 Table des matières (Module 4) :

4.2 Rapports d'étude :

4.2.1 Pharmacologie

4.2.1.1 Pharmacodynamie primaire

4.2.1.2 Pharmacodynamie secondaire

4.2.1.3 Pharmacologie de la sécurité

4.2.1.4 Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques

4.2.2 Pharmacocinétique

4.2.2.1 Méthodes analytiques et rapports de validation (si des rapports distincts sont disponibles)

4.2.2.2 Absorption

4.2.2.3 Distribution

4.2.2.4 Métabolisme

4.2.2.5 Excrétion

4.2.2.6 Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques (non cliniques)

4.2.2.7 Autres études pharmacocinétiques

4.2.3 Toxicologie

4.2.3.1 Toxicité à dose unique (par ordre d'espèces et de voies d'administration)

4.2.3.2 Toxicité à doses répétées (dans l'ordre par espèce, par voie, par durée ; y compris les évaluations toxicocinétiques de soutien)

4.2.3.3 Génotoxicité

4.2.3.3.1 In vitro

4.2.3.3.2 In vivo (évaluations toxicocinétiques de soutien)

4.2.3.4 Cancérogénicité (y compris les évaluations toxicocinétiques de soutien)

4.2.3.4.1 Études à long terme (par ordre d'espèces ; y compris les études de détermination de l'aire de répartition qui ne peuvent pas être incluses de manière appropriée dans les catégories toxicité à doses répétées ou pharmacocinétique)

4.2.3.4.2 Études à court ou moyen terme (y compris les études de détermination de la portée qui ne peuvent pas être incluses de manière appropriée dans les catégories toxicité à doses répétées ou pharmacocinétique)

4.2.3.4.3 Autres études

4.2.3.5 Toxicité pour la reproduction et le développement

4.2.3.5.1 Fertilité et développement embryonnaire précoce

4.2.3.5.2 Développement embryon-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 dosée et/ou évaluée de manière plus approfondie.

4.2.3.6 Tolérance locale

4.2.3.7 Autres études de toxicité (si disponibles)

4.2.3.7.1 Antigénicité

4.2.3.7.2 Immunotoxicité

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

4.2.3.7.4 Dépendance

4.2.3.7.5 Métabolites

4.2.3.7.6 Impuretés

4.2.3.7.7 Autres

4.3 Références bibliographiques :

Module 5 : Résumés cliniques (pour les médicaments génériques, seule la section 5.3.1 est requise).

•Le module 5 présente l'organisation recommandée pour le placement des rapports d'étude clinique et des informations connexes. L'emplacement d'un rapport doit être déterminé par l'objectif principal de l'étude.

•Chaque rapport d'étude ne doit figurer que dans une seule section. En cas d'objectifs multiples, l'étude doit faire l'objet de références croisées dans les différentes sections.

Réf. : ICH M4E(R2)

5.1 Table des matières (Module 5)

5.2 Liste tabulaire des études cliniques

5.3 Rapports d'études cliniques :

5.3.1 Rapports d'études biopharmaceutiques :

•Les études de biodisponibilité (BA) évaluent le taux et l'étendue de la libération la substance active du médicament.

•Les études comparatives de BA ou de bioéquivalence (BE) peuvent utiliser des paramètres pharmacocinétiques (PK), pharmacodynamiques (PD), cliniques ou de dissolution in vitro, et peuvent porter sur une dose unique ou des doses multiples.

•Lorsque l'objectif principal d'une étude est d'évaluer la pharmacocinétique d'un médicament, mais qu'elle comprend également des informations sur les risques biologiques, le rapport d'étude doit être présenté dans la section 5.3.1 et référencé dans les sections 5.3.1.1 et/ou 5.3.1.2.

5.3.1.1 Rapports d'études de biodisponibilité (BA) :

•Les études de la BA dans cette section devraient inclure



- études comparant la libération et la disponibilité systémique d'une substance médicamenteuse à partir d'une forme de dosage orale solide à la disponibilité systémique de la substance médicamenteuse administrée par voie intraveineuse ou sous forme de dosage oral liquide
- les études de proportionnalité des formes de dosage, et
- les études sur les effets de l'alimentation.

5.3.1.2 Rapports d'études comparatives de biodisponibilité (BA) et de bioéquivalence (BE) :

- Les études de cette section comparent le taux et l'étendue de la libération de substance médicamenteuse à partir de produits similaires (par exemple, d'un comprimé à l'autre, d'un comprimé à une gélule).

5.3.1.3 Rapports d'études de corrélation in vitro-in vivo :

- Les études de dissolution in vitro qui fournissent des informations sur la BA, y compris les études utilisées pour tenter d'établir une corrélation entre les données in vitro et les corrélations in vivo, doivent être placées dans cette section.
- Les rapports sur les essais de dissolution in vitro utilisés pour le contrôle de la qualité des lots et/ou la libération des lots doivent être placés dans la section Qualité (module 3) du CTD.

5.3.1.4 Rapports sur les méthodes bio analytiques et analytiques pour les études humaines :

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

5.3.2 Rapports d'études pertinentes pour la pharmacocinétique à l'aide de biomatériaux humains :

5.3.2.1 Rapports d'étude sur la liaison aux protéines plasmatiques

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

5.3.2.3 Rapports d'études utilisant d'autres biomatériaux humains



5.3.3 Rapports d'études pharmacocinétiques chez l'homme :

- 5.3.3.1 Rapports d'études de pharmacocinétique et de tolérance initiale sur des sujets sains
- 5.3.3.2 Rapports d'études de pharmacocinétique et de tolérance initiale chez les patients
- 5.3.3.3 Rapports d'études pharmacocinétiques sur le facteur intrinsèque
- 5.3.3.4 Rapports d'études pharmacocinétiques sur le facteur extrinsèque
- 5.3.3.5 Rapports d'études pharmacocinétiques de population

5.3.4 Rapports d'études pharmacodynamiques chez l'homme :

- 5.3.4.1 Rapports d'études PD et PK/PD sur des sujets sains
- 5.3.4.2 Rapports d'études sur le DP et la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des patients

5.3.5 Rapports d'études d'efficacité et de sécurité :

- 5.3.5.1 Rapports d'études cliniques contrôlées pertinentes pour l'indication alléguée
- 5.3.5.2 Rapports d'études cliniques non contrôlées Références
- 5.3.5.3 Rapports d'analyses de données provenant de plus d'une étude, y compris analyses intégrées formelles, les méta-analyses et les analyses de rapprochement.
- 5.3.5.4 Autres rapports d'études cliniques

5.3.6 Rapports sur l'expérience post-commercialisation :

- Pour les produits actuellement commercialisés, il convient d'inclure des rapports résumant l'expérience de commercialisation (y compris toutes les observations significatives en matière de sécurité).

5.3.7 Formulaire de rapport de cas et listes de patients individuels (lorsqu'ils sont soumis)

5.4 Références bibliographiques :

- Les copies des documents référencés, y compris les articles importants publiés, , doivent être fournies ici.



- Cela inclut des copies de toutes les références citées dans l'aperçu clinique et des copies des références importantes citées dans le résumé clinique ou dans les rapports techniques individuels qui ont été fournis dans le module 5.
- Une seule copie de chaque référence doit être fournie.
- Les copies des références qui ne sont pas incluses ici doivent être immédiatement

RÉFÉRENCES :

Références des documents techniques communs de l'ICH (<http://www.ich.org>)

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

Directives de qualité ICH

1. ICH Q1A(R2) - Essais de stabilité des nouveaux produits et substances médicamenteuses (2003)
2. ICH Q1B Essais de stabilité : Essais de photostabilité des nouveaux produits et substances médicamenteuses (1996)
3. ICH Q1D - Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products (2002)
4. ICH Q1E - Evaluation des données de stabilité (2003)
5. ICH Q2(R1) - Validation des procédures analytiques : Texte et méthodologie (2005) [combine les précédentes lignes directrices Q2A et Q2B].
6. ICH Q3A(R2) - Impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses (2006)



7. ICH Q3B(R2) - Impuretés dans les nouveaux produits pharmaceutiques (2206)
8. ICH Q3C(R6) - Impuretés : Ligne directrice pour les solvants résiduels Q3C(2016)
9. ICH Q5A, Q5B, Q5C, Q5D Qualité des produits biologiques [non nécessaire pour les produits pharmaceutiques multisources (génériques)].
10. ICH Q6A - Spécifications : Procédures d'essai et critères d'acceptation pour les nouvelles substances médicamenteuses et les nouveaux produits médicamenteux : Substances chimiques (1999)

11. Spécifications ICH Q6B : Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products (1999) [non nécessaire pour les produits pharmaceutiques multisources (génériques)].
12. Lignes directrices de l'Organisation mondiale de la santé
 1. Tests de stabilité des ingrédients pharmaceutiques actifs et des produits pharmaceutiques finis : Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications des préparations pharmaceutiques. Quarante-troisième rapport. Genève, Organisation mondiale de la santé, 2009 (Série de rapports techniques de l'OMS, n° 953), annexe 2. [Avec le tableau de mise à jour 2015 Conditions de stabilité pour les États membres de l'OMS par région].
 2. Guideline on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product (FPP) : quality part, In WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Quarante-troisième rapport. Genève, Organisation mondiale de la santé, 2012 (Série de rapports techniques de l'OMS, n° 970), annexe 4.
 3. 6. Guidance for organizations performing in vivo bioequivalence studies (revision), In WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations : Cinquantième rapport.

