SECRETARIAT GENERAL

AGENCE DU MEDICAMENT DE MADAGASCAR

ENREGISTREMENT DES MEDICAMENTS A MADAGASCAR

MANUEL DES PROCEDURES

AGENCE DU MEDICAMENT DE MADAGASCAR

VERSION 2016

INTRODUCTION

L'évaluation médico-technique des dossiers d'enregistrement des médicaments constitue une étape primordiale dans l'assurance de la qualité des produits mis sur le marché. Ainsi, le présent recueil a été établi afin de réactualiser les éléments requis pour chaque type d'enregistrement et de mettre à la disposition des opérateurs du secteur pharmaceutique, une procédure d'enregistrement commune.

La mise à jour reste en adéquation avec la réglementation en vigueur et est valable pour une durée de trois ans. Tous les opérateurs du secteur pharmaceutique sont tenus de s'y conformer pour que, dans la pratique, les médicaments mis à la disposition de la population répondent aux normes de qualité requises.

LE DIRECTEUR DE L'AGENCE DU MEDICAMENT DE MADAGASCAR

MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE
AGENCE DU MEDICAMENT DE MADAGASCAR

RAKOTOBE Y. Yvette
Pharmacienne Diplômée d'Etat

LISTE DES DOSSIERS A FOURNIR
POUR L'ENREGISTREMENT DES MEDICAMENTS

Seuls les mots en gras montrent la mise à jour apportée dans le manuel des procédures d'enregistrement.
Il est souhaitable que les dossiers de demande d'enregistrement soient présentés dans un classeur.

I- NOUVELLE DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE (AMM) :

- Lettre de demande d'AMM adressée au Directeur de l'Agence du Médicament de Madagascar
- Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)
- Notice d'emploi
- Dossier administratif
- Dossier pharmaceutique, analytique et biologique
- **Dossier clinique, pharmacologique et toxicologique (Pour les nouveaux principes actifs et les nouvelles associations de principes actifs ...)**
- Dossier de pharmacovigilance
- Lettre de nomination du représentant officiel à Madagascar avec ses coordonnées
- Echantillons

Nota Bene :

- **Les dossiers doivent être rédigés en langue française ou anglaise.**
- **La chronologie des éléments du dossier doit respecter l'ordre présenté dans le présent manuel de procédures d'enregistrement.**
- Pour les spécialités dont la molécule est encore protégée par un brevet, le demandeur doit déposer un dossier auprès de l'OMAPI (Office Malgache de la propriété Industrielle) et fournir le récépissé de dépôt à l'Agence du Médicament de Madagascar.
- La dénomination commerciale, la forme, la couleur et la présentation de l'article ne doivent pas interférer avec les références existantes.
- **Les dossiers incomplets ne sont pas recevables.**
- **Les demandes d'AMM doivent concerner les produits déjà enregistrés dans un pays tiers.**
- **L'envoi et le dédouanement des dossiers d'enregistrement sont à la charge des laboratoires. Les colis doivent parvenir aux locaux de l'Agence du Médicament de Madagascar.**

I-1 Lettre de demande d'AMM :

La lettre de demande d'AMM est adressée au Directeur de l'Agence du Médicament de Madagascar et doit mentionner :

- Le nom et l'adresse du titulaire d'AMM et du (des) laboratoire(s) fabricant(s)
- La Dénomination commerciale, la Dénomination Commune Internationale, la forme galénique, le dosage, le mode et les voies d'administration, la présentation des modèles vente du produit
- La classe thérapeutique
- Pour les génériques et les génériques de marque, la dénomination commerciale, le dosage et la forme pharmaceutique de la spécialité de référence **(attacher la copie du Résumé des Caractéristiques du Produit de la spécialité de référence dans le dossier d'enregistrement)**
- Le prix grossiste hors taxe (PGHT)
- Le Circuit de distribution et d'approvisionnement du médicament, recommandé par le laboratoire-mère
- Le mode de distribution envisagée (officine, centre hospitalier...)

I-2 Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) :

Le RCP doit faire apparaître toutes les rubriques citées ci-dessous:

- Dénomination commerciale du médicament
- Dénomination(s) Commune(s) Internationale(s) du (des) principe(s) actif(s)
- Forme pharmaceutique, dosage, présentation et voie d'administration
- Composition qualitative et quantitative en principes actifs et en excipients : à mettre en exergue la présence des excipients à effet notoire
- Indications thérapeutiques
- Posologie, mode et voie d'administration
- Contre-indications
- Précautions d'emploi et mises en garde
- Interactions avec d'autres médicaments
- Utilisation en cas de grossesse et d'allaitement
- Effets indésirables
- Conduite à tenir en cas de surdosage
- Données pharmacodynamiques
- Données pharmacocinétiques
- Incompatibilités (pour les solutés massifs et les solutions à usage parentérale)
- Conditions de conservation (la mention « Tenir hors de la portée des enfants » est souhaitable)
- Précautions particulières de manipulation (si besoin)
- Conduite/Utilisation de machines
- La durée de vie
- L'éventuelle inscription aux listes des substances vénéneuses
- Nature du conditionnement primaire
- Nom et adresse du (des) fabricant(s)
- Le titulaire de l'AMM et/ou l'exploitant

I-3 La notice d'emploi :

La notice d'emploi doit être à caractères lisibles permettant une lecture facile et présentée dans la version de modèle-vente (version d'imprimerie). Il doit contenir les informations citées ci – après et être rédigée en langue française :

- Dénomination commerciale du médicament
- Dénomination(s) Commune(s) Internationale(s) du (des) principe(s) actif(s)
- Forme pharmaceutique, dosage, présentation et voie d'administration
- Composition qualitative et quantitative en principes actifs et la liste des excipients tout en précisant les excipients à effet notoire
- Indications thérapeutiques
- Posologie, mode et voie d'administration
- Contre-indications
- Précautions d'emploi et mises en garde
- Interactions avec d'autres médicaments
- Utilisation en cas de grossesse et d'allaitement
- Effets indésirables
- Conduite à tenir en cas de surdosage
- Données pharmacodynamiques (souhaitable)
- Données pharmacocinétiques (souhaitable)
- Incompatibilités (pour les solutés massifs et les solutions à usage parentérale)
- Conditions de conservation (la mention « Tenir hors de la portée des enfants » est souhaitable)
- Précautions particulières de manipulation (si besoin)
- Conduite/Utilisation de machines
- L'éventuelle inscription aux listes des substances vénéneuses
- L'adresse complète du titulaire d'AMM, de l'exploitant et du (des) fabricant(s)
- Nature du conditionnement primaire (souhaitable)
- La date de révision de la notice (souhaitable)
- Mention « En cas de doute ne pas hésiter à demander l'avis du médecin ou du pharmacien » (souhaitable)

Nota Bene :

- Les informations du RCP et de la notice doivent être cohérentes.
- Les solutés massifs et les solutions antiseptiques à usage hospitalier, sous forme de crème, de pommade de 250 g à 500g et les solutions de 250ml à 500ml, ne nécessitent pas de notice à condition de mentionner sur l'étiquette et/ou sur les conditionnements primaires, toutes les informations requises de la notice.

I-4 La composition du dossier administratif :

- **Copie certifiée conforme à l'original du certificat aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) du laboratoire fabricant, établi par l'autorité sanitaire compétente du pays d'origine. Le certificat aux BPF doit être valide d'au moins 6 mois et doit comporter l'en-tête de l'autorité réglementaire du pays d'origine. Si la fabrication s'effectue dans plusieurs sites libérateurs, donner les copies certifiées des certificats BPF de chaque site**
- Copie certifiée conforme à l'original de l'AMM du médicament délivrée par les autorités sanitaires compétentes du pays d'origine, en cours de validité
- Copie certifiée conforme à l'original du Certificat de libre vente, en cours de validité
- Copie certifiée conforme à l'original du certificat de produit pharmaceutique (COPP) ou certificat du médicament - modèle OMS **(cf. modèle en annexe 1)**
- **Engagement du pharmacien responsable daté et signé (Signature manuscrite) (cf. modèle en annexe 3)**
- Pour les médicaments fabriqués à Madagascar, seuls seront fournis le ou les certificat(s) de lot(s) **(cf.modèle annexe 4)** et l'engagement du pharmacien responsable **(cf.modèle en annexe 2)**
- Liste des pays où le médicament est autorisé et commercialisé, à joindre les copies de l'AMM
- Projet de l'étiquette et des conditionnements bien distincts pour chaque produit
- **Attestation de pré-qualification du médicament délivrée par l'OMS (Facultative)**

Nota Bene :

- **La possession d'une pré-qualification OMS assure la qualité de fabrication des produits.**
- **Le certificat de libre vente ne peut en aucun cas substituer l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivré par le pays d'origine.**

I-5 La composition du dossier pharmaceutique, analytique et biologique :

I-5-1 Dossier pharmaceutique :

- Origine des matières premières : **information sur le(s) fabricant(s)**
- Spécifications des matières premières, **produits intermédiaires** et du produit fini
- **Formule et procédés de fabrication**
- **Contrôles en cours de fabrication du produit aux différents stades de la fabrication en série (à préciser le rôle des excipients)**

I-5-2 Dossier analytique :

- Certificats d'analyse des matières premières **(matières actives et inactives)**
- **Certificat d'analyse du** produit fini **correspondant au lot des échantillons fournis**
- **Méthode d'analyse** et Validation des méthodes de contrôle dans le cas *des méthodes* ***non disponibles dans une pharmacopée (méthodes dites in-house)***

Les procédures analytiques décrites doivent être suffisamment détaillées pour permettre leur reproduction intégrale : toutes les procédures doivent être validées.

I-5-3 Etudes de stabilité du produit fini :

- Protocole de l'étude de stabilité indiquant les conditions et les analyses réalisées
- Résultats des études en temps réels et en temps accéléré sur trois (03) lots différents **signés et présentés par le fabricant (cf. modèle ICH en annexe 5)**

NB : Les résultats d'étude accélérée ne servent qu'à démontrer la pertinence du protocole, seuls les résultats en temps réels seront pris en compte.

I-5-4 Dossier biologique - étude bactériologique :

- Limites microbiennes
- Stérilité
- Endotoxine

Nota Bene :
Les méthodes doivent être validées, comme les autres méthodes analytiques, si elles ne font pas partie des méthodes des référentiels.

I-6 La composition du dossier clinique, toxicologique et pharmacologique :

Pour les nouveaux principes actifs et les nouvelles associations de principes actifs, fournir les dossiers toxicologiques, pharmacologiques et cliniques pour justifier l'innocuité, la stabilité et l'efficacité du médicament **suivant les référentiels publiées des autorités compétentes des pays hautement réglementés (ICH : Europe, Japon, Canada et USA)** ou un certificat de Type OMS actualisé.

I-7 Dossier de pharmacovigilance :

- Plan de gestion de risques pour les nouveaux principes actifs ou les nouvelles associations de principes actifs
- **Données sur les Effets Indésirables Médicamenteux post–marketing du produit à enregistrer constatés dans d'autres pays pour les médicaments génériques (Souhaitable)**
- Coordonnées (Nom, e-mail, numéro téléphone, adresse postale) du responsable pharmacovigilance du laboratoire concerné

I-8 Echantillons :

- **Echantillons de modèle-vente comportant :**

100 unités	comprimé et gélule
50 flacons	solution et poudre pour préparation injectable
50 tubes	pommade et crème (masse < 5g)
20 tubes	pommade et crème (5 g ≤ masse ≤ 15g)
10 tubes	pommade et crème (masse > 15g)
100 flacons	solution ou suspension liquide (< 5ml)
50 flacons	solution ou suspension liquide (5ml ≤ solution < 50ml)
20 flacons	solution ou suspension liquide (50ml ≤ solution < 100ml)
10 flacons	solution ou suspension liquide (100ml ≤ solution < 500ml)
5 flacons	solution ou suspension liquide (≥ 500ml)
100 unités	suppositoire
100 unités	poudre en sachet ≤ 2g
50 unités	poudre en sachet (masse < 5g)
20 unités	poudre en sachet (5 g ≤ masse ≤ 15g)
10 unités	poudre en sachet (masse > 15g)
20 unités	DIU
100 unités	préservatifs
20 unités	implant
20 unités	patch
2 boites	**vaccin et produits anticancéreux quelque soit leur forme pharmaceutique et leur présentation**

Les quantités demandées sont nécessaires pour effectuer les analyses complètes de la monographie de la pharmacopée de référence correspondante et servir d'échantillons de garde. Les nombres peuvent varier en fonction de la méthode d'analyse du produit.

En plus du nombre d'unités demandées cité ci-dessus, une présentation en intégrale du modèle de vente est obligatoire pour chaque présentation en vue de l'échantillothèque.

REMARQUES :

- Les échantillons doivent être accompagnés du bulletin d'analyse du lot correspondant et des échantillons de matières premières actives **(5g)** accompagnés des bulletins d'analyse des lots correspondants.
- Les échantillons doivent être contenus dans leurs conditionnements d'origine et provenir d'un même lot.

Nota Bene (suite) :

La durée de vie restante des échantillons doit être d'au moins **1 an au moment du dépôt.**
Sur les conditionnements primaire et secondaire doivent être mentionnés : la Dénomination Commerciale, la Dénomination Commune Internationale, le dosage, la forme pharmaceutique, le numéro de lot, la date de fabrication et de péremption, le nom et l'adresse du laboratoire fabricant (Nom de Ville/Pays), le nom du titulaire d'AMM.
Sur le conditionnement secondaire doivent être mentionnées les précautions à prendre (exemple : ne pas laisser à la portée des enfants, à conserver à l'abri de la lumière, ainsi que les conditions particulières de conservation).
Les conditionnements à caractère publicitaire ne sont pas admis. **(Mentions ou images tendant à l'automédication ou à une surconsommation).**

Le conditionnement diffère selon la liste (souhaitable) :

- Liste I : la boîte porte une étiquette blanche avec un large filet rouge
- Liste II : la boîte porte une étiquette blanche avec un large filet vert

Les mentions légales : numéro de lot, date de fabrication, date de péremption doivent être imprimées de manière indélébile ou imprimées sur des étiquettes collées non détachables.

II- DEMANDE DE RENOUVELLEMENT D'AMM :

Les dossiers de demande de renouvellement d'AMM doivent contenir :

- une lettre de demande de renouvellement d'AMM adressée au Directeur de l'Agence du Médicament de Madagascar (cf. I-1) en précisant qu'aucune modification n'a été apportée dans les éléments produits lors de l'octroi d'AMM
- La copie certifiée conforme du certificat aux Bonnes Pratiques de Fabrication en cours de validité
- le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)
- le Circuit de distribution et d'approvisionnement du médicament, recommandé par le laboratoire-mère

- **Pour les spécialités et les génériques de marque existantes dans le VIDAL et DOROSZ de l'année en cours et/ou fabriqués dans les pays ICH : 3 échantillons de modèle de vente accompagnés du bulletin d'analyse**

- **Pour les génériques, la méthode d'analyse et la validation des méthodes de contrôle dans le cas *des méthodes In-House* ainsi que les échantillons de modèle de vente accompagnés du bulletin d'analyse (quantités nécessaires pour effectuer les analyses complètes de la monographie de la pharmacopée de référence correspondante)**

50 unités	comprimé et gélule
25 flacons	solution et poudre pour préparation injectable
25 tubes	pommade et crème (masse < 5g)
10 tubes	pommade et crème (5 g ≤ masse ≤ 15g)
5 tubes	pommade et crème (masse > 15g)
50 flacons	solution ou suspension liquide (< 5ml)
25 flacons	solution ou suspension liquide (5ml ≤ solution < 50ml)
10 flacons	solution ou suspension liquide (50ml ≤ solution < 100ml)
5 flacons	solution ou suspension liquide (100ml ≤ solution < 500ml)
3 flacons	solution ou suspension liquide (≥ 500ml)
50 unités	suppositoire
50 unités	poudre en sachet ≤ 2g
25 unités	poudre en sachet (masse < 5g)
10 unités	poudre en sachet (5 g ≤ masse ≤ 15g)
5 unités	poudre en sachet (masse > 15g)
10 unités	DIU
50 unités	préservatifs
10 unités	implant
10 unités	patch
2 boites	vaccin et produits anticancéreux quelque soit leur forme pharmaceutique et leur présentation

En plus du nombre d'unités demandées cité ci-dessus, une présentation en intégrale du modèle de vente est obligatoire pour chaque présentation en vue de l'échantillothèque.

Les échantillons doivent être contenus dans leurs conditionnements d'origine et doivent provenir d'un même lot.

Le dépôt des dossiers de demande de renouvellement d'Autorisation de Mise sur le marché doit être effectué trois (03) mois avant la date limite de sa validité et au plus tard (06) six mois après expiration. Passé ce délai, toute demande doit se conformer à la procédure de nouvel enregistrement d'AMM.

III- DEMANDE DE MODIFICATION OU DE MISE A JOUR D'AMM :

Toute modification apportée sur l'un ou plusieurs éléments du dossier d'AMM du médicament doit faire l'objet d'une demande auprès de l'Agence du Médicament de Madagascar.

Les modifications de l'autorisation de Mise sur le Marché peuvent concerner les éléments suivants :

- **la composition en excipients**
- **le procédé de fabrication**
- **la nature des conditionnements primaires**
- **la dénomination commerciale**
- **le Résumé des Caractéristiques du produit et la notice d'emploi**
- **le design des conditionnements**
- **le site de fabrication**
- **la raison sociale du fabricant**
- **le titulaire d'AMM**
- **la présentation**
- **la durée et/ou les conditions de conservation**
- **les spécifications des matières premières**
- **les méthodes d'analyse**

Nota Bene :
Les modifications en rapport avec la composition en principe actif, la forme pharmaceutique, le mode d'administration, le dosage, les indications thérapeutiques doivent être soumises à une demande de nouvelle AMM.
Tous dossiers de modification d'AMM font l'objet de notification, aucune approbation ne se fait de manière tacite.
Les mises à jour sont applicables pour des AMM en cours de validité.
Les approbations doivent comporter l'en-tête de l'autorité sanitaire compétente.

- Pour toutes autres modifications, veuillez-vous informer auprès du service de l'enregistrement !

Les dossiers de modification d'AMM doivent contenir :

III-1 Modification de la composition en excipients, de la nature des conditionnements primaires, de la dénomination commerciale et mise à jour du Résumé des Caractéristiques du produit d'un médicament enregistré :

- une lettre de demande de modification d'AMM adressée au Directeur de l'Agence du Médicament de Madagascar (cf. I-1) contenant le motif de la modification
- **attestation du pharmacien responsable qu'aucune modification n'a été apportée en plus de celle déclarée**
- le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) **actualisé**
- l'approbation de la modification délivrée par l'autorité réglementaire du pays d'origine
- **03 échantillons de modèle de vente actualisé**, provenant du même lot et accompagné du certificat d'analyse correspondant

III-2 Modification du procédé de fabrication :

La modification du procédé de fabrication sous-entend qu'une/des opérations sont changées, ou lorsque le contrôle en cours de fabrication est changé.

- une lettre de demande de modification d'AMM adressée au Directeur de l'Agence du Médicament de Madagascar (cf. I-1) contenant le motif de la modification
- **Attestation du pharmacien responsable mentionnant qu'aucune modification n'a été apportée en plus de celle déclarée**
- **Texte du nouveau procédé ou du nouveau protocole de contrôle (avec validation le cas échéant) en comparaison avec l'ancien**
- L'approbation de la modification et le certificat aux BPF en cours de validité délivrées par l'autorité réglementaire du pays d'origine
- **03 échantillons de modèle de vente actualisé,** provenant du même lot et accompagné du certificat d'analyse correspondant

III-3 Modification du design des conditionnements :

- une lettre de demande de modification d'AMM adressée au Directeur de l'Agence du Médicament de Madagascar (cf. I-1) contenant le motif de la modification
- attestation du pharmacien responsable mentionnant qu'aucune modification n'a été apportée en plus de celle déclarée
- 03 échantillons de modèle de vente actualisé, provenant du même lot et accompagné du certificat d'analyse correspondant ou un projet de maquette des conditionnements avec engagement à fournir les échantillons

III-4 Changement ou rajout de site de fabrication, modification de la raison sociale du fabricant :

- une lettre de demande de modification adressée au Directeur de l'Agence du Médicament de Madagascar (cf. I-1) mentionnant qu'aucune modification n'a été apportée sur le procédé de fabrication
- **attestation du pharmacien responsable mentionnant qu'aucune modification n'a été apportée en plus de celle déclarée**
- **La copie certifiée conforme du certificat aux Bonnes Pratiques de Fabrication, en cours de validité, du nouveau site ou portant le nouveau nom du site de fabrication**
- **l'approbation du changement, du rajout ou de la modification de la raison sociale du site de fabrication délivrée par l'autorité réglementaire du pays d'origine**
- **le certificat d'analyse avec échantillons (cf. II) ou pour le cas de modification de la raison sociale du fabricant : 03 échantillons de modèle de vente actualisé, provenant du même lot et accompagné du certificat d'analyse correspondant ou un projet de maquette des conditionnements avec engagement à fournir les échantillons**

III-5 Transfert ou modification de la raison sociale du titulaire d'AMM :

- une lettre de demande de transfert d'AMM établie par l'ancien titulaire ou de modification de la raison sociale du titulaire d'AMM adressée au Directeur de l'Agence du Médicament de Madagascar (cf. I-1) précisant le motif de la modification
- **attestation du pharmacien responsable mentionnant qu'aucune modification n'a été apportée en plus de celle déclarée**
- lettre du nouveau titulaire ou Convention des deux parties (en cas de transfert d'AMM)
- 03 échantillons **de modèle de vente actualisé**, provenant du même lot et accompagné du certificat d'analyse correspondant ou un projet de maquette des conditionnements avec engagement à fournir les échantillons

III-6 Changement ou extension de présentation :

- une lettre de demande de **changement ou extension de présentation** adressée au Directeur de l'Agence du Médicament de Madagascar (cf. I-1) précisant le motif scientifique de la modification (sauf pour les conditionnements hospitaliers)
- 03 échantillons **de modèle de vente actualisé**, provenant du même lot et accompagné du certificat d'analyse correspondant

III-7 Modification de la durée et/ou des conditions de conservation d'un médicament enregistré :

- une lettre de demande de modification d'AMM adressée au Directeur de l'Agence du Médicament de Madagascar (cf. I-1) contenant le motif de la modification
- **attestation du pharmacien responsable qu'aucune modification n'a été apportée en plus de celle déclarée**
- l'approbation de la modification de l'AMM du médicament délivrée par l'autorité réglementaire du pays d'origine
- **les études de stabilité (cf. annexe V)**
- **le Résumé des Caractéristiques du produit (RCP) et notice d'emploi actualisés**
- **le certificat d'analyse avec échantillons (cf. II)**

III-8 Modification des méthodes d'analyses :

- une lettre de demande de modification d'AMM adressée au Directeur de l'Agence du Médicament de Madagascar (cf. I-1) contenant le motif de la modification
- **attestation du pharmacien responsable mentionnant qu'aucune modification n'a été apportée en plus de celle déclarée**
- l'ancienne et la nouvelle méthode
- la validation de la nouvelle méthode (si in-house)
- **le certificat d'analyse avec échantillons (cf. II)**

III-9 Modifications des spécifications des matières premières :

- une lettre de demande de modification d'AMM adressée au Directeur de l'Agence du Médicament de Madagascar (cf. I-1) contenant le motif de la modification
- **attestation du pharmacien responsable mentionnant qu'aucune modification n'a été apportée en plus de celle déclarée**
- l'approbation de la modification délivrée par l'autorité réglementaire du pays d'origine
- **Matière première (1g) avec certificat d'analyse**

IV - Arrêt de commercialisation ou suppression d'AMM :

- **Arrêt temporaire de commercialisation :** une lettre de demande d'arrêt de commercialisation adressée au Directeur de l'Agence du Médicament de Madagascar
- **La reprise de commercialisation est autorisée dans le cas où l'AMM est encore en cours de validité et /ou l'autorité compétente notifie la reprise de commercialisation suite à la réévaluation bénéfice/risque du produit faisant suite à un rappel des lots**
- Abrogation d'AMM suivant la demande du fabricant

V- Importation de produits pharmaceutiques :

Il est souhaitable que le lot des produits de la première importation corresponde à celui des échantillons du dossier de demande d'AMM.

Pour garantir la qualité et s'assurer de la traçabilité des produits pharmaceutiques distribués à Madagascar, chaque laboratoire doit notifier auprès de l'Agence du Médicament de Madagascar, les circuits de distribution et d'approvisionnement de ses produits. De ce fait, tout produit importé, ne respectant pas les circuits imposés par le laboratoire concerné, sera interdit à la vente.

DISPOSITIONS PARTICULIERES :

+ Le dossier de demande d'AMM d'un médicament fabriqué sous licence doit comporter un certificat émanant du laboratoire propriétaire du brevet. Ce certificat décrit la procédure de contrôle qui est, ou sera, appliquée aux spécialités dont la commercialisation est demandée. Ce même certificat est obligatoire pour le façonnage.

+ Les médicaments fabriqués sous licence à Madagascar sont dispensés, *sauf avis contraire de l'Agence du Médicament de Madagascar*, des dossiers relatifs aux essais pharmacologiques, pharmaco-toxicologiques et cliniques, sous réserve que les produits correspondant du pays d'origine bénéficient déjà de l'AMM en République de Madagascar.

+ **Tous les médicaments utilisés par les programmes nationaux (PNL Tuberculose, PNL IST SIDA, PNL Paludisme...) doivent être enregistrés auprès de l'Agence du Médicament de Madagascar avant toute distribution au sein du territoire de la République de Madagascar. Les programmes nationaux doivent fournir les documents suivants :**

- **Bordereau de soumission d'enregistrement établi par les programmes nationaux ;**
- **Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) ;**
- **Copie certifiée conforme à l'original du certificat aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), en cours de validité ;**
- **Attestation de pré-qualification OMS du produit (facultatif) ;**
- **Echantillons de modèle-vente accompagnés du certificat d'analyse du lot correspondant.**

Nota Bene :

- **L'enregistrement des médicaments utilisés par les programmes nationaux est exempt de droit d'enregistrement.**
- **Avant la soumission des dossiers, les représentants des programmes nationaux sont priés de contacter le service de l'enregistrement pour plus de précisions.**
- **Il est souhaitable que l'approvisionnement des ces produits se fasse à travers la Centrale d'Achats de Médicaments Essentiels et de Matériel Médical de Madagascar SALAMA.**

+ Les présentations en vrac des conditionnements hospitaliers ne sont pas acceptables pour éviter la contamination microbienne par la manipulation lors de la dispensation et lors du reconditionnement des produits.

+ **L'enregistrement des médicaments, présentant les mêmes DCI, dosage, forme pharmaceutique, fabriqués par un même laboratoire à différents exploitants, est autorisé sous réserve que l'exploitant ne présente la copie de la licence d'exploitation dans leurs dossiers d'enregistrement. Le nom et l'adresse du fabricant, accompagnés de la mention « *fabriqué par..... pour....* », sont obligatoires sur la boîte (conditionnement secondaire).**

+ Pour les spécialités et les génériques de marque existants dans le VIDAL et DOROSZ de l'année en cours **et/ou fabriqués dans les pays ICH,** les dossiers à fournir pour la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché sont les suivants :

- La lettre de demande officielle adressée au Directeur de l'Agence du Médicament de Madagascar (Cf. Nouvelle Demande)
- Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)
- La copie certifiée conforme à l'original du certificat aux Bonnes Pratiques de Fabrication, en cours de validité
- La copie de l'AMM du pays d'origine
- 3 échantillons avec le certificat d'analyse du produit fini correspondant au lot des échantillons fournis
- Le circuit de distribution et d'approvisionnement du médicament, recommandé par le laboratoire-mère

+ Les dossiers à fournir pour l'enregistrement des préservatifs et Dispositif Intra – Utérin (DIU) :

- Lettre de demande d'enregistrement adressée au Directeur de l'Agence du Médicament de Madagascar (cf. I-1)
- Nom et adresse exacte du laboratoire fabricant
- Echantillons (Cf. I-5)
- Indications portées sur les conditionnements primaires et secondaires doivent obligatoirement être rédigées en langue française
- Résumé indiquant les descriptions techniques, Indications, Contre – indications, Action et mode d'emploi, Conseils pratiques, Avantages, Inconvénients
- Efficacité et instructions d'utilisation du produit (Ces informations doivent être libellées en langue française)
- **Pour les préservatifs masculins, (cf. circulaire n° 169/MSANP/SG/AGMED/Enr. du 14 avril 2015) en se référant à la norme ISO 4074, aux spécifications de l'OMS et du FNUAP, les documents qualités suivants sont requis dans les dossiers de demandes d'enregistrement :**
  - **Tests liés aux matériaux :**
    - **Test de toxicité**
    - **Test de sensibilisation et d'irritation**
    - **Taux de protéines hydrosolubles**
    - **Limites microbiennes**
    - **Limitation de la formation des nitrosamines**
    - **Poudrage**
  - **Les données des études de stabilité sur une durée de 3 à 5 ans**
  - **Les données de performances : Volume d'éclatement et de pression, absence de perforation et défauts visibles et intégrité de l'emballage**
  - **Les données liées à la conception : forme et texture, bourrelet, odeur, dimensions, épaisseur, quantité de lubrifiant et poudrage ainsi que la nature et l'étiquetage des emballages individuels. Notons que l'emballage individuel doit comprendre : le nom du fabricant, le numéro de lot et la date de péremption (mois/année).**

VI- REMARQUES :

- Tout dossier d'enregistrement dont la demande a été refusée peut faire l'objet d'une réévaluation **à condition de présenter** un nouveau dossier rectifié. **La réintroduction de dossier refusé est assujettie à un nouveau paiement des droits d'enregistrement.**
- **Pour tous les dossiers requérant des compléments d'informations, le délai de réponse des laboratoires est de trois (3) mois à compter de la date de la lettre de réclamation. En cas de dépassement du délai ou après trois (3) réclamations, l'Agence de Médicament de Madagascar émettra un avis défavorable et ne tiendra plus compte du dossier déjà déposé.**
- **Les motifs de refus sont maintenus en cas de non-modification du dossier de réintroduction.**
- **Les dossiers évalués sont la propriété de l'Agence du Médicament de Madagascar et ne peuvent être restitués aux demandeurs.**
- **La demande d'AMM n'est plus acceptable après 2 décisions défavorables.**
- **Le délai de dépôt des compléments de dossier peut être prolongé suite à la requête du demandeur d'AMM. Le délai maximum de la prolongation est de 12 mois à compter de la date de l'émission de la première lettre de réclamation. Les délais du 2ème et 3ème réclamation ne peuvent pas être prolongés.**

VII- DUREE DE TRAITEMENT DES DOSSIERS D'ENREGISTREMENT :

- Nouvelle AMM : quatre (04) mois à compter **de la date de réception de l'avis de crédit bancaire du paiement**
- Renouvellement: deux (02) mois à compter de **la date de réception de l'avis de crédit bancaire du paiement**
- Variation : deux (02) mois à compter de la date de soumission des dossiers

VIII- TYPES DE DROIT D'ENREGISTREMENT :

- Droit d'enregistrement pour un nouveau produit
- Droit de débit approuvé pour tous produits ayant une AMM valide
- Droit de renouvellement

Toute facture définitive ne sera plus susceptible de modification.

IX- MODALITES DE PAIEMENT DES DROITS :

- Le règlement des droits d'enregistrement doit être effectué strictement dans le délai mentionné dans la facture **« 3 mois »**.
- Aucun paiement ne devrait être effectué avant le dépôt de dossiers et l'émission de facture définitive.
- **Aucun remboursement total ou partiel des droits acquittés n'est prévu même si la demande est refusée puisque ces droits ne correspondent pas au coût de la demande mais au coût de l'instruction du dossier.**
- **Tous les frais bancaires liés aux transferts sont à la charge du laboratoire.**
- **Tout paiement effectué directement aux comptes bancaires de l'Agence du Médicament doit être notifié promptement auprès du service de la comptabilité de l'Agence du Médicament de Madagascar (PJ : Original du Bordereau de Versement ou copie du Swift de Transfert avec la Référence des redevances réglées).**

X- CATEGORISATION DES MEDICAMENTS POUR L'ENREGISTREMENT :

- **Catégorie 1 :** spécialités de confort, vitamines et phyto-médicaments
- **Catégorie 2** : produit innovateur (sous licence)
- **Catégorie 3** : génériques de marque, spécialités essentielles de santé publique
- **Catégorie 4** : génériques et médicaments fabriqués localement

XI- VISITE DE LABORATOIRE :

Dans le cadre de la vérification de l'application des BPF, il est demandé aux industriels pharmaceutiques de prendre en charge la visite de leurs laboratoires de fabrication aux représentants de l'Agence du médicament de Madagascar.

ANNEXES

ANNEXE I : CERTIFICAT DU PRODUIT PHARMACEUTIQUE
ANNEXE II : ENGAGEMENT DU PHARMACIEN (PRODUITS LOCAUX)
ANNEXE III : ENGAGEMENT DU PHARMACIEN (PRODUITS D'IMPORTATION)
ANNEXE IV : CERTIFICAT DE LOT
ANNEXE V : ETUDES DE STABILITE
ANNEXE VI : CRITERES D'EVALUATION
ANNEXE VII : TARIFICATION DES ACTES DE L'AGENCE DU MEDICAMENT

ANNEXE I

Certificat de Médicament[1]

Ce certificat est conforme à la présentation recommandée par
l'Organisation Mondiale de la Santé
(voir instructions générales et notes explicatives ci-jointes)

Pays exportateur (certificateur) : N° du certificat : .....

Pays importateur (sollicitant) :

1. Dénomination et forme pharmaceutique du médicament :

.....

1.1 Principe(s) actif(s)[2] et quantité(s) par unité de dose ou unité de volume[3].
La composition complète du médicament, y compris les excipients[4], est la suivante :
.....
.....

1.2 Ce médicament fait-il l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans le pays exportateur ?

a) oui/non
b) demande en cours : oui/non
(*Entourez la réponse adéquate et, le cas échéant, complétez-la*)

1.3 Ce médicament est-il commercialisé dans le pays fabricant ? oui/non
(*Entourez la réponse adéquate*)

Si la réponse au point 1.2a) est OUI, remplissez la section 2A.
Dans les autres cas, remplissez la section 2B.

2A Médicament avec Autorisation de mise sur le marché dans le pays exportateur[5]

2A.1 Numéro de l'autorisation de mise sur le marché et date de délivrance :.....

2A.2 Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (nom et adresse) :.....
.....
.....

2A.3 Statut du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : a/b/c (*Entourez la ou les réponses adéquates*)

a) est le fabricant responsable de la libération des lots,
b) participe à une des étapes de la fabrication du produit fini sans être le fabricant
c) ne participe à aucune des opérations mentionnées en a) et b).

2A.3.1 Pour les catégories b et c, nom et adresse du fabricant :

.....

2A.4 Demandeur du certificat, s'il ne s'agit pas du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (nom et adresse)[6] :

.....

2B Médicament sans Autorisation de mise sur le marché dans le pays fabricant[5]

2B.1 Demandeur du certificat (nom et adresse) :

.....
.....

2B.2 Statut du demandeur : a/b/c (*Entourez la réponse adéquate*)

a) est le fabricant responsable de la libération des lots
b) participe à une des étapes de la fabrication du produit fini sans être le fabricant
c) ne participe à aucune des opérations mentionnées en a) et b).

2B.2.1Pour les catégories b et c, nom et adresse du fabricant :

.....

2B.3 Raison de l'absence d'autorisation de mise sur le marché :
non demandée *(en ce cas remplir 2B.4)*/en cours d'examen/refusée (*entourez la réponse adéquate*)

2B.4 Raisons de l'absence d'autorisation de mise sur le marché :

a) le médicament a été mis au point exclusivement pour le traitement de maladies - notamment de maladies tropicales - qui ne sont pas endémiques dans le pays exportateur,
b) le médicament a été reformulé afin d'améliorer sa stabilité dans des conditions tropicales,
c) le médicament a été reformulé pour exclure des excipients non approuvés dans le pays d'importation,
d) le médicament a été reformulé pour tenir compte d'une exigence concernant la posologie pour un principe actif,
e) le médicament bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché pour un autre dosage, une autre forme pharmaceutique ou une formulation différente,
f) autre raison (préciser).

3. L'autorité certificatrice organise-t-elle des inspections périodiques de l'usine de production de la forme pharmaceutique?

oui/non/ (*entourez la réponse adéquate*)

3.1 Périodicité des inspections de routine (ans) :

3.2 La fabrication de ce type de forme pharmaceutique a-t-elle fait l'objet d'une inspection ? oui/non (*entourez la réponse adéquate).*[7]

joindre la copie du dernier rapport d'inspection

3.3 L'établissement pharmaceutique est-il astreint au respect des BPF recommandées par l'Organisation Mondiale de la Santé ?

oui/non/[8] (*entourez la réponse adéquate*)

* *Engagement du pharmacien responsable (voir pièce jointe en annexe)*

(Section 4 remplie par l'autorité certificatrice)

4. L'information présentée par le demandeur satisfait-elle l'autorité certificatrice dans les parties 1 et 2 ainsi que dans la partie 3 en ce qui concerne tous les aspects de la fabrication du produit?[7]

oui/non (*entourez la réponse adéquate*). Si la réponse est non, expliquez pourquoi :

.....
.....
.....
.....

Adresse de l'autorité certificatrice : téléphone :
télécopie :

Nom de la personne autorisée et signature :

.....

Tampon et date :

.....

ANNEXE II

ENGAGEMENT DU PHARMACIEN RESPONSABLE POUR LES FABRICATIONS EN REPUBLIQUE DE MADAGASCAR

Dénomination du Médicament :

Principe(s) actif(s) (D.C.I.) :

Je soussigné,
(Prénom, NOM)

Pharmacien responsable de :
(nom de l'entreprise demanderesse)

- certifie que les informations mentionnées dans le certificat de lot joint sont exactes et m'engage soumettre un nouveau certificat en cas de modification de toute information figurant sur ledit document,

à Le

Signature (+ tampon)

ANNEXE III

ENGAGEMENT DU PHARMACIEN RESPONSABLE ou DE LA PERSONNE RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Dénomination du Médicament :

Principe(s) actif(s) (D.C.I.) :

Destiné à :
(Pays sollicitant)

Je soussigné,
(Prénom, NOM)

Pharmacien responsable de :
(nom de l'entreprise demanderesse)

- certifie que les informations mentionnées dans le certificat de médicament joint sont exactes et m'engage à demander un nouveau certificat de médicament en cas de modification de toute information figurant sur ledit document,

- certifie que les pièces suivantes sont jointes au certificat :

1□) copie du certificat de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et copie de l'autorisation d'ouverture d'établissement du fabricant

2□) copie du dernier rapport d'inspection diligentée par les autorités certificatrices

3□) Médicament possédant une AMM

Copie de l'AMM

Je certifie que la copie de l'AMM est complète et m'engage à demander un nouveau certificat de médicament en cas de modification de l'AMM

- certifie, le cas échéant, que la pièce suivante est jointe au présent engagement :

4□) liste des fabricants (nom, adresse) et certificats équivalents au certificat BPF des sites de fabrication correspondants, si différents fabricants interviennent dans la fabrication du médicament

à Le

Signature (+ tampon)

ANNEXE IV

Certificat de lot d'un produit pharmaceutique
établi par le fabricant

Le(s) certificat(s) est (sont) établi(s) pour le(s) lot(s) dont sont issus les échantillons fournis avec le dossier.

Ce certificat est conforme à la présentation recommandée
par l'Organisation mondiale de la Santé
(Voir instructions générales et notes explicatives au verso)

1. N° du certificat:
2. Demandeur : Agence du médicament de Madagascar.

3. Nom du produit:

3.1 Forme pharmaceutique: .....

3.2 Principe(s) actif(s)[1] et quantité par dose unitaire:

Les paragraphes 3 et 4 sont sans objet pour les médicaments fabriqués à Madagascar.

3.2.1 La composition du produit est-elle identique à celle du produit enregistré dans le pays exportateur ? oui / non / produit non enregistré dans le pays fabricant.

Si la réponse est non, veuillez fournir en annexe la formule quantitative (y compris les excipients) des deux produits.

4. Détenteur de l'autorisation de mise sur le marché du produit[2] (nom et adresse): .....

4.1 Numéro d'autorisation de mise sur le marché du produit[2] .....

4.2 Date de délivrance[2]

4.3 Autorisation de mise sur le marché délivrée par[2] : .....

4.4 Numéro de certificat du produit[2,3] .....

5.1 Numéro de lot: .....

5.2 Date de fabrication: .....

5.3 Durée de conservation (ans): .....

5.4 Contenu du récipient: .....

5.5 Nature de l'emballage primaire: .....

5.6 Nature du récipient secondaire/de l'emballage: .....

5.7 Conditions particulières de conservation: .....
.....

5.8 Ecarts de température: .....

6. Remarques[4] :.....

7. Analyse de la qualité:

7.1 Spécifications applicables à cette forme pharmaceutique. Indiquer de quelle pharmacopée il s'agit ou joindre les spécifications [5].

7.1.1 Dans le cas d'un produit enregistré dans le pays fabricant, ces spécifications ont-elles été approuvées par l'autorité compétente? (oui/non)

7.2 Le lot satisfait-il à toutes les conditions particulières des spécifications ci-dessus?

oui/non (*introduisez votre réponse*)

7.3 Joindre le certificat d'analyse[6]

Il est certifié que les déclarations ci-dessus sont correctes.

Nom et adresse de la personne autorisée:.....

Téléphone: .....

Télécopie: .....

Signature de la personne autorisée: .....

Cachet et date: .....

INSTRUCTIONS GENERALES

1. Pour des informations plus complètes sur la façon de remplir le présent formulaire et sur l'application du système, prière de se reporter au texte des directives.

2. Ces formulaires peuvent être établis par ordinateur. Ils doivent toujours être soumis dactylographiés.

3. Ajouter, si nécessaire, des feuilles supplémentaires pour les remarques et explications.

NOTES EXPLICATIVES

[1] Ce certificat, conforme à la présentation recommandée par l'OMS, indique le statut du médicament et du demandeur du certificat dans le pays exportateur. Il ne s'applique qu'à un seul médicament, car les modalités de fabrication et l'information approuvée pour différentes formes pharmaceutiques et différentes concentrations peuvent varier.

[2] Utilisez autant que possible la dénomination commune internationale (DCI) ou la dénomination commune nationale.

[3] La formule (composition complète) de la forme pharmaceutique doit être précisée sur le certificat ou annexée.

[4] La composition quantitative en excipients sera indiquée sous réserve de l'accord du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

[5] La section 2A concerne les médicaments avec autorisation de mise sur le marché, la section 2B les médicaments sans autorisation de mise sur le marché, les sections 2A et 2B s'excluant mutuellement.

[6] Ces renseignements ne peuvent être communiqués qu'avec l'autorisation du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Si aucune réponse ne figure dans cette section (2A.3.1), cela signifie que la partie concernée a refusé l'inclusion de cette information. Il convient de noter que les renseignements se rapportant au fabricant ou à l'importateur en France responsable de la libération des lots sont inclus dans l'autorisation de mise sur le marché.

[7] Ces données présentent une importance particulière lorsque des fournisseurs étrangers ou lorsque plusieurs fabricants participent à la fabrication du produit. En l'occurrence, le demandeur doit fournir à l'autorité certificatrice des informations permettant d'identifier les parties contractuelles responsables de chaque étape de la fabrication de la forme pharmaceutique finie et de définir la nature et l'étendue de tout contrôle exercé sur chacune de ces parties. Toute information complémentaire relative à ces sites de fabrication, qui serait souhaitée par l'autorité certificatrice, devra être fournie par le demandeur.

[8] Les règles de bonnes pratiques applicables à la fabrication des médicaments et au contrôle de leur qualité mentionnées dans le certificat sont celles qui figurent dans le trente-deuxième rapport du Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques (OMS, Série de Rapports techniques N□ 823, 1992). Des recommandations spécifiquement applicables aux produits biologiques ont été formulées par le Comité OMS d'experts de la standardisation biologique et sont publiées dans la Série de Rapports Techniques de l'OMS.

ANNEXE V

ETUDE DE STABILITE DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES

1. Généralités

La conception des études de stabilité des produits pharmaceutiques doit être basée sur la connaissance du comportement et des propriétés des substances actives et de l'étude de stabilité sur ces substances actives ainsi que les expériences obtenues des formulations lors des études cliniques.

2. Sélection des lots

Les données d'étude de stabilité doivent provenir **au minimum de 3 lots primaires du produit pharmaceutique.** Les lots primaires doivent être de **même formulation et emballés dans le même conditionnement que ceux proposés sur le marché**. Le **procédé de fabrication** des lots primaires doit être **identique** à celui appliqué pour les lots de production et doit fournir un produit de qualité égale et conforme aux spécifications du produit à introduire sur le marché. Si possible, les lots de produits finis doivent être fabriqués à partir de lots différents de matières premières actives.

3. Système de fermeture du conditionnement

L'étude de stabilité doit être conduite sur la forme pharmaceutique emballée dans un **conditionnement avec système de fermeture identique à celui proposé pour le marché** (incluant le conditionnement secondaire et l'étiquette).

4. Spécifications

Les spécifications mentionnant la liste des essais, faisant référence aux procédures analytiques, les critères d'acceptation proposés pour la libération des lots et les spécifications de durée de vie sont donnés dans ICH Q6A et Q6B. Les spécifications pour les produits de dégradation dans un produit pharmaceutique sont données dans Q3B.

Les études de stabilité doivent inclure l'évaluation des propriétés du produit pharmaceutique qui sont susceptibles de changer pendant la conservation et qui peuvent influencer la qualité, la sécurité et/ou l'efficacité. Les essais doivent couvrir les **propriétés physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques, la teneur en conservateur** (exemple : antioxydant, conservateur antimicrobien) **et les tests de fonctionnalité** (exemple : pour un système de distribution de dose). Les **procédures analytiques doivent être complètement validées.**

Les critères d'acceptation de durée de vie doivent être établis en considération des données de stabilité disponibles. Un lot primaire du produit fini doit être testé pour vérifier l'efficacité de la conservation antimicrobienne à la durée de vie proposée.

5. Fréquence des essais

Pour les études à long terme, la fréquence des essais doit être suffisante pour établir le profil de stabilité du produit pharmaceutique. Pour les produits dont la **durée de vie proposée dépasse les 12 mois**, les essais aux conditions de conservation à long terme doivent être réalisés **tous les 3 mois pendant la première année, tous les 6 mois pendant la deuxième année puis annuellement pendant la durée de vie proposée.**

Aux conditions de stockage accélérées, **un minimum de 3 repères temporels, incluant le point initial et le point final (exemple : 0, 3 et 6 mois)**, pour une étude de 6 mois est recommandé. S'il est prévu que les résultats de l'étude accélérée avoisinent les critères de changement significatifs, l'étude est étendue par augmentation du nombre d'échantillons au point final ou en intégrant un quatrième point d'essai à l'étude.

Si les résultats de l'étude aux conditions de stockage accélérées montrent un changement significatif, une **étude aux conditions de stockage intermédiaires** est recommandée avec un minimum de **4 points d'essais,** incluant le point initial et le point final **(exemple : 0, 6, 9, 12 mois) pour une étude de 12 mois.**

6. Conditions de stockage

Les produits pharmaceutiques doivent être conservés sous des conditions de stockage qui permettent d'évaluer **sa stabilité thermique, sa sensibilité à l'humidité ou la perte en solvant**. Les conditions de stockage et la durée de l'étude doivent être suffisantes pour couvrir le stockage, le transport et l'utilisation subséquente.

Les **études de stabilité après reconstitution ou dilution du produit pharmaceutique** doivent être réalisées afin de fournir des informations pour l'étiquetage sur la préparation, les conditions de stockage et la période d'utilisation du produit reconstitué ou dilué.

L'évaluation à long terme doit couvrir une durée minimale de 12 mois sur les 3 lots primaires au moment de la soumission et doit être poursuivie pendant une période suffisante pour couvrir la durée de vie proposée.

6.1. Cas général

Etude	Conditions de stockage	Durée minimale écoulée à la soumission
Long terme	25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH ou 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	12 mois
Intermédiaire	30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	6 mois
Accélérée	40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH	6 mois

Si l'étude à long terme est réalisée **à 25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH et qu'un « changement significatif »** apparaît à n'importe quel stade de l'étude accélérée, **une étude aux conditions de stockage intermédiaire doit être réalisée** en complément et évaluée par rapports aux critères de changement significatifs.

En général, **un « changement significatif »** pour un produit pharmaceutique est défini comme :

1. Une **modification de 5% du dosage** par rapport à sa valeur initiale, ou une non-conformité aux critères d'acceptation pour la teneur pour les procédures biologiques ou immunologiques.
2. Une **dégradation du produit** dépassant les critères d'acceptation
3. **Non-conformité aux critères d'acceptation** pour l'apparence, les propriétés physiques et les tests de fonctionnalité (exemple : couleur, séparation de phase, remise en suspension, agglomération, dureté, délivrance de dose). Cependant, quelques changements des propriétés physiques (exemple : ramollissement des suppositoires, fusion des crèmes) peuvent être attendus sous les conditions accélérées.
4. **Non-conformité aux spécifications pour le pH**, si applicable
5. **Non-conformité aux spécifications pour la dissolution de 12 unités**, si applicable

6.2. Produits pharmaceutiques emballés dans un conditionnement imperméable

La sensibilité à l'humidité ou la perte éventuelle en solvant n'entrent pas en considération pour les produits pharmaceutiques emballés dans un conditionnement imperméable qui constitue une barrière permanente au passage de l'humidité et du solvant. Les études de stabilité de ces produits peuvent alors être **conduites sous des conditions d'humidité contrôlées ou ambiantes**.

6.3. Produits pharmaceutiques emballés dans un conditionnement semi-perméable

La perte éventuelle en eau des produits à base aqueuse emballés dans un conditionnement semi-perméable doit être évaluée en plus de la **stabilité physique, chimique, biologique et microbiologique**. Cette évaluation peut être conduite sous des conditions de basse humidité relative.

Etude	Conditions de stockage	Durée minimale écoulée à la soumission
Long terme*	25°C ± 2°C/40% RH ± 5% RH ou 30°C ± 2°C/35% RH ± 5% RH	12 mois
Intermédiaire **	30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	6 mois
Accélérée	40°C ± 2°C/ not more than 25% RH	6 mois

* C'est au soumissionnaire de décider que l'étude de stabilité à long terme soit conduite à 25 ± 2°C/40% RH ± 5% RH or 30°C ± 2°C/35% RH ± 5% RH.

** l'étude intermédiaire n'est pas nécessaire si l'étude à long terme est conduite à 30°C ± 2°C/35% RH ± 5% RH.

Les données doivent démontrer que le produit pharmaceutique n'aura pas de perte en eau significative durant la durée de vie proposée s'il est conservé à 25°C sous une humidité relative de 40% RH.

Une perte en eau de 5% par rapport à sa valeur initiale est considérée comme un changement significatif pour un produit emballé dans un conditionnement semi-perméable après un stockage pendant 3 mois à 40°C/NMT 25% RH. Cependant, pour les conditionnements de petit volume (inférieur ou égal à 1 mL) ou les produits à dose unitaire, une perte en eau de 5% après un stockage pendant 3 mois à 40°C/NMT 25% RH peut être acceptée si justifiée.

6.4. Produits pharmaceutiques à conserver au réfrigérateur

Etude	Conditions de stockage	Durée minimale écoulée à la soumission
Long terme	**5°C ± 3°C**	**12 mois**
Accélérée	**25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH**	**6 mois**

Si le produit est emballé dans un conditionnement semi-perméable, les informations appropriées doivent être fournies pour évaluer l'étendue de la perte en eau.

Si un changement significatif apparaît entre 3 et 6 mois dans les conditions de stockage accélérées, la durée de vie proposée doit être basée sur les données disponibles de l'étude à long terme. Il n'est pas nécessaire de continuer l'étude jusqu'à 6 mois si un changement significatif apparaît dans les 3 premiers mois.

6.5. Produits pharmaceutiques à conserver au congélateur

Etude	Conditions de stockage	Durée minimale écoulée à la soumission
Long terme	**-20°C ± 5°C**	**12 mois**

Pour les produits à conserver au congélateur, la durée de vie doit être basée sur les données d'étude en temps réel aux conditions de conservation à long terme. Vu l'absence de l'étude aux conditions de conservation accélérées pour les produits destinés à être à conserver au congélateur, un essai sur un seul lot à une température élevée (par exemple à 5°C ± 3°C or 25°C ± 2°C) pendant une durée appropriée doit être réalisé pour établir l'effet des déviations à court terme en dehors des conditions de conservation proposées.

6.6. Produits pharmaceutiques à conserver en dessous de -20°C

Les produits pharmaceutiques à conserver en dessous de -20°C doivent être traitées au cas par cas.

7. Présentation des données

Les données concernant toutes les propriétés doivent être **présentées dans un format approprié (exemple : tableau, graphique**...) et l'évaluation de ces données doit être contenue dans la soumission. Les valeurs des propriétés quantitatives à tous les repères temporels doivent être rapportées comme mesurées (par exemple : dosage en pourcentage de la teneur indiquée). Si une analyse statistique est réalisée, la procédure utilisée et l'hypothèse sous-jacente au modèle doivent être déclarées et justifiées. Un tableau résumant l'issue de l'analyse statistique et/ou une présentation graphique des données à long-terme doit être incluse.

REFERENCES

- **Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2), ICH Harmonised tripartite guideline, 2003**
- **Evaluation for stability data Q1E, ICH Harmonised tripartite guideline, 2003**
- **ICH Stability zones**

ZONES CLIMATIQUES POUR L'ETUDE DE STABILITE SELON ICH

Zone	Type de climat
Zone I	Zone tempérée
Zone II	Zone méditerranéenne /subtropicale
Zone III	Zone chaude et sèche
Zone IV	Zone chaude et humide / Zone tropicale
Zone IV b	Condition d'essai ASEAN chaude / humidité élevée

TYPE D'ETUDE	LONG TERME	INTERMEDIARE	ACCELERE
DUREE	> 12 mois	12 mois	6 mois
FREQUENCE DES ESSAIS	Tous les 3 mois pendant la première année Tous les 6 mois pendant la deuxième année Annuellement pendant la durée de vie proposée	4 points d'essai : 0, 6, 9 et 12 mois	3 points d'essai : 0, 3 et 6mois
NOMBRE DE LOTS A TESTER	3	3	3
CONDITIONS DE CONSERVATION / TYPES DE PRODUITS FINIS	ZONE IV	ZONE IV	ZONE IV
Cas général	30°C ± 2°C 65% RH ± 5% RH	30°C ± 2°C 65% RH ± 5% RH	40°C ± 2°C 75% RH ± 5% RH
Produits pharmaceutiques emballés dans un conditionnement imperméable	30°C ± 2°C RH contrôlée ou ambiante		40°C ± 2°C RH contrôlée ou ambiante
Produits pharmaceutiques emballés dans un conditionnement semi-perméable	30°C ± 2°C 35% RH ± 5% RH	30°C ± 2°C 65% RH ± 5% RH	40°C ± 2°C Inférieur ou égal à 25% RH
Produits pharmaceutiques à conserver au réfrigérateur	5°C ± 3°C		25°C ± 2°C 60% RH ± 5% RH
Produits pharmaceutiques à conserver au congélateur	-20°C ± 5°C		5°C ± 3°C
Produits pharmaceutiques à conserver en dessous de -20°C	Traités au cas par cas		

LABORATOIRE FABRICANT
DONNEES DE STABILITE : ETUDE A LONG TERME

NOM DU PRODUIT (DCI)		CONDITIONS DE CONSERVATION	TEMPERATURE	
NOM COMMERCIAL			HUMIDITE RELATIVE	
FORME PHARMACEUTIQUE		DATE DE FABRICATION		
COMPOSITION		DATE DE PEREMPTION		
		NUMERO DE LOT		
CONDITIONNEMENT		CONDITIONS DE CONSERVATION PROPOSEES		

PARAMETRES	LIMITES	INITIAL	3 MOIS	6 MOIS	9 MOIS	12 MOIS	18 MOIS	24 MOIS	36 MOIS
DATE D'ANALYSE		01/12/15	01/03/16	01/06/16	01/09/16	01/12/16	01/06/17	01/12/17	01/12/18
Propriétés physiques									
Propriétés chimiques									
Propriétés pharmacotechniques									
Propriétés biologiques									
Propriétés microbiologiques									
Teneur en conservateur									
Tests de fonctionnalité									
Autres									

Observations :

Préparé par :	Vérifié par :	Approuvé par :
(Titre, Nom, Signature, Date)	(Titre, Nom, Signature, Date)	(Titre, Nom, Signature, Date)

LABORATOIRE FABRICANT
DONNEES DE STABILITE : ETUDE ACCELEREE

NOM DU PRODUIT (DCI)		CONDITIONS DE CONSERVATION	TEMPERATURE	
NOM COMMERCIAL			HUMIDITE RELATIVE	
FORME PHARMACEUTIQUE		DATE DE FABRICATION		
COMPOSITION		DATE DE PEREMPTION		
		NUMERO DE LOT		
CONDITIONNEMENT		CONDITIONS DE CONSERVATION PROPOSEES		

-
-

PARAMETRES	LIMITES	INITIAL	3 MOIS	6 MOIS
DATE D'ANALYSE		01/12/15	01/03/16	01/06/16
Propriétés physiques				
Propriétés chimiques				
Propriétés pharmacotechniques				
Propriétés biologiques				
Propriétés microbiologiques				
Teneur en conservateur				
Tests de fonctionnalité				
Autres				

Observations :

Préparé par :	Vérifié par :	Approuvé par :
(Titre, Nom, Signature, Date)	(Titre, Nom, Signature, Date)	(Titre, Nom, Signature, Date)

ANNEXE VI

LES CRITERES D'EVALUATION

Les critères d'évaluation des dossiers d'enregistrement sont basés sur les paramètres suivants (liste non exhaustive) :

1. PARAMETRES MAJEURS (MOTIF DE REFUS) :

- Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et notice : omissions d'informations médicales majeures
- Incohérence du dossier de demande d'AMM
- Incohérence et incompatibilité des données avec toute donnée originale soumise
- Faible Rapport bénéfice / risque du produit
- Non-conformité des échantillons aux spécifications des référentiels et du laboratoire national de contrôle de qualité (LNCQ) (Inspection visuelle, identification, dosage, dissolution ....)
- Associations irrationnelles, molécules inadaptées à la population cible, molécules non recommandées par les programmes nationaux, présentation non adaptée à la pratique clinique
- Problème de manipulation
- Absence de références bibliographiques des pays hautement réglementés (nouvelle forme, nouvelle association)

2. PARAMETRES MINEURS (MOTIFS DE RECLAMATIONS) :

- Dossiers administratifs périmés
- RCP et notice : omissions d'informations médicales mineures
- Remarques LNCQ : mentions légales effaçables, images à caractère publicitaire...
- Module qualité incomplet
- Notice illisible, incomplète

ANNEXE VII

REPOBLIKAN'I MADAGASIKARA
Tanindrazana-fahafahana-Fandrosoana

Ministère de la Santé et du Planning Familial

Ministère de l'Economie, des Finances et du Budget

ARRETE INTERMINISTERIEL N° 24364/2004
Modifiant et rectifiant l'arrêté n° 5311/98 du 07 juillet 1998 portant tarification des actes de l'Agence du Médicament

---

Le Ministre de la Santé et du Planning familial,
Le Ministre de l'Economie, des Finances et du Budget :

Vu la Constitution ;
Vu l'ordonnance n° 62-072 du 29 septembre 1962 portant codification des textes législatifs concernant la santé publique ;
Vu le décret n° 62-046 du 24 janvier 1962 relatif à l'organisation de la profession de médecin, de chirurgien dentiste, de sage-femme et de pharmacien exerçant à Madagascar ;
Vu le décret n° 98-086 du 27 janvier 1998 portant création et organisation de l'Agence du Médicament de Madagascar ;
Vu le décret n° 2003-007 du 12 janvier 2003 portant nomination du Premier Ministre, Chef du Gouvernement ;
Vu le décret n° 2003-008 du 16 janvier 2003 portant nomination des Membres du Gouvernement modifié par les décrets n° 2004-001 du 04 janvier 2004 et n° 2004-680 du 05 juillet 2004 portant nomination des membres du Gouvernement ;
Vu le décret n° 2004-989 du 19 octobre 2004 fixant les attributions du Ministre de la Santé et du Planning Familial ainsi que l'organisation générale de son Ministère ;
Vu l'arrêté n° 5311/98 du 07 juillet 1998 portant tarification de l'Agence du Médicament ;

ARRETENT :

Article premier : Certaines dispositions des articles 1, 9, 10, 11, 12 et 13 de l'arrêté n° 5311/98 du 07 juillet 1998 sus-visé sont modifiées comme suit. Les articles 13 bis et 13 ter sont à rajouter.

Article 2 : L'article 1 de l'arrêté n° 5311/98 du 7 juillet 1998 sus visé est libellé comme suit :
« Article 1 » (nouveau) : Les redevances prévues pour l'enregistrement du médicament à usage humain, l'octroi d'Autorisation de Mise sur le Marché et les analyses de contrôle de qualité prévues à l'article 25 du décret n° 98-086 du 27 janvier 1998 portant création et organisation de l'Agence du Médicament de Madagascar, comprennent :

- un droit fixe pour l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

- un droit fixe pour l'obtention du renouvellement de l'Autorisation de Mise sur le Marché, tous les cinq ans.

- Un droit annuel de débit pour les produits dont la commercialisation est autorisée à Madagascar.

- Un droit fixe pour l'obtention des visas de publicité

- **Un droit d'analyses pour le contrôle de qualité.**

Ces redevances s'acquittent auprès de Monsieur l'Agent comptable de l'Agence du Médicament de Madagascar. **Les montants en euros sont payables en monnaie locale au taux du jour.**

Article 3 : L'article 9 de l'arrêté n° 5311/98 du 07 juillet 1998 sus visé est libellé comme suit : *« Article 9 » (nouveau)* : Le montant des droits pour l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché est fixé comme suit :

- Médicament d'origine étrangère : **200 euros**
- Médicament fabriqué localement : **164 000 ariary**

Article 4 : L'article 10 de l'arrêté n° 5311/98 du 07 juillet 1998 sus visé est libellé comme suit : *« Article 10 » (nouveau)* : Le montant des droits pour l'obtention du renouvellement de l'Autorisation de Mise sur le Marché, fonction d'une catégorie attribuée au médicament par la Commission Nationale d'Enregistrement et qui prend en compte l'importance thérapeutique du médicament définie en termes de bénéfice pour la santé publique, est fixé comme suit :

- Catégorie 1 : **300 euros**
- Catégorie 2 : **240 euros**
- Catégorie 3 : **190 euros**
- Catégorie 4 : **140 euros**

Le droit de renouvellement de visa pour le médicament fabriqué localement, classé automatiquement dans la catégorie 4, est fixé à 160 000 ariary.

Article 5 : L'article 11 de l'arrêté n° 5311/98 du 07 juillet 1998 sus visé est libellé comme suit : *« Article 11 » (nouveau)* : Le montant des droits de débit annuels, fonction de la catégorie attribuée au médicament par la Commission Nationale d'Enregistrement et qui prend en compte l'importance thérapeutique du médicament en termes de bénéfice pour la santé publique, est fixée comme suit :

- Catégorie 1 : **61 euros**
- Catégorie 2 : **48 euros**
- Catégorie 3 : **43 euros**
- Catégorie 4 : **38 euros**

Le droit de débit annuel pour le médicament fabriqué localement, classé automatiquement dans la catégorie 4, est fixé à 20 000 ariary.

Article 6 : L'article 12 de l'arrêté n° 5311/98 du 07 juillet 1998 sus visé est libellé comme suit : *« Article 12 » (nouveau)* : Le montant des droits pour l'obtention d'un visa de publicité est fixé à **300 000 ariary, le paiement peut être effectué en devise au taux du jour.**

Article 7 : L'article 13 de l'arrêté n° 5311/98 du 07 juillet 1998 sus visé est libellé comme suit : *« Article 13 » (nouveau)* : **Les montants des droits pour la réalisation d'analyse dans le laboratoire de contrôle de qualité des médicaments de l'Agence du Médicament de Madagascar sont fixés comme suit pour les formes autres que injectables :**

Désignation des analyses	Etablissement public / à but non lucratif	Etablissement privé
Analyse complète	100 euros	150 euros
Uniformité de masse	17 euros	23 euros
Désagrégation	17 euros	23 euros
Dissolution	34 euros	46 euros
Identification du principe actif	42 euros	53 euros
Dosage du principe actif	50 euros	60 euros
Recherche des substances apparentées	42 euros	53 euros
Autre test pharmacotechnique	17 euros	23 euros
Autre test physico-chimique	42 euros	53 euros

Article 8 : Les articles suivants sont à rajouter :

« Article 13 bis » (nouveau) : Les montants des droits pour la réalisation d'analyse dans le laboratoire de contrôle de qualité des médicaments de l'Agence du Médicament de Madagascar sont fixés comme suit pour les formes injectables :

Désignation des analyses	Etablissement public / à but non lucratif	Etablissement privé
Analyse complète	250 euros	350 euros
Uniformité de masse	17 euros	23 euros
Identification du principe actif	42 euros	53 euros
Dosage du principe actif	50 euros	60 euros
Recherche des substances apparentées	42 euros	53 euros
Autre test pharmacotechnique	17 euros	23 euros
Autre test physico-chimique	42 euros	53 euros
Essai de stérilité	75 euros	97 euros
Test LAL	75 euros	97 euros

Article 9 Les articles 14, 15 demeurent inchangés.

Article 10 Le présent arrêté sera enregistré et publié au Journal Officiel de la République.

Antananarivo, le **17 décembre 2004**

Le Ministre de la Santé
et du Planning Familial

signé : Docteur JEAN LOUIS ROBINSON

Le Ministre de l'Economie,
des Finances et du Budget

signé : RADAVIDSON Andriamparany Benjamin

- POUR AMPLIATION CONFORME TRANSMISE -

AGENCE DU MEDICAMENT
DE MADAGASCAR

N° 001 -Agmed/Enr.

à

Voir Destinataires

DESTINATAIRES :
- Tous laboratoires fabricants de médicaments
- Tous grossistes répartiteurs de médicaments

Antananarivo, le 10 JAN. 2005

Le Directeur,

Docteur Jean René RANDRIASAMIMANANA