

REPUBLIQUE DU MALI

Un peuple-Un but-Une foi

Ministère de l'Enseignement Supérieur Et de la Recherche Scientifique



Université des Sciences, des Techniques
Et des Technologies de Bamako



Année Académique : 2017-2018

THÈSE N° P

THÈME

PROCESSUS D'HOMOLOGATION DES MÉDICAMENTS AU MALI : CAS DES ANTIBIOTIQUES ET DES ANTIPALUDIQUES EN 2016

THÈSE DE PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le **04/05/2018** devant la Faculté de

Pharmacie par :

Mademoiselle **KOUAMBA GWALENG Armanda**

Pour l'obtention du grade de Docteur en Pharmacie (diplôme d'État)

JURY

Président : Professeur Saïbou MAÏGA

Membres : Docteur Assitan KALOGA

: Docteur Ibrahim COULIBALY

Co-Directeur : Docteur Yaya COULIBALY

Directeur : Professeur Benoît Yaranga KOUMARE

**LISTE DES
ENSEIGNANTS
DE LA FACULTÉ DE
PHARMACIE**

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2017-2018

ADMINISTRATION

Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur

Vice-doyen : Ababacar MAÏGA, Professeur

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : Famalé DIONSAN, Inspecteur des finances.

PROFESSEURS HONORAIRES

M. Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
M. Mahamadou	CISSE	Biologie
M. Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
M. Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
M. Boukassoum	HAÏDARA	Législation
M. Moussa	HARAMA	Chimie Organique (décédé)
M. Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
M. Alou A.	KEÏTA	Galénique
M. Mamadou	KONE	Physiologie
M. Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
M. Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
M. Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
M. Elimane	MARIKO	Pharmacologie
M. Souleymane	DIALLO	Bactériologie/Virologie

DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MÉDICALES

1. PROFESSEURS/ DIRECTEUR DE RECHERCHE

M. Mounirou	BABY	Hématologie
M. Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
M. Abdoulaye	DABO	Biologie/ Parasitologie
M. Alassane	DICKO	Santé Publique
M. Amagana	DOLO	Parasitologie-Mycologie
M. Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie
M. Ousmane	KOITA	Biologie-Moléculaire

2. MAITRES DE CONFERENCES/ MAITRE DE RECHERCHE

M. Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
M. Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
M. Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
M. Akory Ag	IKNANE	Santé Publique/ Nutrition
M. Bourèma	KOURIBA	Immunologie Chef de DER
M. Ousmane	TOURE	Santé Publique/ Santé environnement

3. MAITRES ASSISTANTS/ CHARGE DE RECHERCHE

M. Charles	ARAMA	Immunologie
Mme Seydina S. A.	DIAKITE	Immunologie
M. Aldjouma	GUINDO	Hématologie
M. Ibrahima	GUINDO	Bactériologie-Virologie
M. Kassoum	KAYENTAO	Santé Publique/ Biostatistiques
M. Issaka	SAGARA	Santé Publique/ Biostatistiques
Mme Fanta	SANGHO	Santé Publique/Santé Communautaire
M. Mahamadou S.	SISSOKO	Santé Publique/ Biostatistiques
M. Mohamed	AG BARAIKA	Bactériologie-Virologie
M. Boubacar Tiétiè	BISSAN	Biologie Clinique
M. Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie Clinique
Mme Djénéba Koumba	DABITAO	Biologie Moléculaire
M. Laurent	DEMBELE	Biotechnologie Microbienne
M. Klétigui Casimir	DEMBELE	Biochimie Clinique

M. Yaya	GOÏTA	Biochimie Clinique
Mme Aminatou	KONE	Biologie Moléculaire
M. Birama Apho	LY	Santé Publique
M. Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie Cellulaire
M. Samba Adama	SANGARE	Bactériologie

4. ASSISTANTS/ ATTACHE DE RECHERCHE

M. Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique- Biologie végétale
Mme Djénéba	COULIBALY	Nutrition/ Diététique
M. Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie Clinique
M. Souleymane	DAMA	Parasitologie Entomologie méd.
M. Issa	DIARRA	Immunologie
Mme Fatou	DIAWARA	Epidémiologie
Mme Merepen dit Agnès	GUINDO	Immunologie
M. Oumar	GUINDO	Epidémiologie
M. Falaye	KEÏTA	Santé Publique/ Santé environ.
Mme N'Deye Lallah Nina	KOITE	Nutrition
M. Yacouba	MAÏGA	Biostatistique
M. Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
M. Oumar	SANGHO	Epidémiologie
M. Djakaridia	TRAORE	Hématologie

DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS/ DIRECTEUR DE RECHERCHE

M. Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
M. Saïbou	MAÏGA	Législation
Mme Rokia	SANOGO	Pharmacognosie Chef de DER

2. MAITRES ASSISTANTS/ CHARGE DE RECHERCHE

M. Bakary Moussa	CISSE	Galénique
M. Issa	COULIBALY	Gestion
Mme Balla Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie Hospitalière

M. Hamma Boubacar	MAÏGA	Galénique
M. Loséni	BENGALY	Pharmacie hospitalière
M. Moussa	SANOGO	Gestion
M. Yaya	COULIBALY	Législation
Mme Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

3. ASSISTANTS/ ATTACHE DE RECHERCHE

M. Seydou Lahaye	COULIBALY	Gestion Pharmaceutique
M. Antoine	DARA	Sciences Pharmaceutiques
M. Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie
M. Adama	DENOU	Pharmacognosie
M. Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie
M. Mahamane	HAÏDARA	Pharmacognosie
Mme Assitan	KALOGA	Législation
M. Ahmed	MAÏGA	Législation
Mme Aïchata Ben A.	MARIKO	Galénique
M. Aboubacar	SANGHO	Législation
M. Bourama	TRAORE	Législation
M. Karim	TRAORE	Sciences Pharmaceutiques
M. Sylvestre	TRAORE	Gestion Pharmaceutique
Mme Aminata Tiéba	TRAORE	Pharmacie hospitalière
M. Mohamed dit S.	TRAORE	Pharmacie hospitalière

DER : SCIENCES DU MÉDICAMENT

1. PROFESSEURS/ DIRECTEUR DE RECHERCHE

M. Ousmane	DOUMBIA	Pharmacie Chimique
M. Ababacar I.	MAÏGA	Toxicologie
M. Benoît Yaranga	KOUMARE	Chimie Analytique

2. MAITRES DE CONFERENCES/ MAITRE DE RECHERCHE

M. Sékou	BAH	Pharmacologie Chef de DER
----------	-----	----------------------------------

3. MAITRES ASSISTANTS/ CHARGE DE RECHERCHE

M. Mody	CISSE	Chimie Thérapeutique
M. Hamadoun Abla	TOURE	Bromatologie
M. Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie Chimique
M. Tidiane	DIALLO	Toxicologie

4. ASSISTANTS/ ATTACHE DE RECHERCHE

M. Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
Mme Dalaye Bernadette	COULIBALY	Chimie Analytique
M. Blaise	DACKOOU	Chimie Analytique
Mme Fatoumata	DAOU	Pharmacologie
M. Ousmane	DEMBELE	Chimie Thérapeutique
M. Abdourahamane	DIARA	Toxicologie
M. Aiguerou dit A.	GUINDO	Pharmacologie
M. Madani	MARIKO	Chimie Analytique
M. Mohamed El Béchir	NACO	Chimie Analytique
M. Mahamadou	TANDIA	Chimie Analytique
M. Dougoutigui	TANGARA	Chimie Analytique

DER : DES SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS/ DIRECTEURS DE RECHERCHE

M. Mouctar	DIALLO	Biologie/ Chef de DER
M. Cheick F.	TRAORE	Biologie/ Entomologie
M. Mahamadou	TRAORE	Génétique

2. MAÎTRE DE CONFÉRENCES/MAÎTRE DE RECHERCHE

M. Lassana	DOUMBIA	Chimie appliquée
------------	---------	------------------

3. ASSISTANTS/ ATTACHE DE RECHERCHE

M. Abdoulaye	KANTE	Anatomie
M. Boureima	KELLY	Physiologie médicale

4. ASSISTANTS/ ATTACHE DE RECHERCHE

M. Seydou Simbo	DIAKITE	Chimie Organique
M. Modibo	DIALLO	Génétique
M. Moussa	KONE	Chimie Organique
Mme Massiraba	KONE	Biologie Entomologie

CHARGÉS DE COURS (VACATAIRES)

M. Bouba	DIARRA	Bactériologie
M. Boubacar	KANTE	Galénique
M. Yaya	KANE	Galénique
M. Aboubakary	MAÏGA	Chimie organique
Mme Fana	TANGARA	Mathématique
M. Abdel Kader	TRAORE	Pathologies médicales
M. Moussa I.	DIARRA	Biophysique
M. Massambou	SACKO	SCMP-SIM
Mme Fatoumata	SOKONA	Hygiène du milieu
M. Abdourahamane	COULIBALY	Anthropologie Médicale
M. Atimé	DJIMDE	Bromatologie
M. Boubacar	ZIBEIROU	Physique
M. Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
M. Babou	BAH	Anatomie
M. Souleymane	COULIBALY	Psychologie
M. Modibo	DIARRA	Nutrition
M. Babacar	DIOP	Chimie
M. Modibo	SANGARE	Anglais
M. Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-Embryologie

DÉDICACES ET REMERCIEMENTS

DÉDICACES

Je dédie ce travail :

À l'Éternel DIEU, merci Seigneur pour ce souffle de vie renouvelé à moi et toute ma famille. Ce souffle qui m'a permis d'achever ce travail. Que la gloire te revienne à toi SEUL.

À mon père DIPANGA DIEUDONNÉ,

Tu es le 2^{ème} architecte de ce travail. Les écrits ne sauront traduire tout le soutien et surtout l'amour à mon égard. Merci Papa.

Puisse le Bon DIEU toujours te bénir et t'accorder une longue vie pour voir mûrir les fruits de ce travail. Merci pour tout Papa.

À ma mère Ursule IKIBA épouse DIPANGA,

Ça n'a pas été toujours facile, mais la graine a germé. Merci d'avoir toujours arrosé cette graine même quand de l'eau manquait. Merci pour ton amour Maman.

Sois abondamment bénie Maman.

À mes frères et sœurs,

Marina, Tanguy, DIPANGA MATEYA, Joe, Ance, Prisque, Jathniel, Alperin, Esther,

Merci pour votre soutien et votre amour. Vous êtes des frères et sœurs en Or. Que DIEU vous bénisse abondamment.

À mes neveux et nièces,

Vous êtes mes petits anges. Que le Bon DIEU veuille sur vous.

À ma famille,

Famille KOUAMBA, Famille MANGOMA, Famille MATEYA, Famille
IMBONGO,

Merci pour votre amour et votre soutien.

À mon ami et frère Dr Jean-Kisito KOUAME,

Merci pour ton soutien infailible malgré nos mauvais jours. Tu es quelqu'un de
bien. Que cette amitié perdure. Que le Bon DIEU te bénisse et t'ouvre les portes
dans tout ce que tu entreprendras.

**À la mémoire de Cécile MAVANGA, Marcault Junior DIPANGA et
Arsène DEGUENON,**

Merci d'avoir fait partie de ma vie même si cela a duré le temps qu'il fallait.

Que vos âmes Reposent En Paix

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier :

Le MALI, Pas facile au début mais merci de m'avoir permis de grandir spirituellement loin de ma famille. Que DIEU bénisse le MALI.

À mes amis et promotionnaires,

Ingrid KOUMBA, Rose KEPGA, Ferdinand KOUMAKO, Dr Jean-Kisito KOUAME, Thais ABEGHE, Arsene OBEYE, Murielle OGALAT, Marie Casimire MINDZIE, Josias MOMATH, Moussa TCHOUKOUA, Ted EYENE ANGOUE, Loic NZUE NGOUME, Crouse Pawlick MABOUMBANI MOUTSOUBOUNOU, Seydou SAMASSI, Dr Gisèle TSAGUE, Dr Moussa KONATE, Sadik, Abraham, Dr Malick KOULIBALI, Anais SEKY, Valeine MBENG, Albert Quenel ONANGA, Judigaelle OLLOMO, Dr Youssouf DRAME, Dr Aristide SIEHO, Alla Atchou TOGO, Dr Berthol DJONGA, Kossi MIDODJI, Arkietou MAIGA, Lydie KONE, Dafney MOUKENGUE, Habla, Gna, Alicia GOMEZ, Korotoumou OUATTARA, Barasse COULIBALY, Hamidou CISSE, Yamadou KANOUTE, Salia DRAME, Ousmane DIALLO, Djenebou MARIKO,

Merci pour tous ces moments passés ensemble et ceux que nous partagerons encore avec la grâce du bon DIEU. Que DIEU vous bénisse.

À mes aînés de BAMAKO,

Tony ZITTI, Yaya DAGNOKO, Dr Kassim SAMASSI, Thuriaf MPAMI, Dr Stephanie NGUEMA, Deirfliw ATANOGN, Dr Serges AHANOGBE, Dr Franck KOUAM KAMDEM, Yves NZAMBA, Kalifa DIARRA, Dr Rodrigue BANGTE, Dr Marcel DALMEIDA, Dr Jean Paul LOWES, Dr Youssouf DIARRA, Dr Abdoul Kadri ISSOUFI, Mathias OKPO, Valdo MITOPO,

Merci pour tous vos conseils et surtout votre simplicité qui m'a permis de vous côtoyer.

À mes petits frères et petites sœurs académiques

La route est certes longue pour certains mais rien n'est impossible. Courage, Travail et Patience. Que DIEU vous protège et vous aide à terminer votre cursus.

À mes très chers voisins,

Ingrid KOUMBA, Ted EYENE ANGOUE, Franky Junior NGASSAM, Simplicite, Maury Francois NGONDI NKEYI,

Merci pour tous ces moments passés ensemble, vos inquiétudes à mon égard lorsque ça n'allait pas, votre simplicité et surtout d'avoir été une famille pour moi. Que DIEU vous bénisse.

À la pharmacie de BAC AVIATION,

Merci au Dr DISSA d'avoir cru en moi en me donnant la chance d'apprendre à ses côtés. À son **personnel** de m'avoir accepté comme une des leurs.

À la pharmacie MOHAMED V,

Dr Feyti TOURE, Amadou TOURE, BORE, Yaya GUINDO, Ama Ire DOUYON, Dr COULIBALY, Dr Malick DAO, Ta, Fanta SY, Ouattara FOUSSEYNI, Aicha COULIBALY, Dr Berthol DJONGA, Abraham, Dr Gisèle TSAGUE, TALL, Moustapha, Alassane, Doucoure, Mohamed,

Merci d'avoir permis que je fasse partie de cette grande famille MOHAMED V de BAMAKO.

À l'ASSEESGAM (Association des Élèves, Étudiants et Stagiaires Gabonais au Mali),

Ce fut un plaisir de faire partie de cette famille, de retrouver du Gabon au Mali.
Merci !!!!!

À la 9^{ème} promotion du numerus clausus : Promotion N'GOLO DIARRA,

Ce fut beau toutes ces années passées ensemble. Avec vous je suis sûre d'avoir
une famille partout en Afrique. Bonne suite de carrière à nous !!!

À tous les services,

UBI Pharm Mali, Csref de la Commune IV, clinique MANDJI, MRTC, LNS,
DPM,

Vous avez énormément contribué à ma formation. Merci de m'avoir ouvert les
portes de vos structures pour me permettre d'apprendre à vos côtés.

À l'Amical des Etudiants en Pharmacie (AEP):

Hassan KANTÉ, Dr Malick KOULIBALI, Dr Jean-Kisito KOUAMÉ, Gouro S
CISSÉ, Mamadou SIDIBÉ, Lassine DIALLO, Djiguiba TOURÉ, Souleymane
KAMISSOKO, Prisca DO KOKOU QUENUM, Vanessa ÉCOUE, Emmanuella
AFANOU, Ferdinand KOUMAKO, Bintou COULIBALY, Issa KONATE
Dr Tony ZITTI, Dr Youssouf DIARRA, Dr Abdoul Kadri ISSOUFI,
Ce fut beau d'avoir travaillé avec vous. Bonne chance pour la suite !

REMERCIEMENTS SPÉCIAUX

Au Docteur Yaya COULIBALY,

Vous êtes la preuve que le sérieux et le travail aboutissent au succès. Merci de m'avoir permis d'apprendre à vos côtés.

Au Docteur Assitan KALOGA,

Au Docteur Dominique Patomo ARAMA,

Au Docteur Job DOUGOUTIGUI TANGARA,

Au Docteur Amadou DJIBRILLA,

Au Docteur Tony Jonan Zardelon ZITTI,

Au Docteur Mohamed Chérif DIALLO,

Merci chers Docteurs pour vos précieux conseils.

Merci d'avoir cru en moi en me donnant cette opportunité d'apprendre à vos côtés.

Que le Bon DIEU vous ouvre les portes dans tout ce que vous entreprendrez.

À Ingrid Prisma NGONDI,

Tu as été mon "antidépresseur" lors de tous ces moments passés ensemble.

Merci pour cette belle amitié qui s'est transformée en lien de parenté.

Que DIEU veille, je te souhaite le meilleur et surtout garde toujours cette joie de vivre.

À tous ceux dont les noms ne figurent pas sur ce document,

Je vous remercie de faire partie de ma vie.

MALOUMBI qui signifie MERCI !!!!!

**HOMMAGES AUX
MEMBRES DU JURY**

À notre Maître et Président du Jury

Professeur Saïbou MAÏGA

- **Professeur titulaire en législation pharmaceutique à la FAPH ;**
- **Membre du comité National d'éthique CNESS ;**
- **Membre du comité d'éthique de la FAPH et de la FMOS ;**
- **Membre du comité national de pharmacovigilance ;**
- **Chevalier de l'ordre du mérite de la santé.**

Cher Maître,

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de thèse, malgré vos multiples occupations.

Votre modestie, votre simplicité, votre rigueur scientifique, votre pédagogie et vos qualités de chercheur font de vous un exemple dans le domaine des sciences pharmaceutiques.

Veillez accepter cher maître, nos sentiments d'estime, de respect et de reconnaissance.

**À notre Maître et Juge
Docteur Assitan KALOGA**

- **Docteur en Pharmacie ;**
- **Assistante en législation pharmaceutique à la FAPH;**
- **Chef de division réglementation et suivi de l'exercice de la profession
à la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM).**

Cher Maître,

Tout au long de ce travail, nous avons été affectés par vos qualités exceptionnelles et remarquables.

Humilité, discrétion, rigueur et vivacité d'esprit définissent au mieux votre personnalité. Vous êtes un exemple pour la jeunesse.

Trouvez ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

À notre Maître et Juge

Docteur Ibrahim COULIBALY

- **Docteur en Pharmacie ;**
- **Ancien conseiller technique au Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique ;**
- **Ancien Point focal de la formation EPIVAC en Management et Vaccinologie pratique en Afrique ;**
- **Ancien Coordinateur de la Mission GAVI/AMP en Guinée Conakry ;**
- **Ancien Chef du département Recherche de l'Institut ; d'Ophthalmologie Tropicale d'Afrique (IOTA) ;**
- **Directeur du Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie (CNAMM).**

Cher Maître,

C'est un grand honneur pour nous de pouvoir compter sur votre présence dans le jury de cette thèse.

Vos connaissances et votre humanisme méritent admiration.

Trouver ici le témoignage de notre sincère gratitude et notre profonde admiration.

À notre Maître et Co-directeur de thèse

Docteur Yaya COULIBALY

- **Maître-Assistant en Législation Pharmaceutique ;**
- **Directeur de la Pharmacie et du Médicament ;**
- **Ancien conseiller au Ministère de la Santé chargé de la Pharmacie ;**
- **Ancien chef de cabinet au Ministère de l'Enseignement Secondaire, Supérieur et de la Recherche Scientifique ;**
- **Spécialiste en Parasitologie Médicale et Technique de l'Université d'Abidjan ;**
- **Ancien Inspecteur de la Santé, chargé de la Pharmacie et du Médicament.**

Cher Maître,

Vous me faites l'honneur de juger après m'avoir guidé dans son élaboration. Vous m'avez apporté votre compétence et votre disponibilité. Veuillez accepter l'expression de notre profond respect et de notre gratitude.

Je vous remercie également pour m'avoir fait découvrir lors de mon stage dans votre structure, la richesse, la diversité et la complexité de la législation. J'ai pu apprécier au quotidien votre compétence, votre disponibilité et vos qualités humaines. Que cette thèse soit le témoignage de notre profond respect.

**À notre Maître et Directeur de Thèse
Professeur Benoît Yaranga KOUMARE**

- **Professeur titulaire de Chimie Analytique à la FAPH ;**
- **Directeur Général du Laboratoire National de la Santé ;**
- **Spécialiste en Assurance Qualité et Contrôle des médicaments ;**
- **Ancien Chef du Service Pharmacie du CHU du Point G ;**
- **Expert du Comité Régional du Médicament Vétérinaire (CRMV)
auprès de l'UEMOA.**
- **Président de NOMCoL-Africa**

Cher Maître,

Nous ne vous remercierons jamais assez du dynamisme avec lequel vous avez accepté de diriger et de juger notre travail.

Votre simplicité et votre impartialité nous a beaucoup impressionnés.

Veillez accepter l'expression de notre profonde admiration.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANRP : Autorité Nationale de Réglementation Pharmaceutique

ARP : Autorité de Réglementation Pharmaceutique

ATB : Antibiotique

ATP : Antipaludique

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNAMM : Commission Nationale d'Autorisation de Mise sur le Marché

CQ : Contrôle de Qualité

CTD : Common Technical Document

DCI : Dénomination Commune Internationale

DPM : Direction de la Pharmacie et du Médicament

FAPH : Faculté de Pharmacie

FMOS : Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

IS : Inspection de la Santé

LNME : Liste Nationale des Médicaments Essentiels

LNS : Laboratoire National de la Santé

NOMCoL-Africa: Network of Official Medicines Control Laboratories in Africa

OMS : Organisation mondiale de la Santé

PF : Produit Fini

PC : Pharmacocinétique

PD : Pharmacodynamique

PPN : Politique Pharmaceutique Nationale

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SA : Substance Active

UEMOA : Union Économique et Monétaire de l'Afrique de l'Ouest

**LISTE DES TABLEAUX
ET DES FIGURES**

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Répartition des demandes selon les catégories de médicaments	47
Tableau II : Répartition des dossiers selon la durée d'envoi DPM-LNS	48
Tableau III : Avis de la 1ère session de la CNAMM 2016.....	51
Tableau IV : Avis de la 2ème session de la CNAMM 2016.....	52
Tableau V : Temps écoulé entre la tenue des sessions et la signature du Ministre de la santé	52
Tableau VI : Temps écoulé entre la date Ministre-notification au laboratoire demandeur	53
Tableau VII : Durée de traitement des dossiers de variations mineures.....	54
Tableau VIII : Avis de la 1ère session de la CNAMM 2017	55
Tableau IX : Avis de la 2ème session de la CNAMM 2017.....	56

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Organisation du dossier de demande d'enregistrement pour une spécialité pharmaceutique [9].....	24
Figure 2 : Organisation du dossier de demande d'enregistrement pour un médicament générique [9].....	26
Figure 3: Procédure d'homologation des produits pharmaceutiques à la DPM du Mali.....	42
Figure 4: Répartition des dossiers en fonction du type de demandes	43
Figure 5: Répartition des dossiers selon le type de variations	43
Figure 6: Répartition des dossiers réceptionnés selon les pays demandeurs	44
Figure 7: Répartition des dossiers réceptionnés selon le continent demandeur .	44
Figure 8: Répartition des dossiers enregistrés selon les pays fabricants	45
Figure 9: Répartition des dossiers enregistrés selon le continent fabricant	45
Figure 10: Répartition des dossiers réceptionnés avec leurs échantillons selon la forme galénique	46
Figure 11: Répartition des dossiers en fonction de la classe pharmaco thérapeutique	47
Figure 12: Répartition des génériques DCI selon leur envoi ou non en expertise au LNS.....	48
Figure 13: Répartition des dossiers selon que leurs échantillons aient été analysés ou non au LNS	49
Figure 14: Nature des examens effectués sur les échantillons.....	49
Figure 15: Répartition des échantillons selon la durée des analyses	50
Figure 16: Répartition des résultats des analyses selon la conformité.....	50
Figure 17: Répartition des dossiers en fonction de leurs examens en 2016	51
Figure 18: Durée du processus d'enregistrement des dossiers d'AMM	53

Figure 19: Répartition des réponses des laboratoires demandeurs suite aux lettres
de notification de la DPM 54

Figure 20: Répartition des demandes de 2016 en fonction de leurs examens aux
commissions de 2017 55

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	2
2. OBJECTIFS	6
3. GÉNÉRALITES	8
3.1. Définitions et secteur de Santé au Mali.....	8
3.1.1. Définitions des termes employés dans notre travail :	8
3.1.2. Présentation du secteur pharmaceutique au Mali :.....	10
3.1.2.1. Politique Pharmaceutique Nationale (PPN) [6] :	10
3.1.2.2. Les structures assurant les fonctions réglementaires du médicament... 11	
3.2. Assurance qualité des produits pharmaceutiques.....	13
3.2.1. Homologation des produits pharmaceutiques à usage humain	14
3.2.1.1. AMM et enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain au Mali.....	14
3.2.1.1.1. AMM des produits pharmaceutiques à usage humain	14
3.2.1.1.2. Composition du dossier de demande d'AMM	14
3.2.1.1.2.1. Dossier d'enregistrement.....	15
3.2.1.1.2.2. Dossier de variation.....	26
3.2.1.1.2.3. Dossier de renouvellement.....	27
3.2.1.2. Procédure d'obtention de l'AMM au Mali [9].....	28
3.2.2. Contrôle qualité (CQ) du médicament	32
3.2.2.1. Règles de bonne pratique dans les laboratoires nationaux de contrôle des médicaments [9].....	33
4. METHODOLOGIE	37
5. RÉSULTATS	42

6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION	58
7. CONCLUSION	67
8. RECOMMANDATIONS	69
9. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	71
10. ANNEXES	xxxii

INTRODUCTION

1. INTRODUCTION

Depuis des années, l'humanité s'est préoccupée non seulement de la qualité des médicaments, mais surtout des modalités de leurs prescriptions à travers des réglementations s'appliquant à leurs utilisations [1].

Les médicaments jouent un rôle capital dans la réalisation d'un objectif fondamental à savoir l'amélioration de la santé publique ; ils ne devraient donc pas être traités comme des denrées ordinaires.

C'est ainsi, qu'au XIXe siècle, période d'industrialisation rapide, le rôle des apothicaires a été repris par l'industrie. Cette évolution a favorisé la multiplication des médicaments sur le marché, ainsi que le développement de leur commercialisation, qui s'est accompagné de graves incidents, notamment en matière d'utilisation. Ceci a conduit certains pays en voie de développement, dans les années 1960, à réviser la législation nationale concernant les médicaments mais aussi à renforcer la réglementation pharmaceutique. Les pays ont commencé à appliquer des exigences rigoureuses concernant des preuves de l'innocuité et de l'efficacité de tout médicament [1].

Dans le but d'aider les gouvernements à assurer l'accès aux médicaments essentiels et leur disponibilité sur le terrain, tout en rationalisant les dépenses de santé par un choix coût-efficacité et coût-utilité des produits de santé, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a créé les deux concepts suivants, la Liste Nationale des Médicaments Essentiels (LNME) et la Politique Pharmaceutique Nationale (PPN) lors de la 28^{ème} Assemblée mondiale de la santé en 1975 [2].

Ainsi, conscients du besoin de coopération technique entre eux, les Etats membres de l'Union Économique et Monétaire de l'Afrique de l'Ouest (UEMOA), ont adopté le Règlement n°06/2010/CM/UEMOA du 1er Octobre 2010, relatif aux procédures d'homologation des produits pharmaceutiques à

usage humain dans les états membres de l'UEMOA. Dans ce cadre, un nouveau format type de dossier de demande d'homologation dénommé Common Technical Document (CTD) a été instauré dans l'espace UEMOA.

Selon l'OMS, un tiers des pays du monde ont des capacités de réglementation des médicaments très limitées [3]. Selon les entités de réglementation africaines, 63% des 46 pays d'Afrique sub-saharienne avaient une capacité minimale de réglementation des médicaments et que 30% n'avaient pas d'Autorité de Réglementation Pharmaceutique (ARP) [4].

Au Mali, les principales activités réglementaires relatives aux médicaments notamment l'homologation, l'autorisation et le contrôle des importations et des exportations, l'autorisation d'installation des établissements pharmaceutiques, l'inspection pharmaceutique, le contrôle de qualité, l'information et le contrôle de la promotion et de la publicité, les vigilances, la surveillance du marché, l'autorisation des essais cliniques, la promotion de l'usage rationnel des médicaments, sont définies et mises en œuvre par la Direction de la Pharmacie et du Médicaments (DPM) en collaboration avec le Laboratoire National de la Santé (LNS), l'Inspection de la Santé (IS) et le Centre National d'appui à la lutte contre la Maladie (CNAM). Ces activités s'inscrivent dans le cadre de l'homologation des produits pharmaceutiques et du contrôle pré- et post marketing.

L'homologation est l'ensemble des processus conduisant à l'obtention d'une AMM à savoir, l'enregistrement, le renouvellement et les variations. Elle permet de vérifier l'existence d'une garantie de la qualité, de l'innocuité, de l'efficacité et de l'intérêt thérapeutique des produits pharmaceutiques puis d'octroyer ou non une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) national. Au Mali, cette activité se fait selon un processus qui s'appuie sur le décret n°04-557/P-RM du 01 Décembre 2004 instituant l'AMM des médicaments à usage Humain et Vétérinaire et ses arrêtés d'application n°05-2203/MS-MEP-SG du

20 Septembre 2005 et n°05-2440/MS-MEF-MEP/SG du 12 Octobre 2005. Il s'appuie également sur le manuel de procédure pour l'enregistrement des médicaments multisources, élaboré en Août 2008 et le recueil des textes communautaires de l'UEMOA dont l'application a commencé suivant la lettre n°1544/MSHP-SG-DPM du 15 Octobre 2015.

À notre connaissance et en référence à la littérature consultée, peu d'études ont été réalisées sur l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain au Mali. En effet, la seule étude réalisée dans ce domaine est celle de Koniba MOUNKORO en 2015, sur l'évaluation du processus d'enregistrement des médicaments à usage humain en République du Mali. Le but de cette étude était de décrire le processus d'homologation des produits pharmaceutiques en s'appuyant sur le nouveau format en vigueur au Mali. Elle s'intéresse particulièrement à deux familles de médicaments à savoir les Antibiotiques (ATB) et les Antipaludiques (ATP) dont les dossiers de demande d'homologation ont été réceptionnés en 2016 au niveau de la DPM.

OBJECTIFS

2. OBJECTIFS

2.1. OBJECTIF GÉNÉRAL:

- ✓ Étudier les étapes de l'homologation des demandes d'Autorisation de Mise sur le Marché relatives aux Antibiotiques et Antipaludiques réceptionnés en 2016.

2.2. OBJECTIFS SPÉCIFIQUES:

- ✓ Déterminer le nombre de demandes d'Autorisation de Mise sur le Marché pour les Antibiotiques et Antipaludiques reçu en 2016 ;
- ✓ Déterminer le nombre de dossiers transmis et analysés par le Laboratoire National de la Santé ;
- ✓ Déterminer le nombre de sessions de la Commission Nationale d'Autorisation de Mise sur le Marché(CNAMM) et de dossiers évalués en 2016 et 2017 ;
- ✓ Identifier les différents problèmes rencontrés dans le processus d'homologation;
- ✓ Déterminer la durée d'enregistrement des produits.

GÉNÉRALITÉS

3. GÉNÉRALITES

3.1. Définitions et secteur de Santé au Mali

3.1.1. Définitions de quelques termes :

Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) :

Document officiel délivré par le Ministre en charge de la Santé qui autorise la commercialisation ou la distribution gratuite d'un produit pharmaceutique ;

Autorité de Réglementation Pharmaceutique (ARP) : Organisme national responsable de l'homologation et/ou des activités réglementaires en rapport avec les produits pharmaceutiques à usage humain ;

Date de péremption : Date au-delà de laquelle l'efficacité, la sécurité et l'innocuité ne sont plus assurées ;

Demandeur de l'AMM : Il s'agit de tout laboratoire fabricant ou exploitant, ou de toute personne physique ou morale habilitée à représenter le fabricant ou l'exploitant du laboratoire pharmaceutique ;

Dénomination Commune Internationale (DCI) : Nom donné à la molécule par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) ;

Enregistrement : Procédure conduisant à l'octroi d'une AMM d'un médicament pour la première fois ;

Éléments constitutifs du médicament : Le médicament est constitué de trois éléments principaux : le(s) principe(s) actif(s), les excipients et le conditionnement ;

Fabricant : Etablissement où s'effectue l'étape de libération des lots de produits finis ;

Lot : Quantité définie de médicaments devant présenter des caractéristiques uniformes produites au cours du même processus de fabrication ;

Médicament à usage humain : Substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques;

Médicament essentiel : Tout médicament satisfaisant aux besoins sanitaires de la majorité de la population et répondant aux critères d'efficacité, de qualité prouvée, d'utilisation facile, de disponibilité permanente, d'un minimum d'effets indésirables et d'une bonne accessibilité géographique et financière ;

Médicament générique ou multi-source : Copie essentiellement similaire d'un médicament original encore appelé innovant, qui est la référence et qui n'est plus protégé par un brevet d'exploitation ;

Numéro de lot : Désignation (imprimée sur l'étiquette d'un médicament sous forme de chiffres et/ou de lettres) qui identifie le lot et permet de retrouver et de vérifier toute la série d'opérations y compris celles de fabrication et de contrôle, qui ont abouti à sa production ;

Renouvellement : Procédure conduisant à l'octroi d'une nouvelle AMM à un médicament dont l'AMM précédente est arrivée à expiration ;

Spécialité pharmaceutique : Tout médicament préparé à l'avance dans l'industrie pharmaceutique, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale ou nom de marque ;

Variation majeure de l'AMM : Toute modification ayant des répercussions sur l'activité du médicament. Le dossier est entièrement réexaminé par le Comité d'experts et la Commission nationale du médicament ;

Variation mineure de l'AMM : Toute modification n'ayant aucune répercussion sur l'activité du médicament. Le dossier n'est pas réexaminé par la Commission nationale du médicament.

3.1.2. Présentation du secteur pharmaceutique au Mali :

Le secteur pharmaceutique du Mali comme dans la plupart des pays Africains est orienté par une PPN, axée surtout sur le médicament essentiel générique comme recommandé par l'OMS.

Une PPN constitue un engagement à atteindre un objectif ainsi qu'un fil conducteur de l'action. Elle énonce et classe par ordre de priorité les buts à moyen et long terme fixés par l'Etat pour le secteur pharmaceutique et énumère les principales stratégies permettant d'atteindre ces buts [5].

3.1.2.1. Politique Pharmaceutique Nationale (PPN) [6] :

Le Mali dispose d'une PPN adoptée en Juin 1999 intégrée à la politique nationale de la santé comme recommandée par l'OMS. Cette PPN fut révisée en 2012 avec des orientations nouvelles pour son objectif général de garantir un accès équitable aux médicaments essentiels de qualité aux populations et promouvoir leur usage rationnel.

Et plus spécifiquement :

- renforcer le système d'assurance qualité des médicaments et des autres produits du domaine pharmaceutique ;
- rendre disponibles et accessible les médicaments pédiatriques de qualité ;
- renforcer la coordination de la mise en œuvre de la Politique Pharmaceutique notamment dans les domaines de l'approvisionnement, de la formation et de la recherche ;
- amener les professionnels de santé et les consommateurs à un usage rationnel des médicaments et des autres produits du domaine pharmaceutique ;
- renforcer les capacités des ressources humaines du secteur pharmaceutique ;

- renforcer la complémentarité entre secteurs privé, public et communautaire dans l'approvisionnement et la distribution des médicaments et des autres produits du domaine pharmaceutique ;
- renforcer et suivre la gestion des pharmacies hospitalières et des points de vente (Dépôt Répartiteur de Cercle (DRC), Dépôt de Vente (DV)) ;
- développer la recherche sur la pharmacopée traditionnelle ;
- promouvoir la production des médicaments traditionnels ;
- assurer la disponibilité et la qualité des analyses biomédicales par niveau de soins ;
- adapter les textes législatifs et réglementaires et renforcer le cadre d'application;
- conférer à la DPM le statut juridique lui permettant de jouir d'une autonomie de gestion et de fonctionnement.

3.1.2.2. Les structures assurant les fonctions réglementaires du médicament

Au Mali, le système de réglementation pharmaceutique est principalement organisé autour de quatre (04) structures à savoir la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM), le Laboratoire National de la Santé (LNS), l'Inspection de la Santé (IS) et le Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie (CNAMM).

❖ La DPM a pour mission :

Élaborer les éléments de la Politique Pharmaceutique Nationale, de veiller à en assurer l'exécution et d'assurer la coordination et le contrôle des services qui concourent à la mise en œuvre de cette politique.

A ce titre, elle est chargée de :

- ✓ Définir la réglementation pharmaceutique ;

- ✓ Instruire et de suivre les dossiers des Autorisations de Mise sur le Marché national des médicaments ;
- ✓ Élaborer et de mettre en œuvre les programmes nationaux des médicaments ;
- ✓ Développer les outils d'aide à l'usage rationnel des médicaments ;
- ❖ Le LNS a pour mission :

Contrôler la qualité des médicaments, aliments, boissons ou toutes autres substances importés ou produits en République du Mali et destinés à des fins thérapeutiques, diététiques ou alimentaires en vue de la sauvegarde de la santé des populations humaine et animale.

A ce titre, il est chargé de :

- ✓ Prélever et Analyser les échantillons ;
- ✓ Participer à la formation universitaire et post-universitaire ;
- ✓ Entreprendre des activités de recherche scientifique et technique ;
- ✓ Contribuer à l'élaboration des normes et veiller à leur application ;
- ✓ Donner son avis technique sur AMM ou interdire les produits ;
- ❖ L'IS a pour mission :

Veiller au respect des lois et règlements relatifs à la qualité des produits et des prestations dans l'exercice tant public que privé des professions sanitaires.

A cet effet, elle est chargée de :

- ✓ Procéder de manière systématique ou inopinée à l'inspection de tous les organismes, services et formations socio-sanitaires placés sous l'autorité des professions sanitaires et des établissements sanitaires privés ;
- ✓ Effectuer des enquêtes et missions spéciales d'information et des études pour le compte du Ministre chargé de la Santé.
- ❖ Le CNAM a pour mission :

Assurer la promotion de la recherche opérationnelle, la surveillance de certaines maladies et la formation continue en matière de lutte contre la maladie, en vue de soutenir les structures sanitaires périphériques.

À cet effet, il est chargé de :

- ✓ Promouvoir la recherche médicale opérationnelle sur les maladies endémo-épidémiques ;
- ✓ Maintenir et renforcer les acquis scientifiques en matière de formation sur la lèpre, le paludisme, la tuberculose, le VIH-sida, l'onchocercose, la trypanosomiase et autres maladies apparentées ;
- ✓ Développer et maintenir une capacité nationale de surveillance épidémiologique des Infections Sexuellement Transmissibles (IST) et des maladies à potentiels épidémiques, endémiques et de mesurer leur impact sur l'état de santé de la population ;
- ✓ Promouvoir la coopération nationale et internationale dans le domaine de la lutte contre la maladie ;
- ✓ Développer une capacité en matière de vaccinologie ;
- ✓ Participer à la formation universitaire des étudiants et stagiaires.

3.2. Assurance qualité des produits pharmaceutiques

L'assurance qualité des produits pharmaceutiques regroupe toutes les mesures prises pour garantir que les produits mis à la disposition du consommateur sont sûrs, efficaces, de bonne qualité et acceptables (depuis l'étape de sa mise au point jusqu'à son utilisation par le consommateur) [7]. Elle permet de vérifier que les produits pharmaceutiques présentent toutes les propriétés requises pour l'emploi prévu. Au Mali, l'assurance qualité est organisée autour d'un certain nombre de structures et d'exigences réglementaires.

3.2.1. Homologation des produits pharmaceutiques à usage humain

L'homologation est l'ensemble des processus conduisant à l'obtention d'une AMM à savoir, l'enregistrement, le renouvellement et les variations.

Pour être homologué, un produit pharmaceutique doit satisfaire à un certain nombre d'exigences consignées dans un dossier appelé «dossier d'homologation». De nos jours, ce dossier est présenté sous un format harmonisé, appelé format CTD, qui fait partie de l'annexe I du règlement n°06/2010/CM/UEMOA. Ce nouveau format, en vigueur au Mali depuis le 1^{er} Novembre 2015, est obligatoire dans tous les pays de l'UEMOA. Tout demandeur d'AMM est tenu de soumettre son dossier sous ce nouveau format.

3.2.1.1. AMM et enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain au Mali

L'AMM ou enregistrement des médicaments répond à une prise de conscience de la nécessité de contrôler l'origine, la qualité, l'efficacité, l'innocuité voire le prix des produits pharmaceutiques qu'ils soient importés ou fabriqués localement.

3.2.1.1.1. AMM des produits pharmaceutiques à usage humain

Au Mali, l'AMM de médicaments à usage humain et vétérinaire est effective par le décret n°04-557/P-RM du 01 Décembre 2004, en ces termes « La cession à titre gratuit ou onéreux de tout médicament tel que défini à l'article 2 du présent décret est soumise à l'autorisation de mise sur le marché (AMM)».

La durée de validité de l'AMM est limitée à cinq (5) ans. L'AMM est renouvelable à la demande du détenteur.

3.2.1.1.2. Composition du dossier de demande d'AMM

Le format CTD a été mis au point dans le cadre du Conseil International d'Harmonisation (ICH), notamment par les agences réglementaires et les industries pharmaceutiques d'Europe, du Japon et des USA.

Le CTD est un format de dossier, une description de l'organisation des informations d'un dossier de demande d'homologation d'un médicament.

Le CTD est organisé en cinq (5) modules.

3.2.1.1.2.1. Dossier d'enregistrement

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

❖ Spécialité pharmaceutique

Il se présente sous la forme de 5 modules :

Module 1 : LE DOSSIER ADMINISTRATIF

Il contient les renseignements d'ordre administratifs suivants :

- *une table de matière* qui récapitule toutes les composantes du dossier administratif.

- *la lettre de demande d'AMM*. Elle comporte les informations suivantes :

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

- *le formulaire de demande d'AMM*. Il est valable pour un seul produit, adressé à l'autorité de réglementation et transmis par voie électronique, de préférence ou par tout autre mécanisme.

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

- *les informations sur le demandeur de l'AMM* : le nom et adresse du laboratoire demandeur ; les autorisations d'ouverture et les certificats de bonnes pratiques de fabrication délivrées par les autorités compétentes ; la licence d'exploitation pour les produits fabriqués sous licence ; les autorisations

d'exploitation si le produit n'est pas enregistré dans le pays du fabricant ou un certificat de produit pharmaceutique délivré par les autorités compétentes.

- *les informations sur le laboratoire fabricant ou l'exploitant* : autorisation de fabrication ou licence d'exploitation ; certificat de bonnes pratiques de fabrication ; adresse des sites de fabrication, de contrôle, de conditionnement et de libération des lots ; les autorisations d'ouverture et les certificats de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) délivrés par les autorités compétentes ; la licence d'exploitation pour les produits fabriqués sous licence ; engagement de la personne qualifiée du site libérateur de lot sur le respect des bonnes pratiques de fabrication par le producteur.

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

- *les informations sur la situation réglementaire du produit pharmaceutique* : AMM ou le certificat de produit pharmaceutique (CPP) qui font ressortir l'identité et l'adresse complète du titulaire de l'autorisation ; certificat d'analyse du modèle vente du produit déposé.

- *le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)*

Il est rédigé en français et en vingt (20) exemplaires, comportant :

la dénomination de la spécialité pharmaceutique et la DCI du ou des principe (s) actif (s) ; la forme pharmaceutique ; le dosage ; la présentation ; la voie d'administration ; la composition qualitative et quantitative en principes actifs et en excipients ; la classe pharmacologique ; la classe thérapeutique ; les indications thérapeutiques ; les contre-indications ; les effets indésirables ; les

précautions d'emploi et mise en garde ; les précautions d'utilisation en cas de grossesse et d'allaitement ; les précautions en cas de conduite ; les interactions avec d'autres médicaments ; la posologie et le mode d'administration ; la conduite à tenir en cas de surdosage ; les incompatibilités ; la durée de stabilité , le cas échéant avant et après reconstitution du produit ; les conditions de conservation ; la nature du conditionnement primaire ; l'éventuelle inscription à une liste des substances vénéneuses [8].

- *les informations imprimées sur les conditionnements et la notice.*

- ✓ *le conditionnement primaire* : le conditionnement primaire est l'emballage du médicament qui est directement en contact avec lui. Les mentions inscrites dans la langue du pays concerné devront être lisibles, compréhensibles et indélébiles. Ce sont le nom du médicament ; la DCI ; le dosage ; la forme galénique ; les voies et modes d'administration ; la date de fabrication ; la date de péremption ; le numéro du lot ; le nom et l'adresse du fabricant ; le nom et l'adresse de l'exploitant.

Lorsqu'il est constitué par des ampoules ou d'autres types de conditionnements sur lesquels il est impossible de porter l'ensemble des mentions prévues, lesdits conditionnements en sont dispensés.

- ✓ *le conditionnement secondaire* : le conditionnement secondaire désigne l'emballage extérieur du médicament. Il comporte : la DCI ; le nom du médicament le cas échéant ; la forme galénique ; le dosage en principes actifs ; les voies et modes d'administration ; la date de péremption ; le numéro du lot de fabrication ; le nom et l'adresse du titulaire de l'AMM.
- ✓ *la notice interne* comporte la DCI ; le nom du médicament le cas échéant ; la liste complète des excipients ; la forme galénique ; la formule complète et le dosage par unité ; les voies et modes d'administration ; les indications thérapeutiques ; les contre-indications ; les effets secondaires ; les précautions d'emploi et mises en garde ; les interactions

médicamenteuses ; la posologie usuelle ; le mode d'utilisation et le cas échéant la durée de conservation après reconstitution ; le nom et l'adresse du titulaire de l'AMM. Mais aussi, le rapport d'expertise de la documentation chimique, pharmaceutique et biologique de l'autorité de réglementation émettrice ainsi que le numéro de l'autorisation de mise sur le marché.

- *le Récépissé de paiement des redevances ou droits d'homologation.* La législation prévoit un droit d'homologation dont le montant est laissé à l'appréciation de chaque pays. Il se révèle très important pour assurer la gestion du dossier et la rémunération des experts extérieurs de l'ANRP.
- *le nombre d'exemplaires du dossier.* Il est exigé deux (2) exemplaires du dossier technique libellé en français [8].
- *le nombre d'échantillons :* trente (30) exemplaires, par forme, par présentation et par dosage, du modèle destiné à la vente au public accompagnés du projet de notice, en ce qui concerne les petits conditionnements [8].

Module 2 : RÉSUMÉ DU DOSSIER TECHNIQUE

Ce 2ème module, est le résumé des modules 3,4 et 5 et comprend :

- *la table des matières sur le résumé du dossier technique.* C'est un récapitulatif des composantes de ce module.
- *la partie introductive sur l'ensemble du module*
- *le résumé des informations sur la Substance Active (SA) et sur le Produit Fini (PF):*

- ✓ *résumé des données sur la SA.* Il se compose du sommaire global sur la qualité de la SA ; des données sur le fabriquant ; des données sur les méthodes de caractérisation de la SA ; des données sur les substances de contrôle ; des données sur les substances de référence ; des données sur la stabilité.

- ✓ *résumé des données sur le PF.* Il s'agit dans ce résumé de décrire le PF et sa composition, de faire un résumé sur le développement pharmaceutique, de donner les informations sur le fabricant du PF et sur les sites de fabrication. Ce résumé doit contenir encore les méthodes de contrôle des excipients et du PF ajoutés aux données sur la stabilité et aux annexes.
- *le résumé du dossier non clinique.* Il s'agit dans ce résumé de décrire dans l'ordre, les propriétés pharmacologiques ; le tableau de résumé des propriétés pharmacologiques ; les propriétés pharmacocinétiques ; le tableau résumant les propriétés pharmacocinétiques ; les propriétés toxicologiques et le tableau de résumé des propriétés toxicologiques.
- *le résumé de la partie clinique.* Il s'agit des résumés des études de biopharmacie, de biodisponibilité et du rapport des études cliniques.

Module 3 : DOSSIER QUALITE

Il se compose de deux (2) parties :

- *La Substance Active.*
 - ✓ *la table des matières.* Elle est le récapitulatif de toutes les composantes du dossier sur la substance active ;
 - ✓ *les données sur la SA.* Elles comprennent : les informations générales sur la SA que sont le descriptif sur la nomenclature c'est-à-dire les noms et codes utilisés pour son identification, le descriptif sur la structure qui désigne la structure, les formules moléculaires, le poids moléculaire, la formule développée et les centres chiraux s'ils existent. Le descriptif sur les propriétés physicochimiques qui doit décrire les principales caractéristiques de la SA et les étapes critiques lors du développement de la fabrication ou du contrôle que sont les points de fusion, le pKa, la solubilité dans les principaux solvants, la rotation optique, l'hygroscopie, le pH et les propriétés de polymorphisme.

De plus, nous avons la description sur les procédés de fabrication. Ceux-ci se composent de données sur le fabricant (nom et adresse) , de la description du procédé de fabrication, de la description du processus de contrôle des matières premières, contrôle des étapes critiques et des étapes intermédiaires, du descriptif du procédé de validation et d'évaluation de la méthode de fabrication et la description de la méthodologie de développement pharmaceutique.

Ensuite, nous avons la description des méthodes de caractérisation. Elle comprend le descriptif de cette méthode ; la structure et autres caractéristiques ; la détermination de la structure et des caractéristiques des impuretés, ainsi que des méthodes d'analyse et de détection des impuretés.

Enfin, le contrôle de la SA doit décrire les méthodes de spécification de la SA ; des méthodes d'analyse et leurs validations ; les méthodes d'analyse de lots ; la justification des spécifications et des méthodes d'analyse ; la précision sur les étalons ou substances de référence et le système contenant/fermeture. Et la stabilité qui comprend, le résumé des études sur la stabilité et son protocole d'étude.

- *Le Produit Fini.*

- ✓ *description et composition du produit pharmaceutique.* Elle se fait par l'énoncé de la composition intégrale de la spécialité pharmaceutique suivi du justificatif sur le choix et la nature du conditionnement primaire et sa composition qualitative ; le choix et la fonction des excipients utilisés ; l'exposition de la preuve de la compatibilité du principe actif avec les excipients et le descriptif de la nomenclature, de la structure et des propriétés physicochimiques de la substance active.
- ✓ *procédé de fabrication des produits pharmaceutiques.* Il s'agit dans ce cas de l'étude du développement galénique ; de la formule et des procédés de fabrication et de contrôle de conformité et les précisions sur les

surcharges ; la description des procédés de contrôle, de validation et ceux d'évaluation de la procédure de contrôle ; la précision sur les étapes critiques et les produits intermédiaires ; la précision des méthodes de contrôle des excipients ; l'étude de compatibilité et instruction d'utilisation et de conservation.

- ✓ *Fabrication*, c'est-à-dire les données complètes sur le fabriquant : la formule des lots ; la description du processus de fabrication et son contrôle ; le contrôle des étapes critiques et des intermédiaires ; la validation ou l'évaluation des processus.
- ✓ *contrôle des excipients*. Il concerne les spécifications ; les méthodes d'analyse ; la validation des méthodes d'analyse ; la justification des spécifications ; les excipients d'origine humaine ou animale et les nouveaux excipients.
- ✓ *contrôle du médicament*. Il s'agira dans ce point des spécifications ; des méthodes d'analyse ; de la validation de ces méthodes ; de l'analyse des lots ; de la caractérisation des impuretés. Pour finir, il faudra justifier ces spécifications.
- ✓ *étalons ou substances de référence*.
- ✓ *le système contenant et fermeture*.
- ✓ *stabilité*. Il s'agira de fournir le protocole sur la stabilité et l'engagement concernant la stabilité après l'approbation et les données sur la stabilité ; tout ceci précédé par le sommaire et les conclusions des études de stabilité

Module 4 : DOSSIER NON CLINIQUE

Ce dossier se compose de :

- *table des matières* qui doit lister les constituants du dossier ;
- *rapports d'études* comprenant :

- ✓ *pharmacologique*. Il s'agit ici de parler des pharmacodynamies primaire et secondaire, la pharmacologie de l'innocuité et la pharmacodynamie des interactions entre les médicaments.
- ✓ *pharmacocinétique* : ce sont des méthodes d'analyse et rapports de validation, l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'excrétion et la pharmacocinétique (non clinique) des interactions entre les médicaments.
- ✓ *toxicologique*. L'étude toxicologique doit se faire pour une dose unique, puis à des doses répétées. La génotoxicité quant à elle se fait autant in vitro qu'in vivo. La cancérogénicité doit être démontrée par des études à court, moyen et long terme et par d'autres études. Le demandeur doit fournir les preuves de l'absence de toxicité sur la reproduction et le développement par des études de fertilité et premiers stades du développement embryonnaire, du développement de l'embryon et du fœtus, du développement prénatal et postnatal, y compris la fonction maternelle ; des études dans lesquelles les descendants (animaux juvéniles) sont dosés ou évalués d'avantage. A la suite, les études de tolérance locale du produit doivent être effectuées ainsi que d'autres études de toxicité si disponibles comme l'antigénicité, l'immunotoxicité, des études mécanistes, de dépendance, de métabolites, d'impuretés et d'autre.

Module 5 : DOSSIER CLINIQUE

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

- *table des matières* qui constitue le récapitulatif de toutes les composantes du module 5.
- *tableau des études cliniques*
- *rapports sur les études cliniques* comprennent :

- ✓ *rappports sur les études biopharmaceutiques.* Ces rapports vont concerner les études de biodisponibilité ; les études comparatives de biodisponibilité et de bioéquivalence ; les études de corrélation in vivo et in vitro et les rapports sur les méthodes analytiques et bioanalytiques des études réalisées sur des humains.
 - ✓ *rappports sur les études pertinentes à la pharmacocinétique (PC) réalisées avec du matériel biologique humain.* Ce point regroupe les rapports des études sur la liaison aux protéines plasmatiques ; des études sur le métabolisme hépatique et les interactions de médicaments et enfin les rapports sur les études qui utilisent d'autre matériel biologique humain.
 - ✓ *rappports sur les études de PC réalisées sur les humains.* Il s'agit ici de présenter les rapports sur les études de PC réalisées sur des sujets en bonne santé et sur les études sur la tolérance initiale ; ceux réalisés sur des patients et sur les études sur la tolérance initiale ; sur les facteurs intrinsèque et extrinsèque et les rapports sur les études de PC réalisées sur la population.
 - ✓ *rappports sur les études pharmacodynamiques (PD) réalisées sur les humains.* Cette partie regroupe les rapports sur les études PD (et de PD/PC) réalisées sur des sujets en bonne santé dans un 1^{er} temps puis sur des patients dans un 2nd temps.
 - ✓ *rappports sur les études sur l'efficacité et l'innocuité.* Ce point englobe les rapports sur les études cliniques contrôlées pertinentes en ce qui concerne les indications allégées, les études cliniques non contrôlées mais aussi d'autres rapports sur les études cliniques.
 - ✓ *rappports sur les expériences après la mise en marché :* nous avons des cahiers d'observation et listes de données individuelles sur les patients.
- *références bibliographiques.*

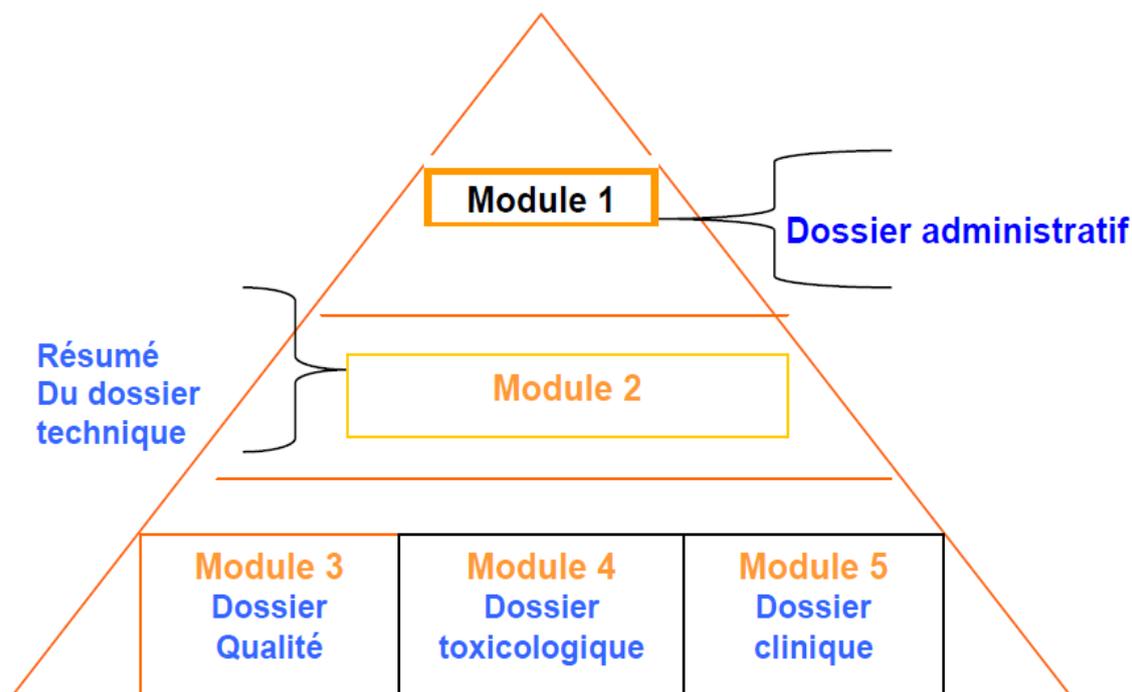


Figure 1: Organisation du dossier de demande d'enregistrement pour une spécialité pharmaceutique [9].

❖ **Génériques :**

Module 1 : ADMINISTRATIF

Il est identique à celui décrit pour la spécialité pharmaceutique à l'exception du nombre d'échantillons.

Dix (10) échantillons modèles ventes pour les conditionnements publics, trois (3) modèles ventes pour les conditionnements hospitaliers, à l'exception des produits stériles pour lesquels il sera exigé vingt (20) unités du modèle destiné à la vente au public [8] ;

Module 2 : RÉSUMÉ DU DOSSIER TECHNIQUE

Ce module est identique dans sa composition au 2^{ème} module du dossier d'enregistrement de la spécialité pharmaceutique.

Module 3 : DOSSIER QUALITÉ

Ce dossier est identique à celui de la qualité de la spécialité pharmaceutique.

Module 5 : RAPPORT BIBLIOGRAPHIQUE DES ÉTUDES CLINIQUES

Ce dossier se compose de :

- *résumé des rapports des études cliniques.*
- *rapport de bioéquivalence.* Le demandeur doit fournir les résultats des études de bioéquivalence ou des tests de dissolution comparée. Ce rapport contient les renseignements sur les investigateurs, le site de l'étude et les dates de réalisation ; la conformité aux dispositions réglementaires et éthiques. Il devra exposer les données sur les produits utilisés (fabricant, lieu de fabrication et n° de lot) et les données sur le produit de référence utilisé ; les caractéristiques des sujets de l'étude ; la description des procédures de l'étude et des méthodes analytiques accompagnées de leur validation pour le type d'échantillon ; tous les résultats des mesures effectuées pour le produit d'essai et le produit de référence ; la méthode de calcul des paramètres pharmacocinétiques ainsi que les résultats ; la description et la justification des méthodes statistiques utilisées et les résultats de ces calculs qui doivent figurer dans le rapport. Ces résultats vont emmener à la conclusion de l'étude.

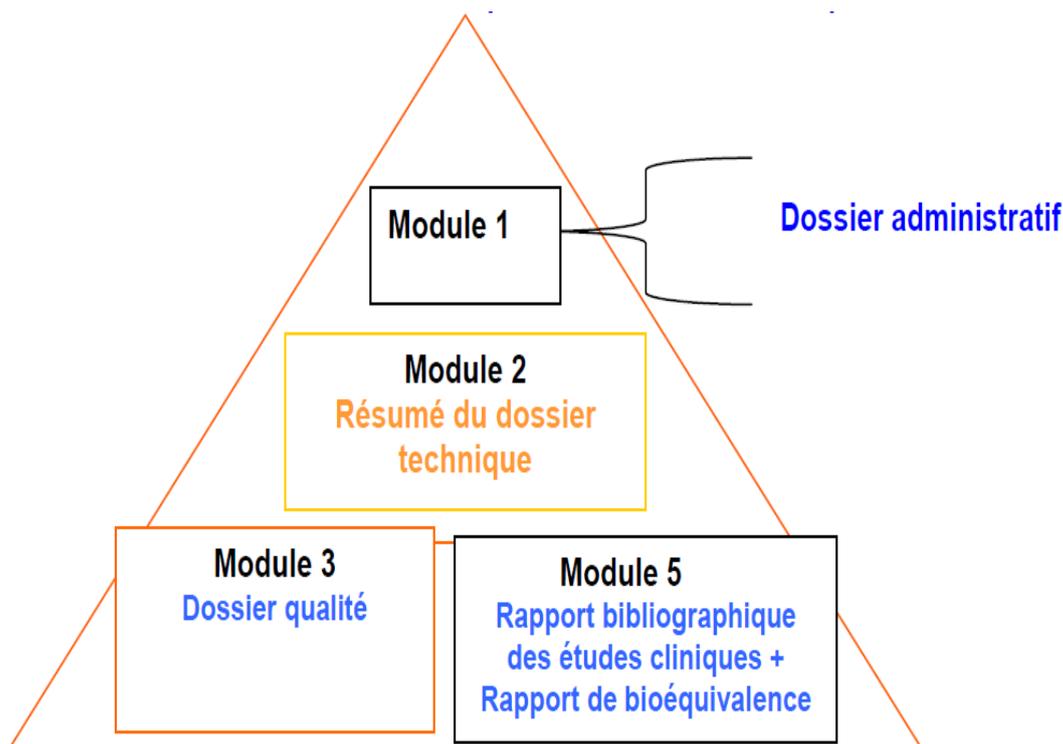


Figure 2: Organisation du dossier de demande d'enregistrement pour un médicament générique [9].

3.2.1.1.2.2. Dossier de variation

On distingue deux types de variation

❖ Contenu du dossier technique des variations mineures

Les modifications considérées comme mineures ne nécessitent pas le dépôt d'un dossier complet de demande d'homologation. Toutefois, ces modifications ne peuvent être prises en compte que si le fabricant a obtenu l'autorisation de l'ANR.

- *Une lettre de demande de variation.* Elle renseigne sur la nature de la modification intervenue.
- *L'AMM rectificative correspondante ou en vigueur,* ou toute pièce équivalente justifiant que la modification a été accordée par les autorités du pays du demandeur.

❖ Contenu du dossier technique des variations majeures

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

Les extensions de forme, de dosage, de présentation d'un produit pharmaceutique seront considérées comme des variations majeures. La composition et le contenu du dossier sera donc identique à celui d'une variation majeure.

❖ Au Mali, le dossier de demande de modification d'AMM comporte [9] :

- Une demande écrite adressée au Ministre chargé de la santé mentionnant la dénomination, la forme, la présentation du produit;
- La copie de l'AMM à modifier;
- Une notification indiquant clairement la nature, les spécifications et les motifs des modifications intervenues dans les éléments fournis à la constitution du dossier initial de demande d'AMM ;
- L'AMM rectificative en vigueur dans le pays d'origine ou en son absence, toute autorisation équivalente dont le libellé est conforme au système OMS de certification dûment authentifié par l'autorité compétente;
- Cinq (5) modèles vente du produit pour les conditionnements publics ou trois (3) modèles vente pour les conditionnements hospitaliers, accompagnés du bulletin d'analyse du lot de fabrication dûment signé par le responsable du contrôle de qualité du laboratoire ou du responsable de la libération des lots correspondant aux échantillons fournis;
- Le récépissé de paiement des droits d'enregistrements correspondants [8].

3.2.1.1.2.3. Dossier de renouvellement

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

Le contenu du nouveau dossier déposé diffère du dossier initial si le titulaire de l'AMM a effectué des modifications propres. Les délais de dépôt : trois (3) mois avant la date d'expiration de l'AMM en vigueur.

Le renouvellement n'est pas systématique.

- ❖ Contenu du dossier pour un renouvellement lorsqu'aucune modification n'est intervenue

Spécialité pharmaceutique : Dossier initial abrégé de demande d'AMM. Seuls les Modules 1 et 2 seront exigés.

Médicaments multi-sources : Dossier initial abrégé de demande d'AMM. Seuls les modules 1 et 2 seront exigés.

- ❖ Contenu du dossier pour un renouvellement lorsqu'une modification est intervenue

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

3.2.1.2. Procédure d'obtention de l'AMM au Mali [9]

La procédure d'obtention de l'AMM comporte les étapes suivantes :

- ❖ Diffusion des dossiers de demande d'AMM :

La diffusion des dossiers de demande d'AMM est réalisée sous la responsabilité du Directeur de la DPM qui décide des modalités pratiques les plus judicieuses à mettre en œuvre.

- ❖ Réception des dossiers de demande d'AMM :

À la réception des dossiers, un timbre à date est apposé sur tous les exemplaires de la demande d'AMM et un accusé de réception est émis.

Si le service instructeur s'aperçoit que des pièces à joindre manquent au dossier, il procèdera à l'émission d'un avis de dossier incomplet. Cet avis est transmis au demandeur, dans les 3 jours, l'invitant à envoyer les pièces manquantes.

- Enregistrement des dossiers déposés

Les dossiers déposés, classés par ordre chronologique d'arrivée, sont saisis par le Service administratif dans le système de gestion informatique dans les meilleurs délais sous huit jours.

- Réception des échantillons

Les échantillons sont transmis à l'échantillothèque selon la fiche modèle pour bordereau de livraison. La gestion des échantillons, est effectuée au niveau de l'échantillothèque de la DPM, suivant les bonnes pratiques de stockage des produits pharmaceutiques.

Le RCP, extrait du Dossier de demande d'AMM, une copie du dossier analytique et une Quantité Suffisante Pour (QSP) des échantillons et du principe actif du produit soumis à enregistrement, sont transmis au LNS, selon la fiche modèle pour bordereau de transmission, pour y subir des contrôles physico-chimiques adéquats.

❖ Contrôle administratif de la demande d'AMM :

- Déroulement et traçabilité du contrôle administratif

Déroulement :

La DPM est responsable de l'instruction et du suivi des dossiers de demande d'AMM.

L'instruction implique le contrôle:

- ✓ De la présence des pièces justificatives ;
- ✓ De la conformité de ces pièces justificatives ;

La phase de contrôle administratif débouche sur la production :

- ✓ Du certificat administratif de dossier complet ;
- ✓ De la fiche pour paiement des frais d'enregistrement ;
- ✓ Et la rédaction d'un

- Rapport de contrôle administratif

C'est un document essentiel de la procédure car il permet d'attester de la réalité d'exécution du contrôle administratif. Dans cette optique, dès sa réception, l'agent qui réceptionne le dossier de demande d'AMM ouvre une chemise de contrôle administratif divisée en 3 parties :

- ✓ L'identification du dossier ;
- ✓ L'instruction administrative (pièces administratives relatives aux procédures d'enregistrement) ;
- ✓ Le suivi des délais.

Les résultats du contrôle administratif, en cas de dossier complet et incomplet avec un délai de 3 (trois) mois, sont transmis à la Commission Technique Ad hoc.

❖ Analyse technique de la demande

L'étape du contrôle administratif étant franchie, il est procédé à l'appréciation et à l'expertise technique, par la Commission Technique Ad hoc non encore mis en place. Cependant, l'analyse technique est faite par les pharmaciens de la DPM. Cette appréciation permet en outre de procéder à une vérification du contrôle administratif préalablement effectué. Elle consiste à vérifier la cohérence de la demande avec l'ensemble des dispositions relatives aux AMM.

L'analyse technique consiste à vérifier de manière approfondie l'acceptabilité technique du dossier, basée sur l'innocuité, la qualité et l'efficacité des produits pour lesquels la demande d'AMM est sollicitée. À cet effet, une expertise peut être sollicitée auprès d'Experts spécialistes des questions à traiter, suivant le modèle pour contrat entre l'ARP et un Evalueur externe des données chimiques, physiques et de biodisponibilités.

Cette phase est sanctionnée par la production du Certificat de service technique fait.

❖ Emission de l'avis de la CNAMM

La commission technique Ad hoc qui a procédé à l'appréciation et à l'expertise technique de la demande d'AMM présente, à la CNAMM, ses conclusions dans le Dossier de séance comprenant le Certificat de Service Technique Fait et les résultats des expertises externes si nécessaires.

Dans cette optique le Certificat de Service Technique Fait et les résultats des expertises « externes » sont fournis à la CNAMM, pour chaque produit soumis à l'enregistrement.

L'ensemble des Certificats de Service Technique Fait et les Résultats des expertises « externes » sont classés dans le Dossier de séance par date d'arrivée et par ordre alphabétique. Ces dossiers de séances sont adressés aux membres de la Commission d'AMM, en principe trois (3) semaines avant la date prévue de la séance.

Une procédure de consultation écrite peut également, en cas d'urgence, être utilisée. Dans ce cas, le Dossier de séance est transmis aux membres de la Commission sept (7) jours avant.

La commission d'AMM statue sur les éléments du Certificat de service technique fait, conformément à son Règlement intérieur de la CNAMM et au Texte modèle pour la gestion du périmètre de la réunion.

Les travaux de la CNAMM sont sanctionnés par la production d'avis motivés concernant l'octroi, l'ajournement ou le refus d'AMM, suivant le Texte modèle pour Avis de la CNAMM.

Le Secrétaire de la CNAMM rédige un compte-rendu de la séance qui est adressé à l'ensemble des membres de la CNAMM, à la fin de chaque rencontre, ou au plus tard trois (3) semaines avant la prochaine séance.

❖ Traitement de l'avis de la CNAMM

Les résultats des séances de la CNAMM déclinent sous trois formes d'avis ;

- Avis Favorable :

L'avis favorable est transmis, par le Directeur de la DPM, au Ministre de la Santé qui décide en dernier ressort de l'octroi de l'AMM.

La décision d'octroi de l'AMM est notifiée au demandeur par le Directeur de la DPM.

- Avis d'ajournement :

Pour complément d'informations. Cet avis est notifié au demandeur par le Directeur de la DPM.

- Avis de refus :

L'avis de refus est étayé par le Rapport d'évaluation de la CNAMM. Cet avis est notifié au demandeur par le Directeur de la DPM. Pour ce dernier cas, le demandeur, s'il le souhaite, devra soumettre un dossier complet accompagné du reçu de versement de nouveaux droits d'enregistrement.

NB : L'avis de retrait ou de suspension d'AMM peut intervenir en cas d'anomalies de types administratifs ou techniques, décelées lors de l'exploitation de l'AMM, et susceptibles de présenter un danger pour la santé.

En conséquence, les avis de la CNAMM sont sollicités, chaque fois de besoin, pour sous tendre une décision de Retrait ou de suspension d'AMM. Ces avis se traduisent par une décision d'interdiction temporaire ou définitive de vente du produit.

3.2.2. Contrôle qualité (CQ) du médicament

Le CQ est une opération destinée à déterminer, avec des moyens appropriés, si le produit est conforme ou non à ses spécifications ou exigences préétablies et incluant une décision d'acceptation ou de rejet. C'est une fonction réglementaire assurée par le LNS. A cet effet, le LNS dispose d'un plateau technique conséquent, d'un personnel qualifié, d'un manuel de procédures et des bases légales pour contrôler tous les produits pharmaceutiques entrants ou fabriqués au Mali.

3.2.2.1. Règles de bonne pratique dans les laboratoires nationaux de contrôle des médicaments [9]

❖ Echantillons à l'arrivée

Avant de commencer tout travail d'évaluation de la qualité d'un échantillon, il faut l'enregistrer ainsi que les documents qui l'accompagnent. On numérotera chaque échantillon reçu et on l'inscrira dans un registre central qui peut être sous la forme d'un cahier, d'un fichier ou d'un système informatisé. On inscrira la date à laquelle l'échantillon a été reçu et le service central auquel il a été transmis. Toutes les personnes, notamment les inspecteurs des services pharmaceutiques, qui envoient fréquemment des échantillons pour analyse, devront recevoir des formulaires normalisés de demande d'analyse, formulaires qui devront accompagner chaque échantillon soumis au laboratoire et sur lesquels les informations suivantes devront être portées :

- ✓ nom de l'établissement ou de l'inspecteur qui envoie l'échantillon ;
- ✓ origine du produit ;
- ✓ description détaillée du produit, avec composition, nom de marque, forme galénique, concentration ou activité, fabricant et numéro de lot ;
- ✓ quantité de produit fournie en échantillon et motif de la demande d'analyse.

Les échantillons soumis au laboratoire et les demandes d'analyse doivent être numérotés dans leur ordre d'arrivée.

❖ Fiche de travail analytique

L'analyste utilisera une fiche de travail imprimée comportant des blancs où il portera les informations ci-dessous :

- ✓ numéro d'enregistrement de l'échantillon ;
- ✓ date de la demande d'analyse ;

- ✓ description de l'échantillon reçu ;
- ✓ spécifications de qualité rapport auxquelles l'échantillon a été éprouvé ;
- ✓ résultats obtenus, avec indication de tous les calculs ;
- ✓ interprétation des résultats et conclusions.

Cette fiche servira à confirmer que l'échantillon a été examiné conformément aux spécifications et, si nécessaire, à donner tous renseignements à l'appui de mesures réglementaires. On remplira une fiche de travail analytique pour chaque échantillon numéroté.

❖ Analyse

L'analyse doit débuter dès que possible une fois les opérations préliminaires (enregistrement, etc.) effectuées. Si ce n'est pas possible, on en indiquera les raisons sur la fiche de travail et on conservera l'échantillon dans un placard spécial fermé à clé.

Toutes les valeurs obtenues dans chaque essai, y compris les valeurs obtenues sur les blancs, doivent être immédiatement consignées sur la fiche de travail et toutes les données graphiques, obtenues sur des appareils enregistreurs ou par tracé manuel, devront y être jointes.

❖ Evaluation des résultats des essais

Une fois les essais achevés, l'analyste doit examiner les résultats dans les plus brefs délais afin de déterminer s'ils sont cohérents et s'ils satisfont aux spécifications pour la substance considérée. Toutes les conclusions doivent être consignées sur la feuille d'analyse par l'analyste lui-même et paraphées par son supérieur.

Le certificat d'analyse produit par le laboratoire doit s'appuyer sur les données de la fiche de travail analytique. Il doit préciser la nature de l'échantillon et son numéro d'enregistrement, indiquer les spécifications par rapport auxquelles

l'échantillon a été éprouvé, donner les résultats de tous les essais réalisés et indiquer si l'échantillon satisfait ou non aux spécifications.

Un échantillon ne peut être certifié conforme aux spécifications que s'il satisfait à toutes les normes correspondantes.

❖ Echantillons de réserve

Un échantillon de réserve provenant du même arrivage que l'échantillon analysé doit toujours être conservé au laboratoire, si possible dans le récipient d'origine, dans l'éventualité où les résultats de l'analyse seraient contestés.

MÉTHODOLOGIE

4. MÉTHODOLOGIE

4.1. Cadre d'étude :

Notre étude a été réalisée :

À la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM) de la division réglementation et suivi de l'exercice de la profession pharmaceutique ;

Et au Laboratoire National de la Santé (LNS) plus précisément au service du contrôle de qualité des médicaments à Bamako (Mali).

4.1.1. Direction de la Pharmacie et du Médicament :

❖ **Création :**

C'est un service central créé selon l'ordonnance N° 00-039/P-RM du 20 Septembre 2000, ratifiée par la loi N° 01-040 du 07 Juin 2001.

❖ **Organisation :**

Elle est fixée par le Décret N° 2011- 753/ P-RM du 17 Novembre 2011 modifiant le Décret N° 00-585/ P-RM du 23 Novembre 2000. La DPM comprend trois divisions :

- Division Réglementation et Suivi de l'exercice de la profession pharmaceutique ;
- Division Assurance Qualité et Economie du Médicament ;
- Division des Laboratoires d'Analyses Biomédicales.

4.1.2. Laboratoire National de la Santé :

❖ **Création :**

C'est un Etablissement Public à caractère Scientifique et Technologique (EPST) créé par l'ordonnance N°040/ P- RM du 20 Septembre 2000, ratifiée par la loi N° 01- 050 du 02 Juillet 2001.

❖ **Organisation :**

Le LNS comprend trois services :

- La sous-direction des Affaires Générales :
 - ✓ Secrétariat Général ;
 - ✓ Chef du personnel ;
 - ✓ Maintenance.
- Les sous-directions techniques :
 - ✓ Service Contrôle Qualité des Médicaments (SCQM) ;
 - ✓ Service Contrôle Qualité des Aliments et Boissons (SCQAB) ;
 - ✓ Service Contrôle Qualité des Eaux (SCQE).
- La sous-direction assurance qualité :
 - ✓ Assurance Qualité ;
 - ✓ Métrologie ;
 - ✓ Communication et Information.

Et une unité de toxicologie.

4.2. Type d'étude :

Nous avons réalisé une étude rétrospective, descriptive et transversale.

4.3. Période d'étude :

Notre étude s'est déroulée sur une période de 12 mois allant du 01 Janvier 2016 au 31 Décembre 2016.

4.4. Population d'étude :

Notre étude a porté sur les dossiers de demande d'AMM des antibiotiques et des antipaludiques reçus à la DPM du 01 Janvier 2016 au 31 Décembre 2016.

4.5. Echantillonnage :

Nous avons réalisé un échantillonnage exhaustif de tous les dossiers d'AMM des ATB et ATP qui respectent nos critères d'inclusion.

4.5.1. Critère d'inclusion :

Seuls les dossiers d'antibiotiques et d'antipaludiques soumis à une demande d'AMM en 2016 ont été inclus dans notre étude.

4.5.2. Critères de non inclusion :

N'ont pas été inclus :

- Tous les dossiers de demande d'AMM autres que ceux relatifs aux antibiotiques et aux antipaludiques.
- Tous les dossiers non reçus durant la période de 2016.
- Les associations Antibiotiques + autres classes thérapeutiques.

4.6. Collecte de données :

4.6.1. Méthode de collecte :

Les données ont été collectées grâce aux supports suivants :

- Registre de réception des AMM ;
- Fiches bleues et les dossiers de demandes d'AMM ;
- Bordereaux d'envoi des produits au LNS ;
- Certificats d'analyse des produits analysés au LNS ;
- Compte rendu de réunion de la CNAMM ;
- Fichier électronique des demandes d'AMM et des CNAMM ;
- Décisions d'AMM des produits délivrés par le Ministre de la Santé ;

4.6.2. Outil de collecte :

Nous avons établi une fiche support à partir du logiciel Microsoft Word version 2013 afin de collecter les informations relatives à chaque dossier d'AMM d'ATB et d'ATP réceptionnés en 2016.

4.7. Variables étudiées :

- Type de demande ;
- Type de modifications ;

- Nom du laboratoire demandeur et fabricant ;
- Pays du laboratoire demandeur et fabricant ;
- Présentation du médicament (Nom, forme, dosage, type et classe thérapeutique) ;
- Dates de : dépôt de dossiers, d'envoi des dossiers DPM-LNS, la signature du Ministre de la santé, la lettre de notification de la DPM au laboratoire demandeur ;
- Types d'analyses effectuées au LNS ;
- Dossiers des CNAMM 2016 et 2017 (avis et durée du traitement) ;

4.8. Traitement des données :

Les données ont été saisies et analysées grâce aux logiciels: Microsoft Word version 2013 et Excel version 2013

4.9. Considérations éthiques :

Nous avons obtenu le consentement oral du Directeur de la DPM et celui du Directeur du LNS. L'anonymat et la confidentialité ont été assurés pour toutes les informations recueillies au cours de cette étude.

RÉSULTATS

5. RÉSULTATS

L'étude a porté sur **299 dossiers d'antibiotiques et d'antipaludiques**. Les résultats obtenus se présentent comme suit :

5.1. Procédure d'homologation

Lors d'une demande d'AMM par un laboratoire fabricant ou exploitant, les étapes nécessaires à l'homologation sont représentées dans le schéma ci-après :

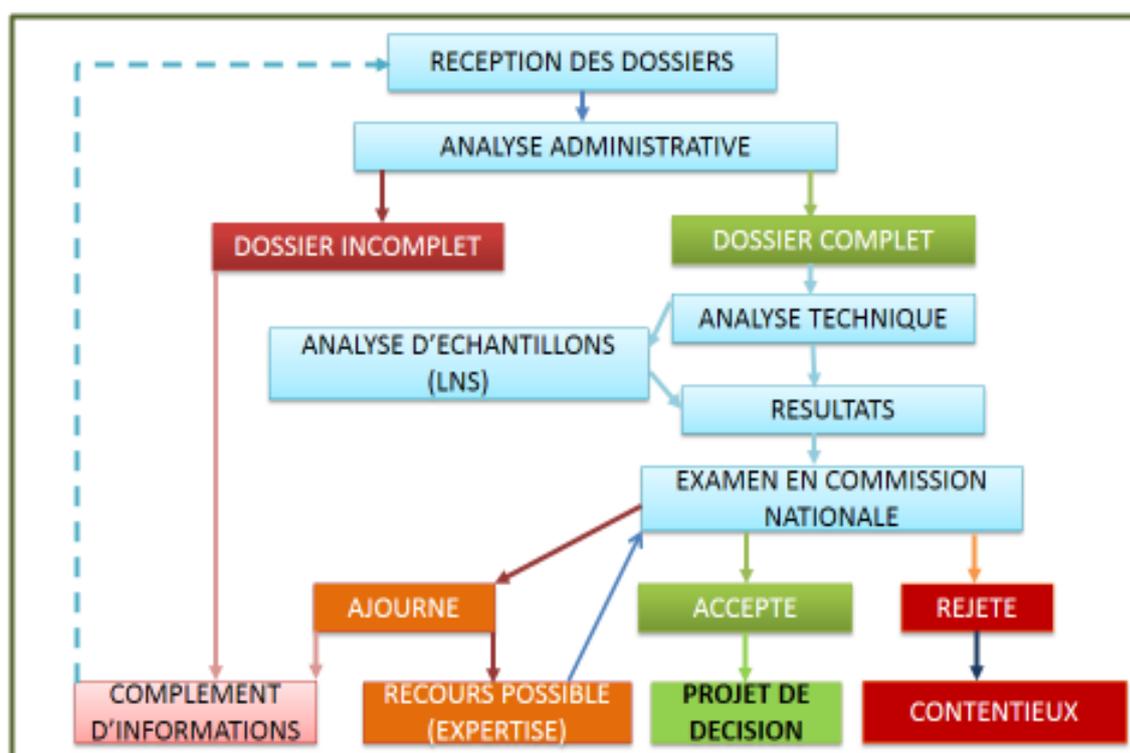


Figure 3 : Procédure d'homologation des produits pharmaceutiques à la DPM du Mali [19].

5.2. Etude administrative des dossiers

5.2.1. Types de demandes :

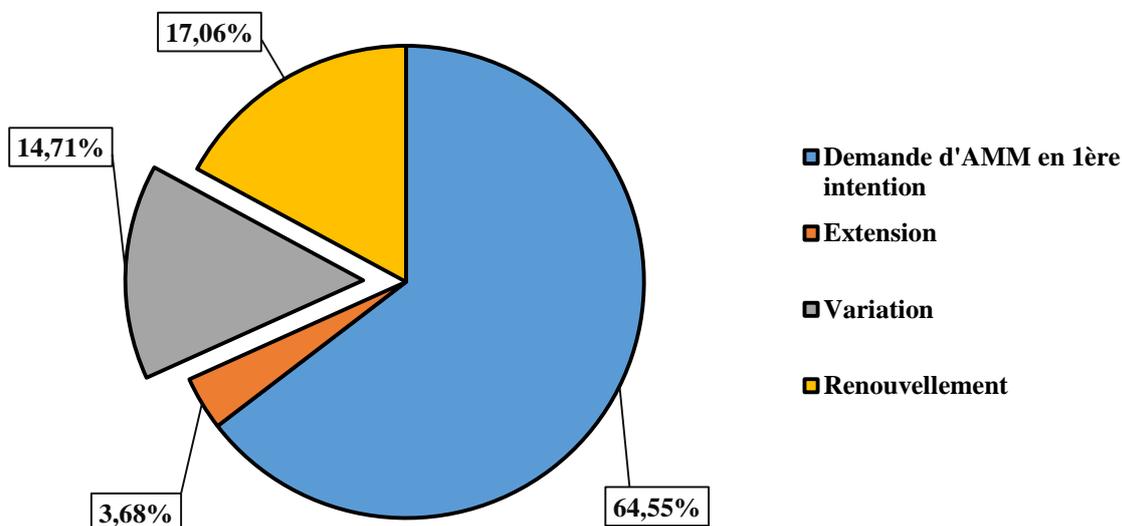


Figure 4: Répartition des dossiers en fonction du type de demandes

La majorité des dossiers réceptionnés en 2016 étaient des demandes d'AMM en 1^{ère} intention (64,55%).

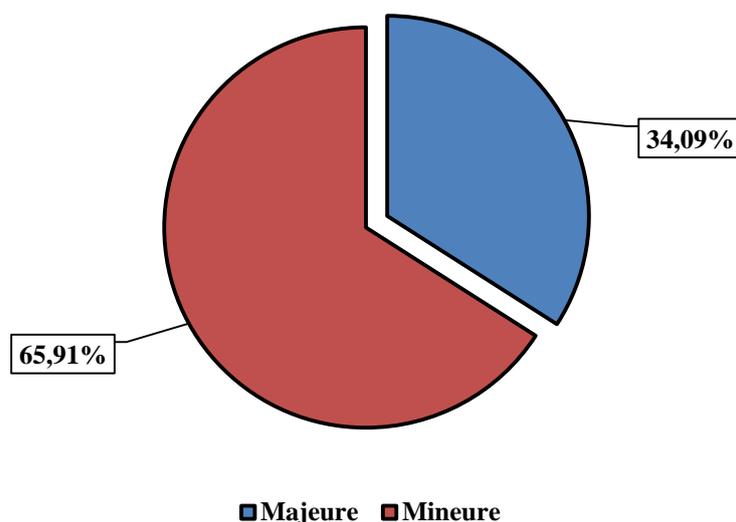


Figure 5: Répartition des dossiers selon le type de variations

Les dossiers de variation soient 14,71% (n=44) sont constitués de 15 variations majeures (34,91%) et de 29 variations mineures (65,91%).

5.2.2. Classification des dossiers en fonction des pays et continents demandeurs d'AMM

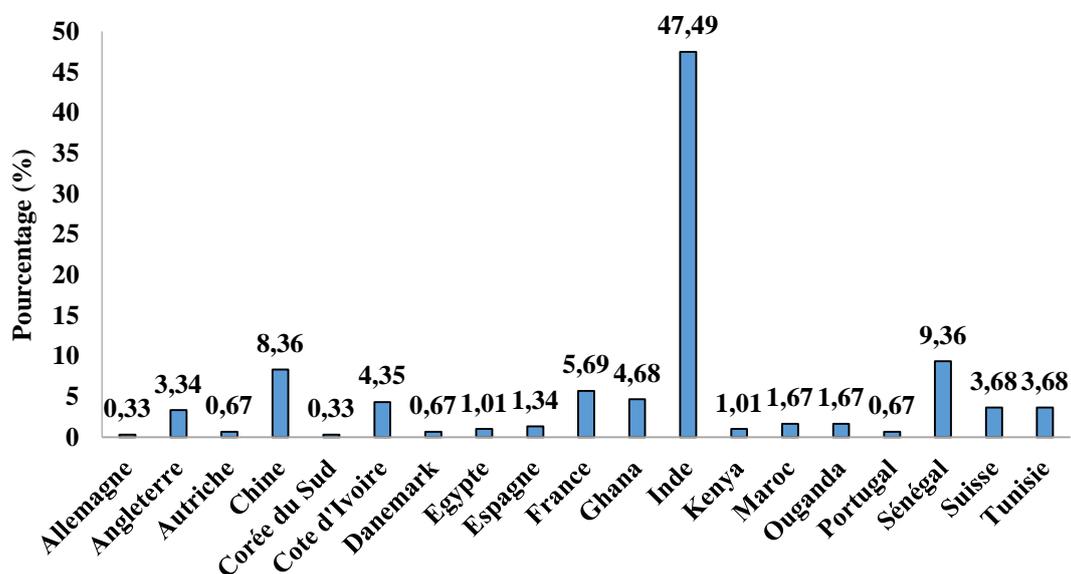


Figure 6: Répartition des dossiers réceptionnés selon les pays demandeurs
Plus de la moitié des dossiers réceptionnés en 2016 provenaient de l'Inde (47,49%).

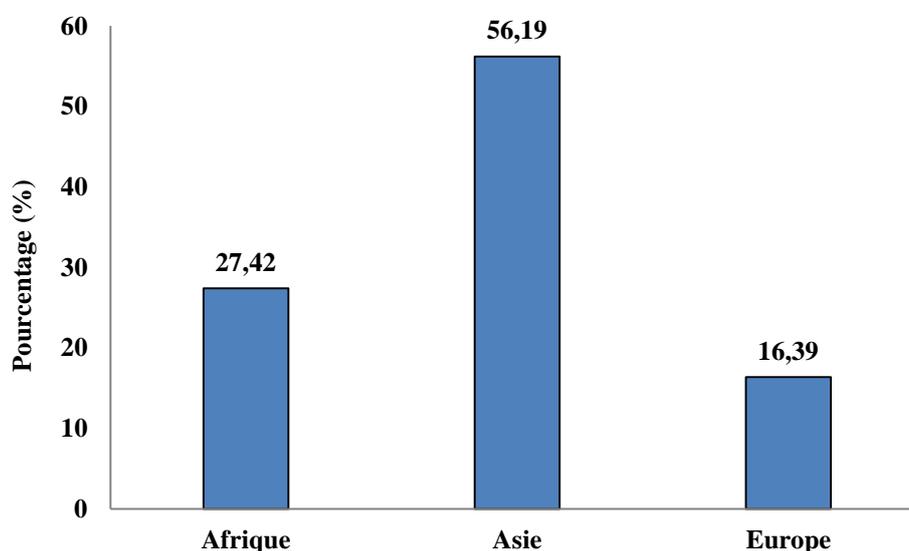


Figure 7: Répartition des dossiers réceptionnés selon le continent demandeur

L'Asie était le continent le plus représentatif avec 56,19% de dossiers réceptionnés.

5.2.3. Classification des dossiers en fonction des pays et continents fabricants

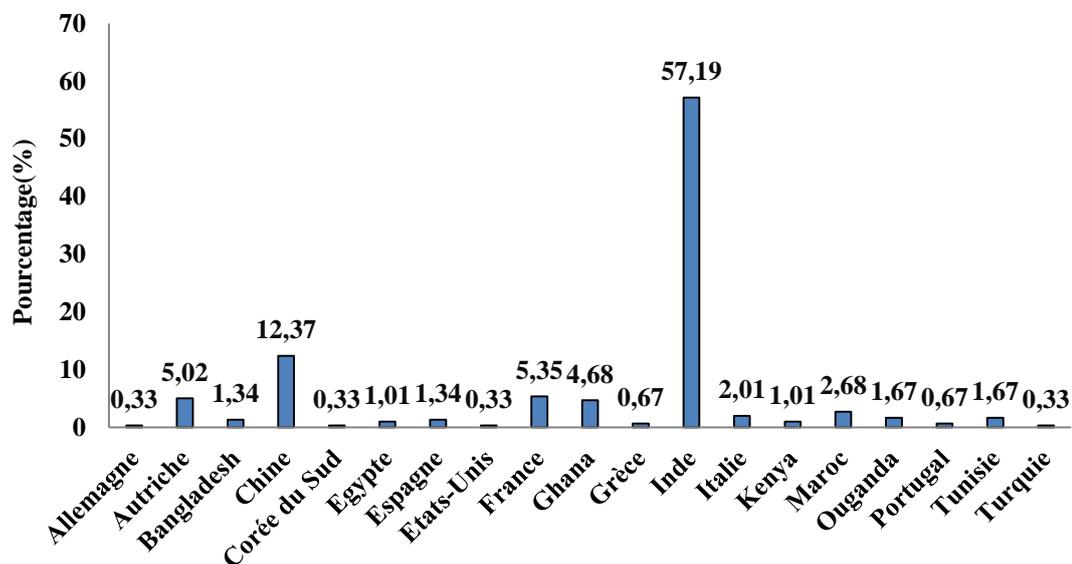


Figure 8: Répartition des dossiers enregistrés selon les pays fabricants

L'Inde et la Chine étaient les pays fabricants les plus représentés avec des taux respectifs de 57,19% et 12,37%, lors de l'enregistrement des dossiers.

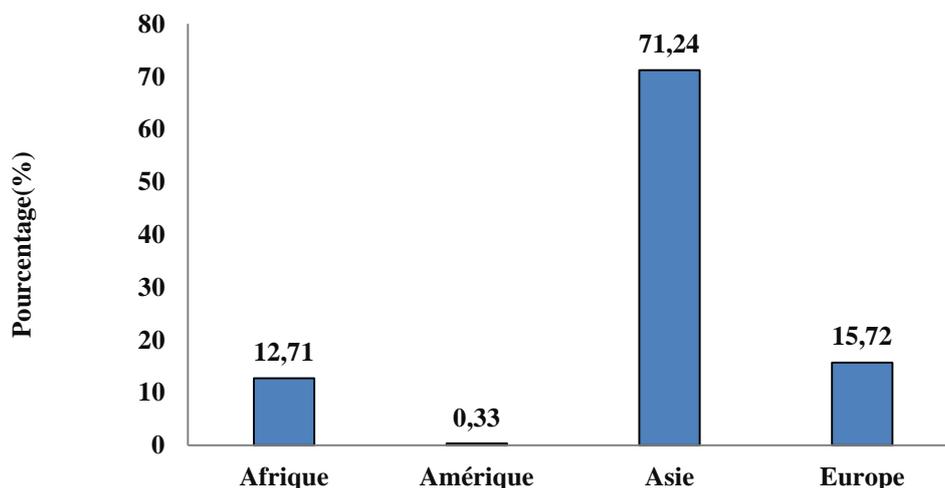


Figure 9: Répartition des dossiers enregistrés selon le continent fabricant

L'Asie, l'Europe et l'Afrique étaient représentatives avec respectivement 71,24%, 15,72% et 12,71%.

5.2.4. Classification des dossiers en fonction de la forme galénique des échantillons

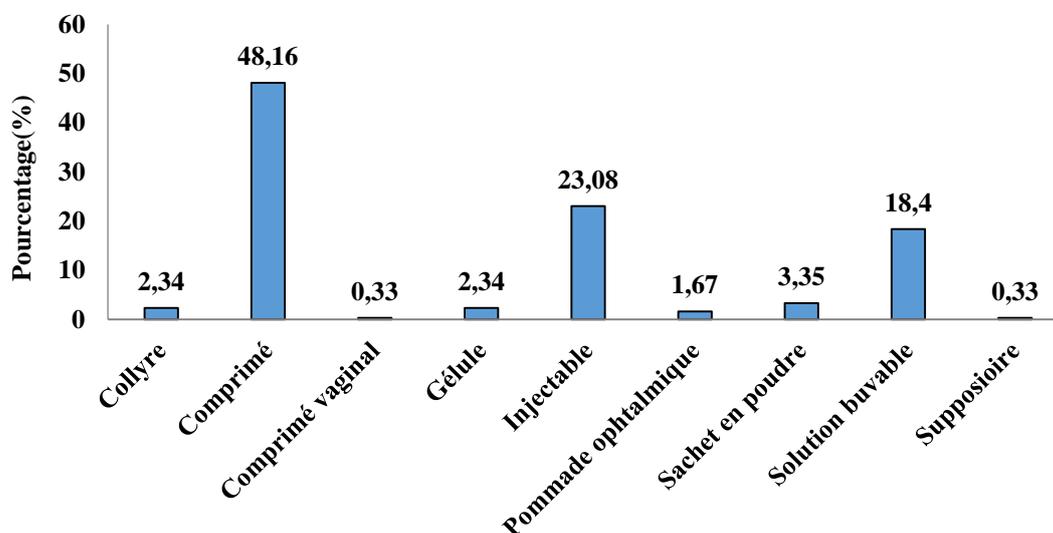


Figure 10: Répartition des dossiers réceptionnés avec leurs échantillons selon la forme galénique

Les comprimés, injectables et solutions buvables étaient les formes galéniques les plus représentatives avec respectivement 48,16%, 23,08% et 18,40%.

Remarque : Les poudres pour suspensions buvables, les suspensions buvables et les sirops ont été regroupés sous la dénomination solution buvable.

5.2.5. Répartition des dossiers en fonction de la classe pharmacothérapeutiques et la catégorie de médicaments

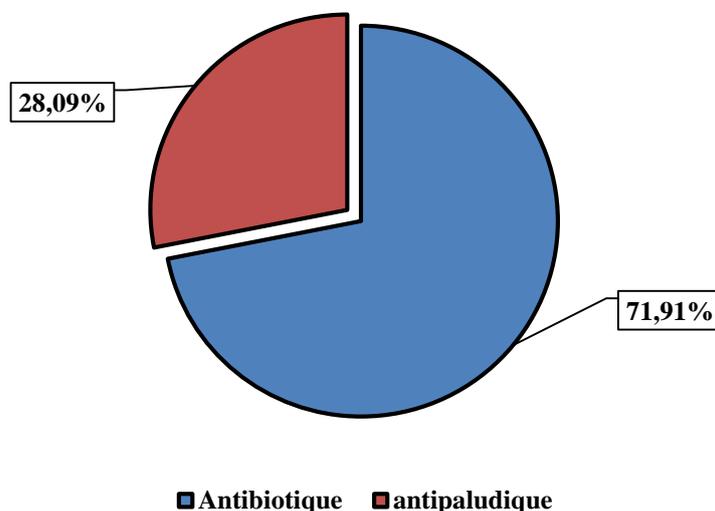


Figure 11: Répartition des dossiers en fonction de la classe pharmacothérapeutique

Plus de la moitié des dossiers reçus en 2016 étaient des antibiotiques, soient 71,91%.

Tableau I: Répartition des demandes selon les catégories de médicaments

Catégories de médicament	Effectifs	Pourcentage (%)
Génériques DCI	56	18,73
Génériques de marque	222	74,25
Princeps	21	7,02
Total	299	100

Les génériques de marque étaient la catégorie de médicaments les plus représentés, soit un taux de 74,25%.

5.3. Contrôle qualité

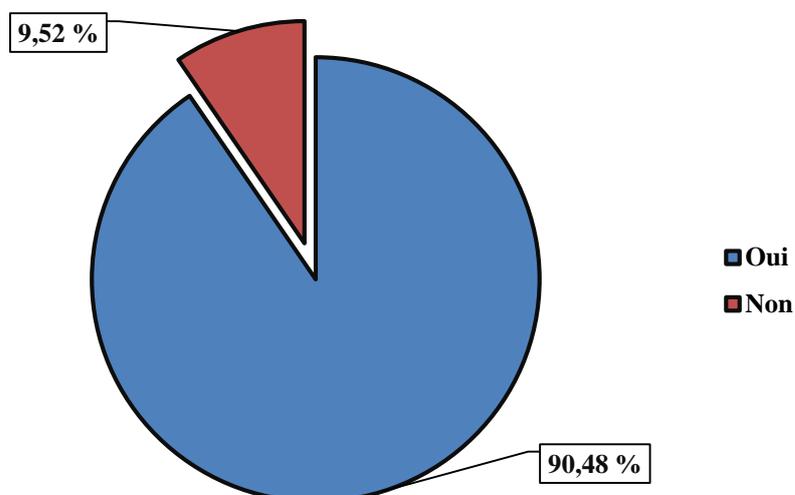


Figure 12: Répartition des génériques DCI selon leur envoi ou non en expertise au LNS

Parmi les 56 dossiers de types génériques DCI, 42 dossiers étaient des demandes d'AMM en 1^{ère} intention. Sur les 42 dossiers, 90,48% (38) ont été envoyés au LNS pour le contrôle de qualité.

Tableau II: Répartition des dossiers selon la durée d'envoi DPM-LNS

Dates d'envoi des dossiers DPM-LNS	Effectifs	Durée (Jrs)
[04/08/2016 au 22/08/2016]	7	19
[11/01/2017 au 18/01/2017]	10	8
[24/01/2017 au 31/01/2017]	1	8
[26/01/2017 au 30/01/2017]	5	5
[07/02/2017 au 13/02/2017]	5	7
[30/05/2017 au 27/07/2017]	2	59
Total	30	106

Durant la période du 30/05/2017 au 27/07/2017, la date d'envoi des dossiers avec leurs échantillons de la DPM à la réception au LNS, a été de 59 jours pour deux (02) dossiers sur les 30 dossiers.

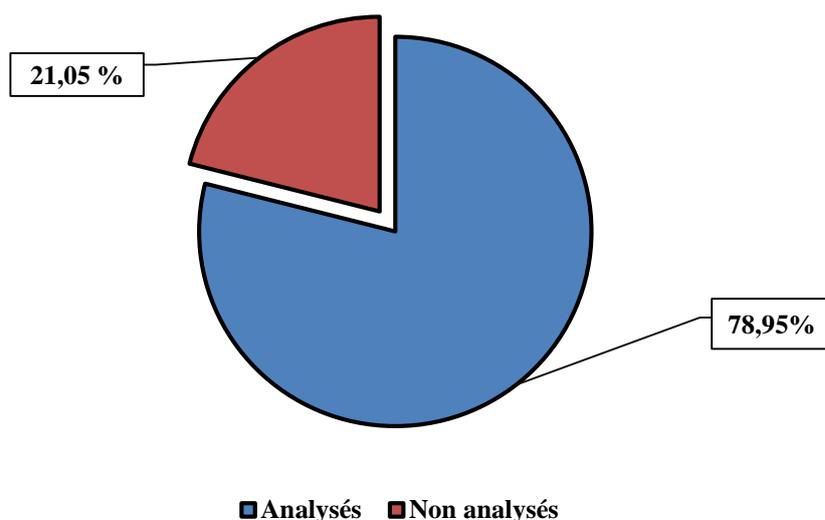


Figure 13: Répartition des dossiers selon que leurs échantillons aient été analysés ou non au LNS

Parmi les 38 dossiers avec leurs échantillons envoyés au LNS pour le contrôle de qualité, 78,95% des échantillons ont été analysés soient 30.

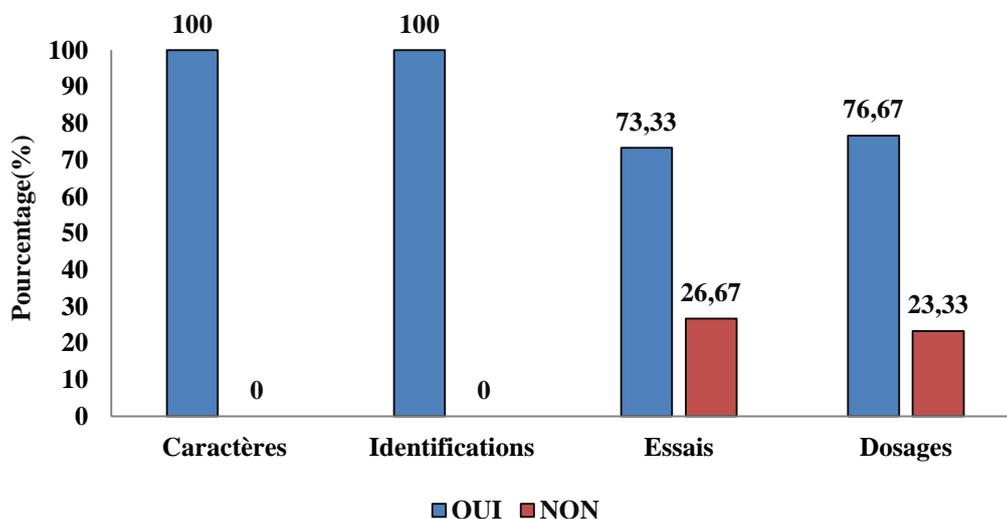


Figure 14: Nature des examens effectués sur les échantillons

Au LNS, les examens d'essais et de dosages n'ont pas été réalisés à **100%** sur les 30 échantillons analysés.

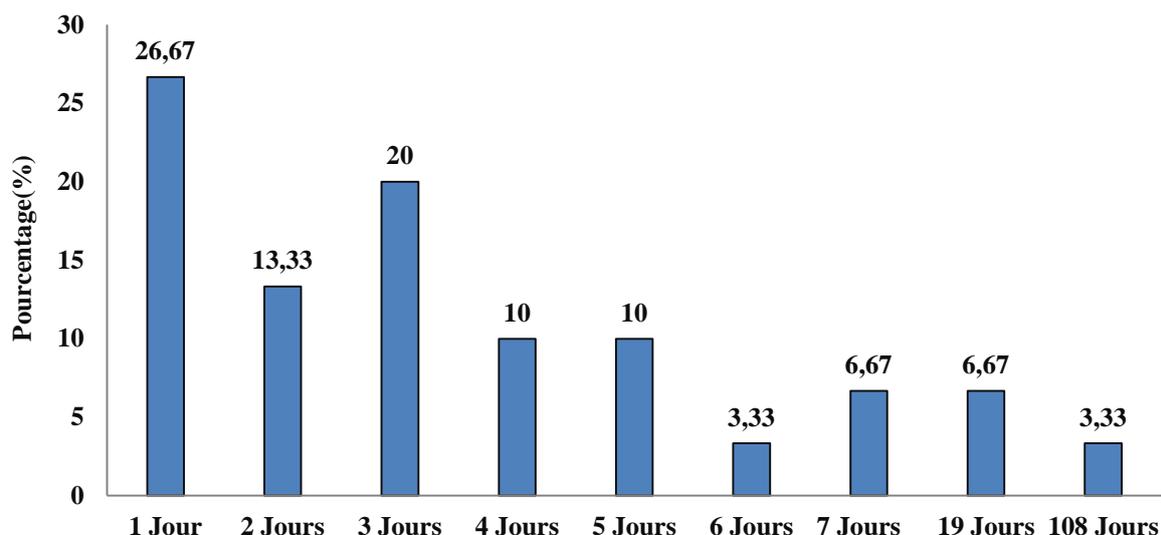


Figure 15: Répartition des échantillons selon la durée des analyses

Un échantillon, soit **3,33%**, a eu une durée d'analyse de **108 jours**.

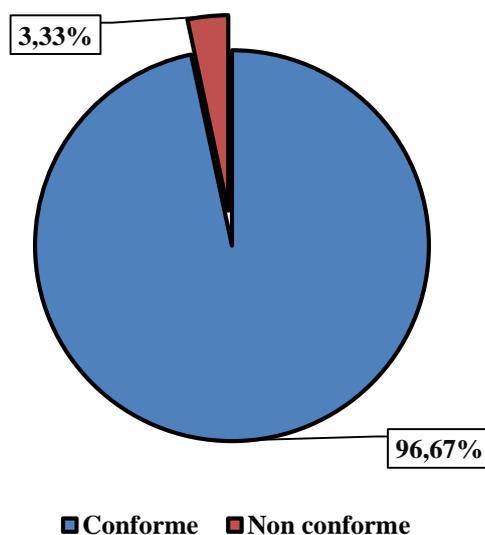


Figure 16: Répartition des résultats des analyses selon la conformité

Seulement un (01) échantillon a été déclaré non conforme au contrôle qualité, soit 3,33%.

5.4. Situation des dossiers examinés en 2016

5.4.1. Répartition des dossiers pour les sessions de la CNAMM 2016

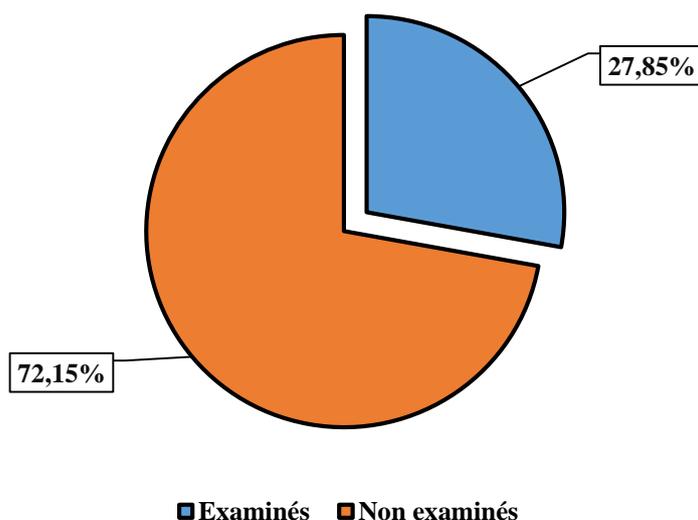


Figure 17: Répartition des dossiers en fonction de leurs examens en 2016

Sur un total de 219 dossiers concernant les demandes d'AMM en 1^{ère} intention, les extensions et les variations majeures, plus de la majorité (72,15%) n'a pas fait l'objet d'évaluation au cours des deux (2) sessions de la CNAMM en 2016.

Lors de la 1^{ère} session de la CNAMM de 2016 (Juin), 10,04% (n=22) dossiers de demandes ont été examinés alors qu'au cours de la 2^{ème} session (Octobre), 17,81% (n=39) ont été examinés.

Tableau III: Avis de la 1^{ère} session de la CNAMM 2016

Avis	Effectifs	Pourcentage (%)
Accepté	9	40,91
Accepté sous réserve	4	18,18
En instance	4	18,18
Rejeté	5	22,73
Total	22	100,00

Sur les 22 dossiers examinés, 40,91% ont été acceptés lors de la 1^{ère} session de Juin 2016 à la Commission Nationale d'Autorisation de Mise sur le Marché.

Tableau IV: Avis de la 2^{ème} session de la CNAMM 2016

Avis	Effectifs	Pourcentage (%)	Réexamen	Pourcentage (%)
Accepté	16	41,03	4	100
Accepté sous réserve	8	20,51	0	0
Rejeté	15	38,46	0	0
Total	39	100	4	100

Sur les 39 dossiers examinés, 41,03% ont été acceptés lors de la 2^{ème} session d'Octobre 2016 à la Commission Nationale de Mise sur le Marché. Et sur les 4 dossiers réexaminés, tous ont été acceptés.

5.4.2. Durée entre la tenue des sessions et la signature du Ministre de la Santé

Tableau V: Temps écoulé entre la tenue des sessions et la signature du Ministre de la santé

Dates des sessions	Dates de signatures du Ministre	Temps écoulé (jrs)
02/06/2016	01/11/2016	153
20/10/2016	13/03/2017	150
	Total	303

Les dossiers acceptés aux sessions de Juin et d'Octobre de 2016, ont eu une durée d'environ cinq (5) mois des commissions à la signature du Ministre de la santé.

5.4.3. Durée de la signature du Ministre de la Santé à la notification au laboratoire demandeur

Tableau VI: Temps écoulé entre la date Ministre-notification au laboratoire demandeur

Dates de signature du Ministre	Dates de notification au laboratoire demandeur	Durée (jrs)
01/11/2016	23/11/2016	23
13/03/2017	19/05/2017	68
Total		91

Durant la période du 13/03/2017 au 19/05/2017, les 20 dossiers acceptés lors de la 2^{ème} session de la CNAMM 2016, ont eu une durée d'environ (02) deux mois de la signature du Ministre à la date des lettres de notification de la DPM aux différents laboratoires demandeurs.

5.4.4. Durée du processus d'enregistrement

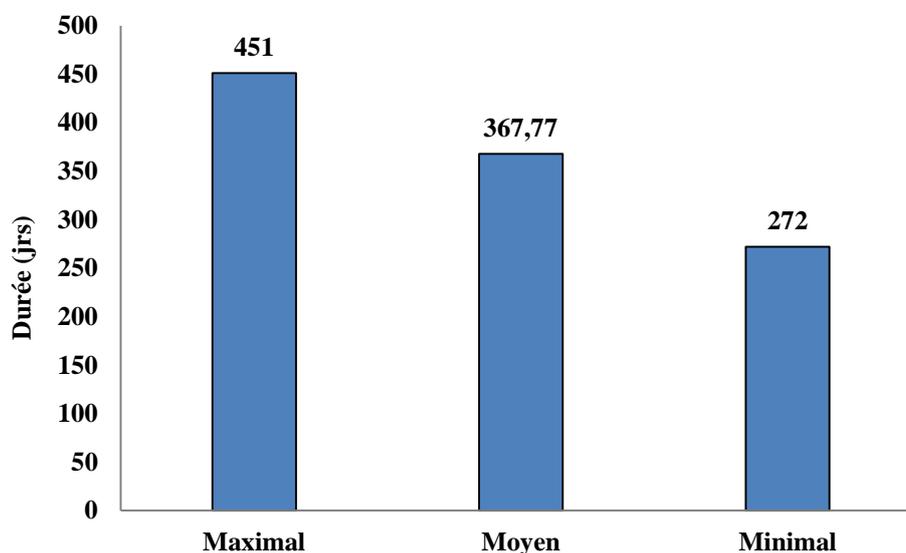


Figure 18: Durée du processus d'enregistrement des dossiers d'AMM

Le délai moyen d'enregistrement des demandes d'AMM, de la réception à la lettre de notification d'octroi de l'AMM de la DPM aux laboratoires demandeurs, est de 367,77 jours soit environ 12 mois et 7 jours.

5.4.5. Variations mineures

Tableau VII: Durée de traitement des dossiers de variations mineures

Durée du traitement des dossiers Mineurs (Jrs)	Effectifs	Pourcentage (%)
< 90	17	58,62
> 90	12	41,38
Total	29	100,00

Plus de la moitié, soient 17 dossiers ont eu une durée de traitement inférieur à 90 jours.

5.4.6. Réponses des laboratoires demandeurs à la suite des avis défavorables de la CNAMM

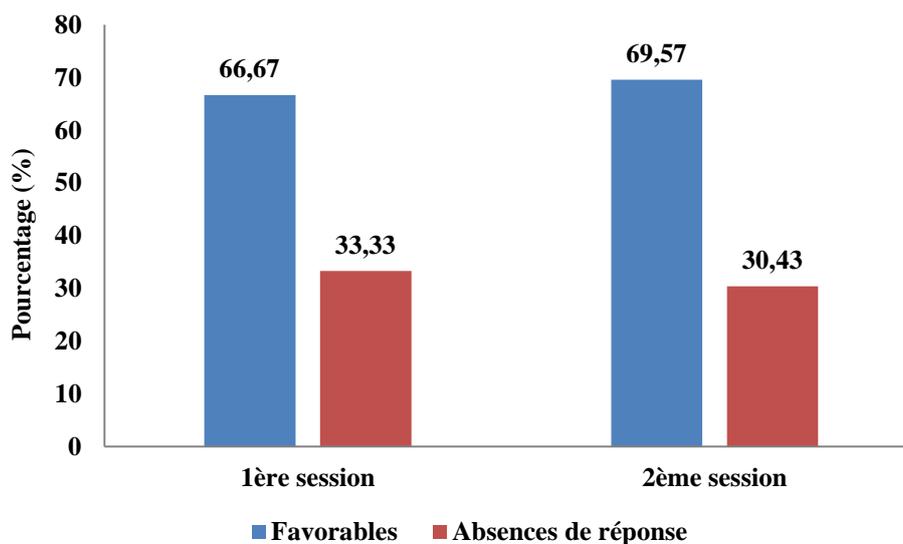


Figure 19: Répartition des réponses des laboratoires demandeurs suite aux lettres de notification de la DPM

Suite à la notification de la DPM, 66,67% et 69,57% des laboratoires demandeurs ont répondu respectivement en 1ère et 2ème session à la DPM.

5.5. Dossiers de 2016 examinés en 2017

5.5.1. Répartition des dossiers pour les sessions de la CNAMM 2017

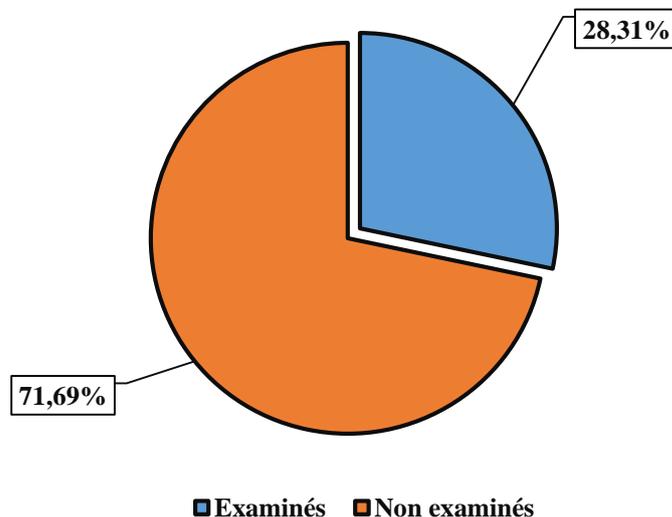


Figure 20: Répartition des demandes de 2016 en fonction de leurs examens aux commissions de 2017

Sur les 219 demandes de 2016 concernant, les nouvelles demandes et celles ayant eu un avis défavorable aux commissions de 2016, 28,31% (n=62) ont été nouvellement examinées pour les sessions de 2017.

Au cours de la 1^{ère} commission de 2017 (Juin), 15,98% (n=35) dossiers ont été nouvellement examinés contrairement à la 2^{ème} commission (Juin), où 12,33% (n=27) ont fait l'objet d'évaluation.

Tableau VIII: Avis de la 1ère session de la CNAMM 2017

Avis	Effectifs	Pourcentage (%)	Réexamen	Pourcentage (%)
Accepté	18	51,43	7	100
Accepté sous réserve	2	5,71	0	0
Rejeté	15	42,86	0	0
Total	35	100	7	100

Les dossiers d'antibiotiques et d'antipaludiques réceptionnés en 2016 ont été acceptés à 51,43% pour les 1ers examens et à 100% pour ceux qui ont concerné les réexamens.

Tableau IX: Avis de la 2^{ème} session de la CNAMM 2017

Avis	Effectifs	Pourcentage (%)	Réexamen	Pourcentage (%)
Accepté	16	59,26	12	92,31
Accepté sous réserve	2	7,41	1	7,69
Rejeté	9	33,33	0	0
Total	27	100	13	100

Lors de la 2^{ème} commission de 2017, 59,26% et 92,31% des dossiers ont été respectivement acceptés pour l'examen de nouveaux dossiers et pour ceux ayant déjà fait l'objet d'une évaluation.

**COMMENTAIRES
ET DISCUSSION**

6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

6.1. Limites de l'étude

Nous avons réalisé une étude transversale descriptive à visée rétrospective allant du 01 Janvier 2016 au 31 Décembre 2016 au sein de la Direction de la Pharmacie et du Médicament et du Laboratoire National de la Santé afin d'étudier les dossiers de demandes d'AMM d'antibiotiques et d'antipaludiques réceptionnés en 2016 au Mali.

Au cours de notre étude, nous nous sommes intéressés à plusieurs aspects qui sont les suivants : l'étude administrative des dossiers, le contrôle de qualité, les commissions nationales d'AMM et la durée entre différentes étapes du processus d'enregistrement et celle de l'enregistrement des dossiers.

Mais nous avons rencontrés quelques limites au cours de notre étude :

- Les dossiers de demande d'AMM n'étaient pas classés ;
- Le non-respect des commissions d'AMM ;
- Le nombre restreint d'études menées en rapport avec ce thème.

Dans les paragraphes qui suivent, nos résultats obtenus feront l'objet de commentaires et de discussion à partir des données disponibles et recueillies à travers les différentes revues bibliographiques réalisées.

6.2. Étude administrative des dossiers

6.2.1. Types de demande

Au cours de notre étude, les dossiers de demande d'AMM en 1^{ère} intention étaient majoritaires avec 64,55%. Nous rapportons le même constat que celui de MOUNKORO K. [10] dans une thèse réalisée au Mali en 2013, qui a trouvé une majorité de demande d'AMM en 1^{ère} intention dans 82,06%. Ceci s'expliquerait par l'objectif général de la politique pharmaceutique national du Mali qui est de

garantir un accès équitables aux médicaments essentiels de qualité aux populations et promouvoir leurs usages rationnels.

Dans notre étude, les dossiers de variations mineures étaient majoritaires à 65,91%. MIEZOU Ehui D. E. [11] a fait le même constat, dans une thèse réalisée en Côte d'Ivoire sur une période de 5 ans, en rapportant 71,34% de variations mineures. Ce constat pourrait s'expliquer par le fait que les variations mineures sont des variations pouvant intervenir à tout moment car, n'ayant aucune répercussion sur l'activité du médicament. De plus, elles ne font pas l'objet d'examen en commission au Mali.

6.2.2. Pays et continents demandeurs et fabricants

Plus de la moitié des dossiers réceptionnés en 2016 provenait de l'Inde dans 47,49% des cas suivi du Sénégal avec 9,36% et de la Chine avec 8,36%. Ce résultat est différent de celui trouvé par MOUNKORO K.[10] dans une thèse réalisée sur l'évaluation du processus d'enregistrement des médicaments à usage humain en République du Mali en 2013 pour qui l'Inde représente 46,44%, la France 13,46% et le Sénégal en 5ème rang avec 3,83%. Ils diffèrent aussi de ceux trouvés par KOUAM KAMDÈM [12] en 2014 au Mali qui a trouvé que les médicaments essentiels génériques en DCI provenaient pour la plupart de la Chine (61,09%) suivi de l'Inde (20,30%) et de la France (8,17%) ; et de celui en 2008 au Mali, de BAKABÈ R. M.[13] avec la France (42%) suivi de l'Inde (17,8%) et plus loin le Sénégal avec (0,8%) .

L'Asie était le continent demandeur le plus représentatif avec 56,19%. Ce taux est dû à la présence de l'Inde et la Chine dans les 3 pays les plus élevés comme pays demandeurs d'AMM.

6.2.3. Pays et continent fabricant

L'Inde et la Chine étaient les pays fabricants les plus élevés de notre étude avec respectivement 57,19% et 12,37%. MOUNKORO K. [10] en 2013 a trouvé 51,71% pour l'Inde et 6,46% pour la Chine en 3ème position. Cette différence pourrait s'expliquer par la taille de notre échantillon et l'inclusion des dossiers de renouvellement dans notre étude.

L'Asie était le continent fabricant majoritaire avec 71,24%, suivi par l'Europe et l'Afrique avec 15,72% et 12,71%. Ces résultats sont semblables à ceux d'une étude menée dans un article original sur le contrôle de qualité des médicaments antipaludiques au mali qui rapportait 56,8% pour l'Asie suivi de l'Europe et de l'Afrique [16]. Cela pourrait s'expliquer par la place qu'occupe le continent Asiatique dans la production des médicaments génériques.

6.2.4. Forme galénique et catégories de médicaments

Dans notre étude, parmi les formes galéniques, les comprimés, les injectables et les solutions buvables étaient représentés avec des taux de 48,16%, 23,08% et 18,40%. BAKABE R.M. [13] en 2008 a obtenu dans son étude des taux respectifs de 43,8%, 20,0% et 14,2% pour les formes comprimés, injectables et suspension buvable + sirop. Ces résultats sont la preuve que les formes comprimées, injectables et suspensions buvables + sirop sont les formes galéniques les plus adaptées et les plus utilisées par les agents de santé et la population d'un pays.

Au cours de notre étude, les génériques de marque étaient les plus élevés avec un taux de 74,25%. BAKARE R.M. [13] dans son étude a trouvé un taux de disponibilité de 79,3% des spécialités sur le marché de Bamako. Ces résultats sont la preuve que beaucoup de progrès ont été réalisés au cours de la mise en œuvre de la PPN, notamment en matière de promotion de génériques. Mais aussi celle d'un avantage coût pour la population et la possibilité de substitution.

6.3. Contrôle de qualité

6.3.1. Génériques DCI

Parmi les 42 dossiers de types génériques DCI, 38 dossiers soient 90,48% ont été envoyés au LNS pour le contrôle de qualité. Une étude menée par l'OMS dans dix-huit (18) pays Africains, publiée dans une lettre d'information Pharmaceutique de l'OMS, révèle que le nombre moyen de lots de médicament contrôlés par le LNCQ, là où il existe, pour le compte de l'ANRP, varie de 2 à 455[14]. Cette différence s'expliquerait par la taille de notre échantillon qui n'a pris en compte que deux (2) classes pharmaco thérapeutiques.

Durant la période d'envoi des dossiers avec leurs échantillons de la DPM au LNS, 2 dossiers sur les 30 ont eu une durée de 59 jours. Cela pourrait s'expliquer par le simple fait que la date d'envoi de ces dossiers au LNS correspondait à la période de la levée du mot de grève entamé par le secteur de la santé Malienne, causant du retard dans le traitement des dossiers.

Parmi les 38 dossiers avec leurs échantillons envoyés au LNS pour le contrôle de qualité, 30 ont été analysés soient 78,95%. 8 dossiers n'ont pas pu être analysés pour quantités insuffisantes : 05 quantités ont été envoyées sans leurs standards. Selon l'arrêté interministériel n°05-2203/MS-MEP-SG du 20 septembre 2005, le dossier de demande d'AMM pour les médicaments génériques DCI est constitué de 10 échantillons modèles vente pour les conditionnements publics et d'une quantité suffisante de matières premières actives pour analyse du même lot que celles ayant servi à la fabrication de l'échantillon [8].

Au cours des différentes analyses au LNS, les examens d'essais et de dosages n'ont pas été réalisés à 100% sur les 30 échantillons. Plusieurs raisons pourraient expliquer ce résultat : les ruptures de réactifs, les méthodes in house non validées par certains laboratoires fabricants, pour finir l'absence de substances de référence.

Sur les 30 échantillons analysés, 1 échantillon a eu une durée d'analyse de 108 jours. Cette durée pourrait se traduire par un manque de vérification du plan de travail avant toute analyse mais aussi à celle de la période de grève ayant pour conséquence un oubli d'analyse de l'échantillon.

Un (1) échantillon de quinine injectable a été déclaré non conforme au contrôle de qualité sur les 30 échantillons analysés. Ce résultat est inférieur à l'étude menée à Bamako en 2004 par MBADINGA MBADINGA C. G. [15], qui a noté 12 cas de non-conformité sur un total de 48 échantillons de quinine injectable prélevés dans le district de Bamako et suivant la chaîne de distribution, plus précisément dans le secteur privé. Ces résultats traduisent un respect des règles de Bonnes Pratiques de Fabrication par les laboratoires fabricants mais surtout une interpellation des autorités de santé sur le non-respect des règles de stockage par le secteur privé.

6.4. Situation des dossiers examinés en 2016

6.4.1. Répartition des dossiers pour les sessions de la CNAMM 2016

Sur les 219 dossiers constitués des demandes d'AMM en 1^{ère} intention, des extensions et des variations majeures, plus de la majorité (72,15%) n'a pas fait l'objet d'évaluation au cours des deux sessions de la CNAMM de 2016. Ce taux est supérieur à celui de MOUNKORO K. qui enregistre un taux de 61% de dossiers non examinés en 2013 [10]. Comme en 2013, deux sessions ont été tenues en 2016 au lieu de quatre, ayant pour principales conséquences un retard dans le traitement des dossiers. D'où ces faibles taux de 10,04% et de 17,81%, observés respectivement à la 1^{ème} session de Juin et à la 2^{ème} session d'Octobre 2016.

Sur les 22 dossiers analysés en 1^{ère} session, 40,91% ont été acceptés à la commission. Plus de la majorité n'a pas été accepté pour motifs de : réserve, instance et rejet.

Une légère hausse a été observée lors de la 2^{ème} session d'Octobre 2016 avec un taux de 41,03% (n=16) au profil de nouveaux dossiers acceptés et de 4 dossiers réexaminés ayant eu un avis favorable. Cette augmentation pourrait s'expliquer par une révision des dossiers ayant eu un avis défavorable en 1^{ère} session et au traitement de nouveaux dossiers.

6.4.2. Temps écoulé entre la tenue des sessions et la signature du Ministre de la Santé

Le temps mis des deux sessions de 2016 de la CNAMM à la signature du Ministre a été d'environ cinq (5) mois. Un travail manuel résultant d'une absence de logiciel d'une part ; de multiples vérifications au sein de la DPM (2 agents de la Division Assurance Qualité et 1 agent de la Division Réglementation sous la supervision du Directeur et du Directeur Adjoint) pour s'assurer de la conformité des fiches (comptes rendus, décisions et les lettres de rejet) ; et pour finir, l'avis du conseiller technique du Ministre de la Santé sont les raisons qui pourraient expliquer cette durée.

6.4.3. Durée de la signature du Ministre de la Santé à la notification aux différents laboratoires demandeurs d'AMM

Durant la période du 13/03/2017 au 19/05/2017, les 20 dossiers acceptés à la 2^{ème} session de la CNAMM, ont eu une durée d'environ deux (2) mois de la signature du Ministre à la date de notification de la DPM aux laboratoires demandeurs d'AMM. Cet état de fait pourrait s'expliquer une fois de plus par un travail manuel effectué par les agents de la DPM mais en précisant qu'une copie de la décision est remise aux laboratoires demandeurs d'AMM après signature du Ministre. Ce résultat peut aussi s'expliquer par les différents remaniements ministériels pouvant intervenir durant l'année obligeant la reprise des visas à inscrire sur les décisions.

6.4.4. Durée du processus d'enregistrement

Selon le recueil de textes communautaires portant sur la réglementation pharmaceutique dans les Etats membres de l'UEMOA [17], le délai de traitement d'une demande d'AMM est de 120 jours pour les nouvelles demandes d'AMM et les variations majeures. Au cours de notre étude, elle a été de 367,77 jours. MOUNKORO K. dans son étude de 2013, a trouvé une durée moyenne de 250,56 jours. Ces durées pourraient s'expliquer par le non-respect des sessions trimestrielles. Il est à noter que beaucoup d'efforts reste à faire au Mali en matière de traitement des dossiers de demande d'homologation, de mise à disposition des résultats d'analyses des échantillons et des fonds pour la tenue des sessions d'AMM.

6.4.5. Variations mineures

Sur un total de 29 dossiers de variations mineures, plus de la moitié de dossiers soient 58,62% ont eu une durée de traitement inférieur à 90 jours. Ce résultat est en accord avec la durée de traitement des dossiers de variations mineures qui est de 90 jours selon le recueil des textes communautaires [17].

6.4.6. Réponses des laboratoires demandeurs à la suite des avis défavorables de la CNAMM 2016

A la suite des avis défavorables au sortir des deux sessions de la CNAMM en 2016, la DPM a envoyé des lettres de notification aux différents laboratoires demandeurs d'AMM. Le taux de réponse de ces derniers a été majoritaire contrairement aux laboratoires n'ayant pas répondu: respectivement de 66,67% et de 69,57% pour la 1^{ère} et la 2^{ème} session de la CNAMM. Ce fort taux de réponse des laboratoires s'expliquerait par la possibilité du fabricant ou du demandeur de faire parvenir ses observations sur les motifs du rejet de son dossier dans un délai de trois (3) mois d'une part. Et d'autre part, de présenter un dossier complet accompagné du reçu de versement de nouveaux droits de paiement. [8].

6.5. Dossiers de 2016 examinés en 2017

Au cours de notre analyse, durant l'année 2016, peu de dossiers furent traité dû au nombre restreint de sessions tenues. Sur les 219 dossiers de 2016, 28,31% (n=62) de nouveaux dossiers ont été examinés pour les sessions de 2017.

6.5.1. Avis de la 1^{ère} session 2017

Les dossiers d'antibiotiques et d'antipaludiques réceptionnés en 2016 ont été acceptés avec un taux de 51,43% (n=18) concernant les nouveaux dossiers et un taux de 100% (n=7) pour des réexamens durant la 1^{ère} session de Juin 2017 de la CNAMM. Contrairement à la 1^{ère} session de la CNAMM de 2016, où il est nettement inférieur.

6.5.2. Avis de la 2^{ème} session 2017

Plus de la majorité des dossiers ont été acceptés avec des taux respectifs de 59,26% et 92,31% obtenus pour les nouveaux examens et les réexamens des dossiers de 2016 lors de la 2^{ème} session de la commission tenue en Juin 2017. Une augmentation de ce taux de dossiers acceptés vient à confirmer l'une des responsabilités de l'ARP qui est : « Etablir et mettre à jour une liste de médicaments autorisés et mis sur le marché national » [18].

CONCLUSION

7. CONCLUSION

La qualité, la sécurité et l'efficacité sont des normes auxquelles doivent satisfaire les produits médicaux. Tout Etat doit garantir l'accès de sa population à de meilleurs soins de santé. Cette garantie ne peut se faire que par la mise en place d'Autorités de Réglementation Pharmaceutique.

Notre étude avait pour objectif de décrire les étapes de l'enregistrement des dossiers de demandes des antibiotiques et antipaludiques réceptionnés en 2016.

Sur un total de 299 dossiers reçus en 2016, les antibiotiques étaient majoritaires avec 215 dossiers. Les demandes d'AMM de 1^{ère} intention étaient le type de dossiers représentatif de notre échantillon.

Tous les dossiers avec leurs échantillons, réceptionnés par le LNS ont été analysés malgré des durées d'analyse variables.

En 2016, plus de la moitié des dossiers ne sont pas passés aux deux (2) commissions d'AMM, d'où l'examen des dossiers restants lors des CNAMM 2017. Malgré tout, la majorité des dossiers de 2016 n'ont pu être évalués au cours de ces sessions.

L'étude a montré que la durée moyenne d'enregistrement des produits dont les dossiers ont été reçus en 2016 était de 12 mois.

RECOMMANDATIONS

8. RECOMMANDATIONS

A la Direction de la Pharmacie et du Médicament

- Rendre fonctionnel le site internet et l'alimenter régulièrement ;
- Mettre en place un mécanisme d'archivages des dossiers ;
- Mettre en place des comités d'experts pour l'évaluation des dossiers techniques ;
- Rendre disponible un logiciel pour l'enregistrement des médicaments ;
- Établir un cadre d'échange avec le LNS en ce qui concerne les activités de réglementation pharmaceutique.

Au Laboratoire National de la Santé

- Rendre disponible les résultats d'analyse avant les sessions de la CNAMM ;
- Mettre à jour le registre des analyses ;
- Établir un cadre d'échange avec la DPM en ce qui concerne les activités de réglementation pharmaceutique.

Au Ministère de la Santé

- Octroyer à la DPM son autonomie de gestion ;
- Réviser les dispositions de l'arrêté interministériel concernant les génériques DCI sur le nombre d'échantillons.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

9. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1. Organisation mondiale de la Santé (OMS)** « Pour une réglementation efficace des médicaments : que peut faire un pays ? » Genève 16-17 Mars 1999, 5-6p.
- 2. Organisation mondiale de la Santé (OMS).** L'utilisation des médicaments essentiels – Neuvième rapport du Comité OMS d'experts. 2000.
- 3. Publication de l'OMS** Une réglementation pharmaceutique efficace : assurer l'innocuité, l'efficacité et la qualité des médicaments, Perspectives politiques de l'OMS sur les médicaments, Novembre 2003.
- 4. Publication OMS/AFRO,** First African Medicines Regulatory Authorities Conference, Addis Ababa, Ethiopia, 31 October – 3 November 2005 – Rapport final, Bureau regional Afrique de l'OMS, 2009.
- 5. Organisation mondiale de la Santé (OMS).** Comment élaborer et mettre en œuvre une politique pharmaceutique nationale ? - Perspective politique de l'OMS sur les médicaments, No. 06 Janvier 2003.
- 6. Politique Pharmaceutique Nationale du Mali 02 août 2012 ;** 6p, 8p.
- 7. Joël Keravec, MSH/RPM Plus/GDF.** Assurance qualité des médicaments- Atelier sur la gestion des achats et de l'approvisionnement des médicaments pour les pays d'Afrique francophone-Accra, Ghana. 15-20 Janvier 2006.
- 8. Ministère de la santé du Mali.** Arrêté interministériel N° 05- 2203/MS-MEP-SG DU 20 SEP 2005 Déterminant les modalités de demandes des autorisations de mise sur le marché des médicaments à usage humain et vétérinaire.
- 9. UEMOA. Ouagadougou.** Les annexes au règlement relatif aux procédures d'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain dans les Etats

membres de l'UEMOA. Annexes au règlement N° 06 2010 CM UEMOA, octobre 2010. Ouagadougou : UEMOA, 2010 ; 20 ; 23p.

10. MOUNKORO Koniba « Evaluation du processus d'enregistrement des médicaments à usage humain en République du Mali en 2013 ». Thèse de Médecine, FMOS/FAPH de l'USTTB, 2015.

11. MIEZOU Ehui Donald Evrard « Analyse des renouvellements et variations d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments de 2008 à 2012 en Côte d'Ivoire ». Thèse de Pharmacie, Abidjan 2017.

12. KOUAM KAMDEM Ulrich Franck « Evaluation des importations des médicaments essentiels génériques en D.C.I en 2014 au Mali ». Thèse de Pharmacie, FMOS/FAPH de l'USTTB, Bamako 2016, N°51.

13. BAKABE Mahamadou Roumanatou « Evaluation de la disponibilité et de la commercialisation des médicaments après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès des établissements d'importation et de vente en gros des médicaments de Bamako ». Thèse de Pharmacie, FMOS/FAPH de l'USTTB, Bamako 2008, N°9, 82p.

14. Organisation mondiale de la Santé (OMS) «La réglementation pharmaceutique dans les pays francophones de la région Africaine » : Lettre d'information Pharmaceutique, Volume 3, Numéro 1, Avril 2005.

15. MBADINGA MBADINGA Carine Géraldine « Contrôle de qualité de l'amodiaquine et de la quinine ». Thèse de Pharmacie, Bamako 2005, N°17, 102p.

16. Contrôle de qualité des médicaments antipaludiques au Mali : Revue Malienne d'infectiologie et de Microbiologie 2015, Tome 6, 12p.

17. UEMOA : recueil de textes communautaires portant sur la réglementation pharmaceutique dans les Etats membres de l'UEMOA. 71p.

18. Organisation mondiale de la Santé (OMS) « Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine multi source (Génériques) », Manuel à l'usage des autorités de réglementation pharmaceutique, Genève, 2008. 12

19. ARAMA Patomo Dominique et Coll. MSHP/DPM « Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des produits à usage humain : Bases réglementaires et modalités pratiques de soumission des dossiers d'AMM au Mali », Communication orale 16^{ème} édition de la journée de l'ordre des pharmaciens du Mali, 15 Octobre 2016.

ANNEXES

10. ANNEXES

ANNEXE I : Laboratoires demandeurs

Laboratoires Demandeurs	Pays	Effectifs	Pourcentage (%)
AbacusParenteral Drugs	Ouganda	5	1,67
Abbott Laboratoires SA	France	7	2,34
Aculife HealthCare	Inde	2	0,64
Ajanta Pharma	Inde	4	1,34
Atlanta Biological	Inde	1	0,33
Aurobindo Pharma	Inde	2	0,67
BDA Pharma	Inde	1	0,33
Beid HealthCare	Inde	5	1,67
Bekra Pharma	Angleterre	4	1,34
Bial-Portela&CSA	Portugal	2	0,67
Bon Santé	Inde	1	0,33
Caplin Point Laboratoires	Inde	8	2,68
Chauvin Bausch&Lomb	France	1	0,33
Ciel Pharma	Inde	2	0,67
Cinfa	Espagne	2	0,67
Cipla	Inde	5	1,67
Dafra Pharma	Suisse	3	1,01
Dawa Limited	Kenya	3	1,01
Denk Pharma	Allemagne	1	0,33
Docman	Inde	1	0,33
DPA* Sarl	Tunisie	6	2,01
Entrance	Ghana	14	4,68

*PROCESSUS D'HOMOLOGATION DES MÉDICAMENTS AU MALI : CAS DES ANTIBIOTIQUES ET DES
ANTIPALUDIQUES EN 2016*

Eur Im Ex Pharma	France	1	0,33
Europharma Laboratoire	Angleterre	2	0,67
Expha	Suisse	7	2,34
Fourts Laboratoires	Inde	2	0,67
Frilab	Suisse	1	0,33
Galpha	Inde	2	0,67
Generic HeathCare	Inde	2	0,67
Gepach International	Inde	3	1,01
GSK* West&Central	Côte d'Ivoire	7	2,34
Global Pharma	Inde	5	1,67
Greenway-Pharma	Chine	10	3,35
Guilin Pharmaceuticals	Chine	2	0,67
Indolands Pharma	Inde	1	0,34
Innotech International	France	3	1,01
Jenburkt Pharmaceuticals	Inde	2	0,67
Kanvid	Inde	1	0,33
Kwality Pharmaceuticals	Inde	12	4,02
Laboratoire Bouchara-Recordati	France	2	0,67
Laboratoire Thea	France	1	0,33
Laxon Drugs	Inde	3	1,01
Macleods Pharmaceuticals	Inde	16	5,35
Medical Union Pharmaceuticals	Egypte	1	0,33
Medilab	Angleterre	4	1,34
Mepaco Medifood	Egypte	1	0,33
Mepro Pharmaceuticals	Inde	5	1,67
Micro Labs	Inde	3	1,01
Mihika Pharmaceuticals	Inde	1	0,33
Mission Pharma	Danemark	2	0,67

*PROCESSUS D'HOMOLOGATION DES MÉDICAMENTS AU MALI : CAS DES ANTIBIOTIQUES ET DES
ANTIPALUDIQUES EN 2016*

MSR Labs	France	2	0,67
Nirma Limited	Inde	1	0,33
Niya HealthCare	Inde	2	0,67
Nouvasant	Chine	13	4,35
Novartis Pharma	Côte d'Ivoire	5	1,67
NSN Biotech	Inde	2	0,67
Orchidia Pharmaceuticals	Egypte	1	0,33
Pfizer	Côte d'Ivoire	1	0,33
Pioneer Pharma	Inde	4	1,34
Rainbow Life Sciences	Inde	1	0,33
Rena Exports	Inde	16	5,35
Saham Pharma	Maroc	4	1,34
Salvat SA	Espagne	2	0,67
Sandoz West&Central Africa	Sénégal	19	6,36
Sandoz Gmbh	Autriche	2	0,67
Sanofi Aventis	Sénégal	9	3,01
Shin Poong Pharmaceuticals	Corée du Sud	1	0,33
Sixer	Inde	10	3,35
SK Age Export	Inde	1	0,33
Sonvo Lifesciences	Inde	4	1,34
Sothema	Maroc	1	0,33
Syncom Formulation	Inde	1	0,33
Teriak	Tunisie	5	1,67
Thrive Therapeutic	Inde	1	0,34
Troikaa Pharmaceuticals	Inde	6	2,01
Umedica Laboratoire	Inde	1	0,33
Zrenie Healthcare	Inde	2	0,67
TOTAL		299	100

*DPA : Développement Pharmaceutique Africain

*GSK : GlaxoSmithKline

ANNEXE II : Laboratoires fabricants

Laboratoires Fabricants	Pays	Effectifs	Pourcentage (%)
Abacus Parenteral Drugs	Ouganda	5	1,67
ACS Dobfar S.P.A.	Italie	1	0,33
Aculife HealthCare	Inde	2	0,67
Ajanta Pharma	Inde	4	1,34
Ancalima Lifesciences	Inde	2	0,67
Anhui Nhu Pharmaceuticals	Chine	1	0,33
Artesan Pharma	Allemagne	1	0,33
Auronext Pharma	Inde	2	0,67
Baroque Pharmaceuticals	Inde	4	1,34
Beral	France	1	0,33
Bial-Portela&CSA	Portugal	2	0,67
Bliss GVS Pharma	Inde	1	0,33
Caplain Point Laboratoires	Inde	8	2,68
Centurion HeathCare	Inde	1	0,33
Ciel Pharma	Inde	1	0,33
Cinfa	Espagne	2	0,67
Cipla	Inde	7	2,34
Ciron Drugs et Pharmaceutique	Inde	1	0,33
Dawa Limited	Kenya	3	1,01
Demo SA	Grèce	2	0,67
Deva Holding	Turquie	1	0,33
East African Overseas	Inde	9	3,01
Entrance	Ghana	14	4,68
Europharma Laboratoire	Chine	2	0,67

*PROCESSUS D'HOMOLOGATION DES MÉDICAMENTS AU MALI : CAS DES ANTIBIOTIQUES ET DES
ANTIPALUDIQUES EN 2016*

Farmasino Pharmaceuticals	Chine	1	0,33
Farmila-THEA Pharmaceutique	Italie	1	0,33
Fourts Laboratoires	Inde	2	0,67
Galpha	Inde	2	0,67
Generic HealthCare	Inde	2	0,67
Gepach International	Inde	3	1,01
Glaxo Wellcome Production	France	1	0,33
Global Pharma	Inde	5	1,67
Gracure Pharmaceuticals	Inde	2	0,67
Guilin Pharmaceuticals	Chine	2	0,67
Hamax Pharmaceuticals	Inde	1	0,33
HEC Pharma	Chine	7	2,34
Hiral	Inde	6	2,01
Huazhong Pharmaceuticals	Chine	3	1,01
Innothera Chouzy	France	3	1,01
IPCA	Inde	1	0,33
Jenburkt Pharmaceuticals	Inde	2	0,67
Jiangsu Pengyao Pharmaceuticals	Chine	1	0,33
Kunming Pharmaceuticals	Chine	2	0,67
Kwality Pharmaceuticals	Inde	13	4,35
Labiana Pharmaceuticals	Espagne	1	0,33
Laboratoire Bouchara-Recordati	France	2	0,67
Laboratoire Chauvin	France	1	0,33
Laxon Drugs	Inde	3	1,01
M/S Associated Biotech	Inde	13	4,35
Macleods Pharmaceuticals	Inde	16	5,35
Maxmed Lifesciences	Inde	2	0,67
Medical Union Pharmaceuticals	Égypte	1	0,33

*PROCESSUS D'HOMOLOGATION DES MÉDICAMENTS AU MALI : CAS DES ANTIBIOTIQUES ET DES
ANTIPALUDIQUES EN 2016*

Medicamen Biotech Limited	Inde	1	0,33
Medreich Ltd	Inde	5	1,67
Mepaco Medifood	Egypte	1	0,33
Mepro Pharmaceuticals	Inde	5	1,67
Micro Labs	Inde	3	1,01
Mihika Pharmaceuticals	Inde	1	0,33
MSR Lab	Inde	2	0,67
Neuland Laboratories Ltd	Inde	1	0,33
Nirma Limited	Inde	1	0,33
Niya HealthCare	Inde	2	0,67
North China Pharmaceuticals	Chine	5	1,67
Nouvasant Pharmahealth	Chine	13	4,35
Novartis	Bangladesh	4	1,34
Novartis Pharma	Italie	4	1,34
Novartis Pharmaceutical Corporat	Etats-Unis	1	0,33
Orchidia Pharmaceuticals	Egypte	1	0,33
Parenteral Drugs	Inde	1	0,33
Pil Pharmaceuticls	Inde	1	0,33
Rainbow Lifesciences	Inde	1	0,33
Reyoung Pharmaceuticals	Chine	3	1,01
S Kant HealthCare	Inde	1	0,33
Saham Pharma	Maroc	4	1,34
Sakar HealthCare	Inde	2	0,67
Salvat SA	Espagne	1	0,33
Sandoz Gmbh	Autriche	15	5,08
Sanofi Aventis	Maroc	3	1,01
Sanofi Aventis	France	4	1,34
Shamshree Lifesciences	Inde	2	0,67

*PROCESSUS D'HOMOLOGATION DES MÉDICAMENTS AU MALI : CAS DES ANTIBIOTIQUES ET DES
ANTIPALUDIQUES EN 2016*

Shin Poong Pharmaceuticals	Corée du Sud	1	0,33
Sixer	Inde	9	3,01
Sonvo Lifesciences	Inde	2	0,67
Sothema	Maroc	1	0,33
Swiss Parenterals	Inde	3	1,01
Syncom Formulation	Inde	1	0,33
T&T Pharmacare	Inde	4	1,34
Teriak	Tunisie	5	1,67
Thrive Therapeutic	Inde	1	0,33
Troikaa Pharmaceuticals	Inde	6	2,01
Umedica Laboratoire	Inde	1	0,33
Zhejiang Pharmaceuticals	Chine	1	0,33
TOTAL		299	100

ANNEXE III: Avis de dossier incomplet de demande d'AMM

MINISTÈRE DE LA SANTÉ
ET DE L'HYGIÈNE PUBLIQUE

REPUBLIQUE DU MALI
UN PEUPLE – UN BUT – UNE FOI

DIRECTION DE LA PHARMACIE
ET DU MÉDICAMENT

AVIS DE DOSSIER INCOMPLET DE DEMANDE D'AMM

Objet : Demande d'Autorisation de Mise sur le Marché

Le chef de section réglementation

Certifie avoir reçu le /..... /..... des dossiers de :

X Demande d'AMM, en première intention

Demande de renouvellement d'AMM

Demande de modification d'AMM

Demande d'extension de forme

Demande de cession d'AMM

Concernant le(s) produit(s) pharmaceutique (s) désigné(s) ci-après :

- 1. AMOXICILLINE 500mg gélules boîte de 1000**
- 2. CEFTRIAXONE 1g poudre pour solution injectable boîte de 1 flacon 1+ solvants**
- 3. AMPICILLINE 1g poudre pour solution injectable boîte de 50 flacons**

Présenté par:

Nom du Demandeur + adresse :

Nom du représentant local :tél :

Nom du Fabricant + adresse:

Votre demande n'a pu être enregistrée au motif de l'absence de(s) pièce(s) mentionnée(s) ci-dessous :

- *Certificat de Bonnes Pratiques de Fabrications (copie certifiée en français) ;*
- *Certificat de libre vente (copie certifiée conforme à l'originale en français) ;*
- *Licence de fabrication (copie certifiée conforme à l'originale en français) ;*
- *Certificat de produit pharmaceutique (copie certifiée conforme à l'originale en français);*

Je vous demande donc de me le(s) renvoyer dans un délai **de trois (03) mois** à compter de la date de signature du présent avis.

Passé ce délai, votre demande est réputée rejetée.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de ma profonde considération.

Fait à Bamako le ... /..... /.....
Le chef de Division Réglementation

ANNEXE IV: Certificat de dossier administratif complet de demande d'AMM

**MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DE
L'HYGIÈNE PUBLIQUE**

**REPUBLIQUE DU MALI
UN PEUPLE – UN BUT – UNE FOI**

SECRETARIAT GÉNÉRAL

**DIRECTION DE LA PHARMACIE
ET DU MÉDICAMENT**

CERTIFICAT DE DOSSIER ADMINISTRATIF COMPLET DE DEMANDE D'AMM

Objet : Demande d'Autorisation de Mise sur le Marché.

Nom du Demandeur + adresse:

Nom du Fabricant + adresse:

Le chef de section réglementation

Certifie avoir reçu le .../.../..... des dossiers de :

X Demande d'AMM, en première intention

Demande de renouvellement d'AMM

Demande de modification d'AMM

Demande d'extension de forme

Demande de cession d'AMM

Concernant le(s) produit(s) pharmaceutique (s) désigné(s) ci-après :

- 1. AMOXICILLINE 500mg gélules boîte de 1000**
- 2. CEFTRIAXONE 1g poudre pour solution injectable boîte de 1 flacon 1+ solvants**
- 3. AMPICILLINE 1g poudre pour solution injectable boîte de 50 flacons**

Et conformément à l'Arrêté interministériel No 05-2203/MS-MEP-SG du 20 septembre 2005 déterminant les modalités de demande des AMM des médicaments à usage humain et vétérinaire notamment de son *Article 2*.

J'ai l'honneur de vous notifier que vos dossiers comportent bien toutes les pièces nécessaires à leur instruction et peuvent donc être considérés comme complets à ce jour.

Vous serez informé dans un délai de 15 jours de la décision qui sera prise

Cependant, le présent certificat ne préjuge en rien de l'attribution de l'AMM sollicitée.

Fait à Bamako le .../.../.....
P/Le chef de section réglementation/PO

ANNEXE V : Accusé de réception de dossier de demande d'AMM

MINISTRE DE LA SANTE
ET DE L'HYGIENE PUBLIQUE

REPUBLIQUE DU MALI
UN PEUPLE – UN BUT – UNE FOI

DIRECTION DE LA PHARMACIE
ET DU MEDICAMENT

ACCUSE DE RECEPTION DE DOSSIER DE DEMANDE D'AMM

Objet : Demande d'Autorisation de Mise sur le Marché

Le chef de section réglementation

Certifie avoir reçu le 09/05/2017 des dossiers de :

Demande d'AMM, en première intention

Demande de renouvellement d'AMM

Demande de modification d'AMM

Demande d'extension de forme

Demande de cession d'AMM

Concernant le(s) produit(s) pharmaceutique (s) désigné(s) ci-après :

- **AMOXICILLINE 250 mg/5ml, suspension orale flacon de 60 ml.**

Présenté par:

Nom du Demandeur + adresse:

Nom du représentant local : Tel:

Nom du Fabricant + adresse:.....

Liste des pièces fournies :

- *Demande ;*
- *Attestation de PGHT ;*
- *L'autorisation d'ouverture de l'établissement ;*
- *Certificat de conformité de Bonnes Pratiques de Fabrication*
- *Dossier technique: 01 exemplaire + 1 CD (en 5 modules)*
- *Résumé des Caractéristiques du Produit: (20 copies) ;*
- *Echantillon modèle vent : Trente (30) boîtes.*

NB : La délivrance de l'accusé de réception :

- ne signifie pas que le dossier de demande d'AMM présenté est conforme à toutes les dispositions exigées par l'Arrêté Interministériel N°05- 2203/MSP-MEP-SG du 20/09/05 régissant les dispositions relatives aux Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) ;

- ne préjuge en rien de l'octroi de l'AMM.

La date d'achèvement des travaux d'instruction devra être postérieure à la date d'accusé de réception du dossier de demande d'AMM.

Fait à Bamako le .../.../.....

P/ Le chef de section réglementation/PO

**PROCESSUS D'HOMOLOGATION DES MÉDICAMENTS AU MALI : CAS DES ANTIBIOTIQUES ET DES
ANTIPALUDIQUES EN 2016**

	ENREGISTREMENT	Code : Date : Révision ... Diffusion non contrôlée
--	-----------------------	---

DEMANDE D'ANALYSE DES MEDICAMENTS : FORMES SOLIDES

Nature de l'échantillon : Sulfadoxine/Pyrimethamine+Amodiaquine (250mg/12,5mg) + (76,5mg)-Boîte/50 Plaquettes/04 Com Comprimés	
Origine:	N° de référence :SCQM/LNS 2016
N° de Lot : FLD-01	Date de réception :
Date de fabrication :	Date du début d'analyse :
Date de péremption :	Date de fin d'analyse :
Quantité reçue :boîtes	N° d'Analyse : 16-000X
Au compte de : DPM	Prélèvement effectué par: DPM
Provenance : DPM-BE N°/MSHP-SG/DPM-du-.....-.....	

Adresse et visa du Client:
BP E 5202 Tel : 20 22 65 70 E-mail : dpm@dirpharma.org

Visa du Directeur Général

Résultat

Tests	Méthode/ Monographie	Spécifications	Résultats
<ul style="list-style-type: none"> Caractères Aspect couleur.....
<ul style="list-style-type: none"> Identification HPLC..... Spectre UV..... Test coloré..... 	Temps de rétention de la référence et de l'échantillon sont identiques	TR référence = TRE.....
<ul style="list-style-type: none"> Essais Poids moyen..... CV..... Désagrégation..... 		
<ul style="list-style-type: none"> Dosage mg/cp ou gel ou fl % 			

	Date :	Date :
	Visa du Technicien :	Visa du chef de Service :

ANNEXE VII : Certificat d'analyse du LNS
MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET
DE L'HYGIÈNE PUBLIQUE

République du Mali
Un Peuple - Un But - Une Foi

LABORATOIRE NATIONAL
DE LA SANTÉ



BP : E 4559
Tél.: (+223) 20 22 47 70
Fax: (+223) 20 23 22 81
Email: lns@cefib.com

CERTIFICAT D'ANALYSE N° _____ /MSHP / LNS

Nature de l'échantillon : Sulfadoxine/Pyriméthamine+Amodiaquine (250mg/12,5mg) + (76,5mg)-Boîte/50

Plaquettes/04 Comprimés

Origine :	N° de référence : xxx-xxx/SCQM/LNS 2016
Numéro de lot :	Date de réception :
Date de fabrication :	Date du début d'analyse :
Date de péremption :	Date de fin d'analyse :
Quantité reçue : Boîtes	N° d'analyse : 16- xxxx
Au compte de : DPM	Prélèvement effectué par : DPM
Provenance : DPM-BE N°XXX/MSHP-SG/DPM-du/...../.....	

Résultats

Tests	Méthodes	Spécifications	Résultats
○ Caractères : Aspect – couleur	Inspection Visuelle	-	SP= Comprimés ronds jaunes sécables imprimés sur la face -AQ- AQ= Comprimés ronds blancs sécables imprimés sur les 2 faces -SP-
○ Identification : HPLC	USP 37 NF 32 2014 Vol. 3 et Vol. 2	RT _{std} sulfa = RT _{ech} sulfa 17- 559 RT _{std} pyrimet = RT _{ech} pyrimet 17- 559 RT _{std} AQ = RT _{ech} AQ 17- 559	Conforme Conforme Conforme
○ Essais : Friabilité Poids moyen CV Désagrégation	Ph. Eur. 2008 Ph. Eur. 2008 Ph. Eur. 2008 Ph. Eur. 2008	≤ 1,0% - SP : ≤ 5% ; AQ : ≤ 5% < 15'	SP : 0,6%; AQ : 0,0% SP : 359,24mg; AQ : 183,47mg SP : 0,72%; AQ : 0,79% SP : 01'08"; AQ : 00'27"
○ Dosage : /HPLC mg/comprimé sulfa % mg/comprimé pyrimeth % mg/comprimé Amodia %	USP 37 NF 32 2014 Vol. 3 USP 37 NF 32 2014 Vol. 2	225,0 – 245,0mg 90,0 – 110,0% 11,3 – 13,8mg 90,0% – 110,0% 68,9 – 84,2mg 90,0% – 110,0%	273,5mg 109,4% 11,7mg 93,6% 71,9mg 94,0%

Conclusion

Le lot d'échantillon est **CONFORME** aux spécifications requises

SCQM	
SDT	
SDAQ	
DGA	

Le Directeur Général

Toute copie du présent certificat d'analyse doit être entière

L.N.S. - Etablissement Public à caractère Scientifique et Technologique - Rue 569 x 618 Porte n° 442 Darsalam - Bamako - Mali.

ANNEXE VIII : FICHE SUPPORT

I-/ ETUDE ADMINISTRATIVE DES DOSSIERS

A. N° de fiche Date de collecte/...../.....

B. Date de réception de la demande
...../...../.....

C. Type de demande []

1=1^{er} demande AMM ; 2=Renouvellement ; 3=Cession ; 4=Modifications ;
5=Autres ;

D. Type de modifications []

1=Mineurs ; 2= Majeures

E. Le demandeur []

1=Laboratoire ; 2=Particulier ;

F. Nom du demandeur

G. Pays d'origine du demandeur

H. Nom du fabricant

I. Pays d'origine du fabricant

J. Nom du produit

K. Forme pharmaceutique []

1=Comprimé ; 2=Sirop ; 3=Collyre ; 4=Injection ; 5=Pommade ; 6=Autres ;

L. Présentation du produit

M. Classe thérapeutique []

1=Antibiotique ; 2=Antipaludique ;

II-/ ETUDE TECHNIQUE

A. Le dossier était-il complet ? []

1=Oui ; 2=Non ;

B. Si NON, quelles sont les raisons ?

.....
.....
.....
C. Si OUI, a-t' il été envoyé pour l'expertise technique ? []

1=Oui ; 2=Non ;

III-/ CONTROLE QUALITE

A. Date d'envoi du produit au LNS :.....

B. Date de réception du produit :/...../.....

C. Nombre d'échantillons :.....

D. Date de péremption []

1= <18Mois ; 2= ≥ 18Mois

E. Date du début d'analyse :/...../.....

F. Tests et méthodes pratiqués :

1. Caractère.....

2. Identification

3. Essais

4. Dosage

5. AUTRES

.....
G. Quel a été le résultat ? []

1=Conforme ; 2=Non Conforme ;

H. Date de fin d'analyse/...../.....

IV-/ CNAMM

A. La date retour du produit de l'expertise/...../.....

B. La date de la tenue de la CNAMM pour l'analyse des
dossiers :/...../.....

C. Le dossier a été analysé à quelle session de la CNAMM ? []

1=1^{ère} session ; 2=2^{ème} session ; 3=3^{ème} session ; 4^{ème} session ;

D. Quel a été le rapport de la CNAMM ? []

1=Accepter ; 2=Rejeter ; 3=En Instance ; 4=Autres ;

E. Après avis de la CNAMM, quelle a été la décision du Ministre de la Santé?[]

1=Accepter ; 2=Refuser ; 3=En attente ;

F. La date de signature du dossier par Ministre de la Sante :

...../...../.....

G. La date de la réponse de la DPM au labo demandeur
d'AMM :...../.....

H. Quelle a été la durée du processus d'enregistrement du produit ?

.....

ANNEXE IX : Fiche signalétique

Nom : KOUAMBA GWALENG

Prénom : Armanda

Nationalité : Gabonaise

Ville de soutenance : Bamako (MALI)

Email : agwaleng@gmail.com

Titre : Processus d'homologation des médicaments au Mali : cas des antibiotiques et des antipaludiques en 2016.

Année académique : 2017-2018

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Pharmacie de Bamako (MALI)

Secteur d'intérêt : Législation

Résumé :

Le but de cette étude était d'évaluer le processus d'homologation des antibiotiques et antipaludiques au Mali en 2016, plus précisément à la Direction de la Pharmacie et du Médicament et au Laboratoire National de la Santé.

Au total 299 dossiers ont été enregistrés pour demande d'AMM dont, 193 pour demande d'AMM en 1^{ère} intention (64,55%) et 215 étaient des antibiotiques (71,91%).

Sur un total de 56 génériques DCI, 38 dossiers avec leurs échantillons ont été transmis au LNS et 30 ont été analysés au LNS avec une durée de 108 jours pour un seul dossier (3,33%) et une seule non-conformité (3,33%).

Durant l'année 2016, deux sessions de la CNAMM ont eu lieu pour l'examen des dossiers de demande d'homologation. La majorité de ces dossiers (158/219) n'ont pu faire l'objet d'évaluation soit 72,15%.

Les 29 dossiers ayant eu un avis favorable au cours des deux sessions de la CNAMM 2016 ont eu un délai moyen d'enregistrement des dossiers, de la

réception à la lettre de notifications de la DPM aux différents laboratoires, de 367,77 jours soit environ 12 mois et 7 jours.

Au cours de l'année 2017, 53 dossiers ont eu un avis favorable au cours des deux sessions de la CNAMM, parmi lesquels 62/158 dossiers ont été nouvellement examinés et 20 dossiers réexaminés.

Mots clés : AMM, CNAMM, dossiers, enregistrement, homologation.

ANNEXE IX: Personal information sheet

Name: KOUAMBA GWALENG

First name: Armanda

Nationality: Gabonese

Town of defense: Bamako (Mali)

E-mail: agwaleng@gmail.com

Topic: Drug approval process in Mali: the case of antibiotics and antimalarials in 2016

Academic year: 2017-2018

Place of deposit: Library of FMOS/FAPH of the USTTB

Sector of interest: Legislation

Summary:

The aim of this study was to evaluate the approval process of antibiotics and antimalarials in Mali in 2016, focussing on the Pharmacy and Drug Directorate and the National Laboratory of Health.

A total of 299 applications were registered for AMM, applications, on which one 193 were for first intention (64, 55%) in AMM applications and 215 were antibiotics (71, 91%).

Out of 56 generic DCI, 38 records with their samples have been sent to the LNS and 30 have been analyzed at the LNS for 108 days on a single file (3, 33%) and a single no conformity (3, 33%) reported.

During the year 2016, two sessions of the CNAMM took place for the examination of registration application records. The majority of them (158/219) could not be evaluated i.e. 72, 15%.

The 29 records having a favourable opinion during the 2016 CNAMM's two sessions got a period means of registration records, from the reception to the notification letter of the DPM to different laboratories, about of 367, 77 days approximately 12 months and 7 days.

In 2017, 53 records received a favourable notifications during the two sessions of the CNAMM, of which 62/158 records were newly examined and 20 cases were re-examined.

Keywords: AMM, CNAMM, records, registration, homologation.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens, et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer dans l'intérêt de la Santé Publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels ;

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ;

Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Je le jure!