




MINISTÈRE DE LA SANTÉ
RÉPUBLIQUE DU BÉNIN




ABMed
AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT
ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ
RÉPUBLIQUE DU BÉNIN

LIGNES DIRECTRICES POUR L'ENREGISTREMENT DES PRODUITS BIOLOGIQUES A USAGE HUMAIN

 ABMed <small>AGENCE BÉNIÑOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</small>	Ligne directrice	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 2 sur 32
	HO-LD-0007 Lignes directrices relatives pour l'enregistrement des produits biologiques à usage	

Sigles et abréviations	4
Glossaire	5
1 Introduction	9
2 Objectif	9
3 Champ d'application	9
4 Exigences générales	9
5 Exigences spécifiques	10
5.1 Module 2 (Quality Overall Summary)	10
5.2 Module 3 : QUALITÉ	11
5.2.1 Table des matières du module 3	11
5.2.2 Contenu	11
• 3.2.S Substance biologique active	11
○ 3.2.S.1 Informations générales, matières premières et matériaux	11
○ 3.2.S.2 Fabrication	12
○ 3.2.S.3 Caractérisation	18
○ 3.2.S.4 Contrôle de la substance active	19
○ 3.2.S.5 Norme de référence	20
○ 3.2.S.6 Système de fermeture du récipient	20
○ 3.2.S.7 Stabilité	21
• 3.2.P Produit fini	22
○ 3.2.P.1 Description et composition du produit pharmaceutique	22
○ 3.2.P.2 Développement pharmaceutique	23
○ 3.2.P.3 Procédés de fabrication du produit pharmaceutique	24
○ 3.2.P.4 Contrôle des excipients	27
○ 3.2.P.5 Contrôle du produit biologique fini	27
○ 3.2.P.6 Normes et matériaux de référence	28
○ 3.2.P.7 Système de fermeture du récipient	29
○ 3.2.P.8 Stabilité du produit pharmaceutique	29
5.3 Module 4 : Etudes non cliniques	31
5.4 Module 5 : Etudes cliniques	31

 ABMed <small>AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</small>	Ligne directrice	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 3 sur 32
	HO-LD-0007 Lignes directrices relatives pour l'enregistrement des produits biologiques à usage	


6	Surveillance après la mise sur le marché des produits biologiques.....	32
---	--	----

Diffusion

Confidentielle ☐

Interne ☐

Publique ☒

 ABMed <small>AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</small>	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0007 Lignes directrices relatives pour l'enregistrement des produits biologiques à usage	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 4 sur 32

Sigles et abréviations


BPF	: Bonnes Pratiques de Fabrication
CMC	: Chimie, Méthodes et Contrôle
CTD	: Common Technical Document
EMA	: Agence Européenne des Médicaments
EPC	: Cellules en Fin de Production
FDA	: Food and Drug Administration
GCP	: Good Clinical Practice
ICH	: Conseil International d'Harmonisation des Exigences Techniques pour l'Enregistrement des Produits Pharmaceutiques à Usage Humain.
INN	: International Non Proprietary name
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PGR	: Plan de Gestion des Risques
QIS	: Quality Information Summary
QOS-PD	: Quality Overall Summary Product Dossier
UEMOA	: Union Economique et Monétaire Ouest Africaine

Diffusion

Confidentielle ☐

Interne ☐

Publique ☒

 ABMed <small>AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</small>	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0007 Lignes directrices relatives pour l'enregistrement des produits biologiques à usage	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 5 sur 32

Glossaire

Les définitions ci-dessous s'appliquent aux termes utilisés dans ce document. Elles peuvent avoir des significations différentes dans d'autres contextes.

Agents adventices : Tout micro-organisme, virus, prion, ou autre contaminant biologique indésirable pouvant être introduit accidentellement lors de la fabrication ou de l'obtention d'une matière d'origine biologique.

Anticorps anti-médicament : anticorps qui se lie à la substance médicamenteuse d'un produit biothérapeutique.

Anticorps anti-produit : anticorps qui se lie à la substance médicamenteuse, aux impuretés ou aux excipients d'un produit biothérapeutique.

Banque de cellules de travail (WCB) : la banque de cellules de travail est préparée à partir d'aliquotes d'une suspension homogène de cellules obtenues par culture de la banque de cellules primaires dans des conditions de culture définies.

Banque de cellules primaires ou mères (MCB) : aliquote d'un pool unique de cellules qui a généralement été préparé à partir du clone cellulaire sélectionné dans des conditions définies, distribué dans de multiples conteneurs et stocké dans des conditions définies.

Biomarqueur : mesure en laboratoire qui reflète l'activité d'un processus pathologique, est en corrélation (directe ou inversement) avec la progression de la maladie et peut également être un indicateur d'une réponse thérapeutique. Un biomarqueur génomique est un marqueur d'ADN et/ou d'ARN mesurable qui mesure l'expression, la fonction ou la régulation d'un gène.

Biothérapeutique : médicament biologique avec indication de traitement des maladies humaines.


Biothérapeutique dérivée de l'ADNr : biothérapeutique préparée par la technologie de l'ADN recombinant, c'est-à-dire tous les produits protéiques biologiquement actifs qui sont utilisés dans le traitement des maladies humaines et qui sont préparés par la technologie de l'ADNr.

Diffusion

Confidentielle ☐

Interne ☐

Publique ☒

 ABMed <small>AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</small>	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0007 Lignes directrices relatives pour l'enregistrement des produits biologiques à usage	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 6 sur 32

Bonnes pratiques cliniques (BPC) : norme internationale de qualité éthique et scientifique pour la conception, la réalisation, l'enregistrement et la communication d'essais impliquant la participation de sujets humains.

Bonnes pratiques de fabrication (BPF) : partie du processus d'assurance de la qualité pharmaceutique qui garantit que les produits sont fabriqués de façon constante et répondent aux normes de qualité correspondant à l'usage auquel ils sont destinés.

Bonnes pratiques de laboratoire (BPL) : système de qualité portant sur le processus organisationnel et les conditions dans lesquelles les études non cliniques sur la santé et la sécurité environnementale sont planifiées, réalisées, surveillées, enregistrées, archivées et déclarées.

Contrôle en cours de fabrication : contrôles effectués pendant la production afin de surveiller et, si nécessaire, d'ajuster le processus pour s'assurer que le produit intermédiaire ou le produit est conforme à ses spécifications. Le contrôle de l'environnement ou de l'équipement peut également être considéré comme faisant partie du contrôle en cours de fabrication.

Critères d'acceptation : limites numériques, fourchettes ou autres mesures appropriées pour l'acceptation des résultats des procédures analytiques que la substance médicamenteuse ou le produit médicamenteux ou les matériaux à d'autres étapes de leur fabrication doivent respecter.

Date de péremption : la date indiquée sur le contenant individuel (habituellement sur l'étiquette) d'un produit jusqu'à et y compris la date à laquelle la substance médicamenteuse et le produit médicamenteux sont censés demeurer conformes aux spécifications, s'ils sont entreposés tel que recommandé. La date de péremption est établie pour chaque lot en ajoutant la durée de conservation à la date de fabrication.


Durée de conservation : période pendant laquelle une substance médicamenteuse ou un produit médicamenteux, s'il est entreposé correctement, est censé rester conforme aux spécifications, tel que déterminé par des études de stabilité sur un certain nombre de lots du produit. La durée de conservation est utilisée pour établir la date de péremption de chaque lot.

Diffusion

Confidentielle ☐

Interne ☐

Publique ☒

 ABMed <small>AGENCE BÉNIÑOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</small>	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0007 Lignes directrices relatives pour l'enregistrement des produits biologiques à usage	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 7 sur 32

Immunogénicité : capacité d'une substance à déclencher une réponse ou une réaction immunitaire (p. ex. développement d'anticorps spécifiques, réponse des lymphocytes T ou réaction allergique ou anaphylactique).

Impureté : tout composant présent dans la substance médicamenteuse ou le produit médicamenteux qui n'est pas le produit désiré, une substance apparentée au produit ou un excipient, y compris les composants tampons. Une impureté peut être liée au procédé ou au produit.

Matière d'origine/matière première : toute substance d'une qualité définie utilisée dans la production d'un médicament biologique, à l'exclusion des matériaux d'emballage.

Pharmacocinétique (PK) : Etude et caractérisation de l'évolution temporelle de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'élimination du médicament. La pharmacocinétique est une analyse quantitative de la façon dont les systèmes vivants traitent les composés étrangers.

Pharmacodynamie (PD) : Etude des effets biochimiques et physiologiques des médicaments sur l'organisme et les mécanismes d'action des médicaments et la relation entre la concentration et l'effet du médicament. Un exemple dominant est celui des interactions médicament-récepteur. La pharmacodynamie est souvent résumée comme étant l'étude de ce que fait un médicament à l'organisme.

Pharmacogénomique : Etude des mécanismes génétiques des variations individuelles de la réponse aux médicaments.

Pharmacovigilance : Science et activités liées à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des événements indésirables des médicaments ou d'autres problèmes éventuels liés au médicament.

Placébo : Substance sans principe actif présenté comme médicament, mais dont la prise peut avoir un effet psychologique bénéfique sur le patient.


Plan de gestion des risques : une description détaillée des activités qui assurent en permanence la sécurité des patients et leur bénéfice d'un ingrédient médicinal. Un plan de gestion des risques comprend la pharmacovigilance et de nombreux autres éléments.

Diffusion

Confidentielle ☐

Interne ☐

Publique ☒

 ABMed <small>AGENCE BÉNIÑOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</small>	Ligne directrice	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 8 sur 32
	HO-LD-0007 Lignes directrices relatives pour l'enregistrement des produits biologiques à usage	

Primates non humains : primates utilisés comme modèles pour l'étude des effets des médicaments chez les humains avant les études cliniques.

Produit médicamenteux : type de produit pharmaceutique dans un système de fermeture de contenant défini qui contient une substance médicamenteuse, généralement en association avec des excipients.

Spécification : une liste d'essais, des références aux procédures analytiques et des critères d'acceptation appropriés qui sont des limites numériques, des plages ou d'autres critères pour les essais décrits. Les spécifications sont des normes de qualité critiques qui sont proposées et justifiées par le fabricant et approuvées par les autorités réglementaires.

Substances extractibles : substances qui peuvent être extraites d'un matériau ou d'un dispositif lorsqu'il est soumis à des solvants agressifs sous des conditions contrôlées (température, pH, durée).

Substances lixiviables : ce sont des composés qui migrent effectivement dans le produit fini pendant la durée de conservation ou de contact prévue.

Substance médicamenteuse ou substance active ou principe actif : l'ingrédient pharmaceutique actif et les molécules associées qui peuvent être formulées ultérieurement, avec des excipients, pour produire le produit médicamenteux fini.


Technologie de l'ADN recombinant : technologie qui relie entre eux (c'est-à-dire recombine) des segments d'ADN provenant de deux ou plusieurs molécules d'ADN différentes qui sont insérées dans un organisme hôte pour produire de nouvelles combinaisons génétiques. On l'appelle aussi manipulation génétique ou génie génétique parce que le gène original est modifié artificiellement et changé. Ces nouveaux gènes, une fois insérés dans le système d'expression, forment la base de la production de protéine(s) dérivée(s) de l'ADNr.

Diffusion

Confidentielle ☐

Interne ☐

Publique ☒

 ABMed <small>AGENCE BÉNIÑOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</small>	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0007 Lignes directrices relatives pour l'enregistrement des produits biologiques à usage	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 9 sur 32

1 Introduction

Les présentes lignes directrices ont été élaborées sur la base des directives scientifiques et des recommandations relatives à la qualité, l'efficacité et l'innocuité issues de l'annexe 4 du N° 987 des publications des séries techniques de l'OMS (TRS 987, annexe 4) et du Règlement n°04/2020/CM/UEMOA du 28 septembre 2020 relatif aux procédures d'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain dans les Etats membres de l'UEMOA. Certains aspects des méthodes et du contrôle de qualité décrits dans ces documents sont également applicables aux produits biologiques tels que les vaccins, les produits sanguins, les allergènes, les cellules somatiques, les produits de la thérapie génique, les tissus et les protéines recombinantes.

2 Objectif

Les présentes lignes directrices fournissent des orientations aux demandeurs sur le contenu et le format des données relatives à la chimie, aux procédés de fabrication et aux contrôles de ces produits nécessaires à leur évaluation scientifique complète. Elles indiquent également l'ordre dans lequel les documents doivent être soumis et toutes les exigences en matière d'enregistrement.

Elles doivent être utilisées conjointement avec d'autres documents d'orientation nationaux et internationaux disponibles auprès de l'OMS, de l'EMA, de l'ICH et de la FDA américaine, qui décrivent les exigences CMC, non cliniques et cliniques appropriées pour l'évaluation des produits biologiques.

3 Champ d'application

Ces lignes directrices s'appliquent aux produits biologiques tels que les vaccins, les produits sanguins, les allergènes, les cellules somatiques, les produits de thérapie cellulaire et génique, les tissus et les protéines thérapeutiques recombinantes.

4 Exigences générales

Les données pour l'enregistrement des produits biologiques doivent être organisées conformément au format CTD comme indiquées dans les présentes lignes directrices. Ces dernières décrivent l'organisation des dossiers à soumettre dans le cadre d'un enregistrement des produits biologiques.

Le format CTD est organisé en cinq modules à savoir :


- Le module 1 : dossier administratif et réglementaire (y compris le PGR) ;
- Le module 2 : résumé du dossier technique (y compris le QOS-PD ou le QIS) ;
- Le module 3 : dossier qualité ou pharmaceutique ;
- Le module 4 : dossier préclinique ;
- Le module 5 : dossier clinique.

Diffusion

Confidentielle ☐

Interne ☐

Publique ☒

 ABMed <small>AGENCE BÉNIÑOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</small>	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0007 Lignes directrices relatives pour l'enregistrement des produits biologiques à usage	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 10 sur 32

Le demandeur devra consulter les annexes du règlement 04/2020/CM/UEMOA qui en décrit la structure et le contenu.

5 Exigences spécifiques

5.1 Module 2 (Quality Overall Summary)

Le module 2 contient le résumé global des données sur la qualité (QOS-PD). Ce résumé suit la portée et le plan de l'ensemble des données du module 3. Il ne doit pas inclure d'informations, de données ou de justifications qui n'étaient pas présentes dans les modules 3, 4 et 5.

La table des matières est constituée des points suivants.

- **2.1 Introduction**

Elle présente le type de produit, la composition qualitative et quantitative, le ou les mécanismes d'action et les indications proposées pour le produit biologique.

- **2.2 le résumé des données relatives à la qualité**

Il doit porter sur les aspects chimiques, pharmaceutiques et biologiques et se référer exclusivement aux informations retrouvées dans le module 3 ou dans les autres modules du dossier.

- **2.3 Aperçu non clinique**

Il décrit l'évaluation critique et pertinente des résultats des expérimentations in vitro et sur différents modèles d'animaux. Les données d'innocuité du produit dans des conditions reflétant celles d'usage de ce dernier chez l'homme doivent être définies.

Les données de cette section du dossier doivent être organisées comme indiquées dans l'annexe 1.1 du règlement 04/2020/CM/UEMOA.

- **2.4 Aperçu clinique**

Cette section doit inclure une analyse critique des résultats des essais cliniques figurant dans le résumé des données cliniques et dans le module 5. Elle doit inclure un aperçu global et le résumé du développement clinique du produit, le design des études pivots, les décisions en lien avec les essais cliniques, leur performance, la synthèse des conclusions cliniques, l'évaluation de la balance bénéfice/risque et la justification des dosages proposés.

Cette section doit comporter les résumés des données d'efficacité et d'innocuité évaluées aussi bien que les limites des différentes études durant le développement du produit. Ces résumés doivent inclure l'ensemble des essais cliniques réalisés et le synopsis de chaque essai.

Les données doivent être résumées sous la forme de texte et d'un tableau récapitulatif comme indiquées dans l'annexe 1.1 du règlement 04/2020/CM/UEMOA.


- **2.5 Résumés rédigés et tableaux récapitulatifs des données non cliniques**

Diffusion

Confidentielle ☐

Interne ☐

Publique ☒

	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0007 Lignes directrices relatives pour l'enregistrement des produits biologiques à usage	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 11 sur 32

Cette section contient les résultats des essais pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et toxicologiques réalisés in vitro et sur des modèles animaux. Le résumé rédigé et le tableau récapitulatif doivent être structurés comme indiqués dans l'annexe 1.1 du règlement 04/2020/CM/UEMOA.

5.2 Module 3 : QUALITÉ

Ce module a pour objectif de fournir des indications sur le format d'une demande d'enregistrement pour les produits biologiques tels que définis dans la ligne directrice Q6B de l'ICH.

5.2.1 Table des matières du module 3

Elle doit être conforme au plan général convenu au niveau international pour l'enregistrement des produits biologiques.

5.2.2 Contenu

Il correspond aux principes et exigences de base relatifs aux ingrédients actifs et au produit fini. Il prend en compte les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques sur le développement, le processus de fabrication, les certificats d'analyse, la caractérisation et les propriétés, le contrôle de la qualité, les spécifications et la stabilité de chacun des ingrédients actifs et du produit fini, comme indiqué ci-dessous.

- **3.2.S Substance biologique active**

Les informations demandées au titre de ce point doivent être fournies individuellement pour chaque substance active, le cas échéant.


- **3.2.S.1 Informations générales, matières premières et matériaux**

- **3.2.S.1.1 Nomenclature**

Des informations sur la nomenclature de la substance biologique active (par exemple, nom INN proposé, nom de pharmacopée, nom commercial, code de la société/du laboratoire (pouvant inclure le nom de la marque), autres noms ou codes, le cas échéant) et le numéro d'identification de la souche de production doivent être fournis.

Lorsqu'un nom international non-propriétaire ou Dénomination Commune Internationale est disponible pour une substance biologique active, la DCI doit être utilisée. Le nom propre doit être l'équivalent de la DCI dans la langue du pays.

Une liste des substances inactives susceptibles d'être présentes dans la substance biologique active en vrac doit être fournie.

 ABMed <small>AGENCE BÉNIÑOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</small>	Ligne directrice	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 12 sur 32
	HO-LD-0007 Lignes directrices relatives pour l'enregistrement des produits biologiques à usage	

▪ 3.2.S.1.2 Structure

La formule structurale, la formule moléculaire et le poids moléculaire doivent être fournis, ainsi que la séquence primaire des acides aminés indiquant les sites de glycosylation ou d'autres modifications post-traductionnelles et la masse moléculaire relative, le cas échéant.

▪ 3.2.S.1.3 Propriétés générales

Une liste des propriétés physicochimiques et autres propriétés pertinentes de la substance active, y compris son activité biologique, doit être fournie. La description d'une substance active doit indiquer le système biologique dans lequel elle est produite (par exemple, cellules bactériennes, fongiques ou mammifères) ainsi que la présentation du produit fini (se reporter à la norme ICH Q6B).

○ 3.2.S.2 Fabrication

▪ 3.2.S.2.1 Fabricant(s)

Le nom, l'adresse physique et la responsabilité de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, et de chaque site ou installation de production impliqué dans la fabrication et les essais doivent être fournis. L'adresse physique doit inclure les unités et les blocs pour chaque site de production. Les sites ou installations impliqués dans la création, les essais et le stockage des banques de cellules doivent être répertoriés.

Une autorisation de fabrication valide doit être fournie pour la production de toutes les substances actives. Un certificat de conformité aux BPF doit être fourni dans le dossier du produit.

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

Les informations relatives au processus de fabrication doivent être présentées sous la forme d'un diagramme indiquant chaque étape du processus, y compris l'identification des étapes critiques et des points auxquels les contrôles de processus sont effectués.

Une description narrative du processus de fabrication, comprenant des informations sur la banque de cellules et la culture cellulaire, la ou les récoltes, la purification et la réaction de modification, y compris les conditions de remplissage, de stockage et d'expédition, doit être fournie.

Les contrôles en cours de fabrication pour chaque étape ou phase du processus doivent être indiqués. Des explications doivent être fournies sur le système de numérotation des lots et tout regroupement des récoltes ou des intermédiaires, ainsi que sur l'échelle de culture et de lot.

a) Culture cellulaire


Les informations suivantes doivent être fournies :

Diffusion

Confidentielle ☐

Interne ☐

Publique ☒

 ABMed <small>AGENCE BÉNIÑOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</small>	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0007 Lignes directrices relatives pour l'enregistrement des produits biologiques à usage	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 13 sur 32

- diagramme du processus, depuis la Banque de Cellules de Travail (WCB) jusqu'à la récolte ;
- des informations doivent être fournies pour chaque étape (doublement de la population, concentrations cellulaires, volumes, pH, durée de culture, température) et pour les transferts entre les étapes ;
- description de chaque étape, y compris les milieux, matériaux ou additifs utilisés pour la croissance cellulaire et pour l'induction ;
- informations relatives aux paramètres de fonctionnement pour chaque étape avec des liens vers la section 3.2.S.2.4 (contrôles en cours de fabrication) ou les spécifications. Des informations détaillées concernant la production en continu, la production en culture continue et le contrôle des caractéristiques des cellules hôtes/vecteurs à la fin des cycles de production de la substance médicamenteuse peuvent être consultées dans les documents ICH Q5D, ICH Q5B et OMS TRS 987, annexe 4.

b) Purification

Les informations suivantes doivent être fournies :


- diagramme de flux depuis la récolte brute, l'extraction et la purification jusqu'à l'étape finale permettant d'obtenir la substance active finale ;
- des informations doivent être fournies pour chaque étape (pH, conductivité, temps de traitement, temps de maintien, profils d'élution, fraction (sélection), y compris les étapes d'inactivation virale ;
- les contrôles en cours de fabrication, y compris les critères d'acceptation, doivent être décrits en détail et validés. Une attention particulière doit être accordée à l'élimination des virus, des acides nucléiques, des protéines des cellules hôtes et des impuretés considérés comme présentant un risque d'immunogénicité ;
- une attention particulière doit être accordée à la démonstration de l'élimination et/ou de l'inactivation des virus contaminants potentiels et de l'ADN résiduel dans les produits fabriqués à partir de lignées cellulaires continues ;
- description de chaque étape, y compris l'échelle (colonnes, membranes), la durée de vie des résines/membranes, la régénération, les tampons utilisés et le transfert entre les étapes.
- les étapes de retraitement doivent être décrites avec des critères.

Diffusion

Confidentielle ☐

Interne ☐

Publique ☒

 ABMed <small>AGENCE BÉNIÑOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</small>	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0007 Lignes directrices relatives pour l'enregistrement des produits biologiques à usage	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 14 sur 32

La capacité des procédures de purification à éliminer les impuretés liées au produit et aux procédés de fabrication doit être prouvée.

Des informations supplémentaires sur le contrôle de l'ADN cellulaire résiduel provenant d'une lignée cellulaire continue (ADNr) et sur l'élimination des virus sont disponibles dans l'annexe 4 des séries de rapports techniques N° 987 de l'OMS.

▪ 3.2.S.2.3 Contrôle des matériaux

Les matériaux utilisés dans la fabrication de la substance active tels que les solvants, les réactifs et les enzymes doivent être décrits.

Les informations relatives aux matières premières utilisées dans la culture cellulaire et la purification doivent être décrites en fonction de la qualité ou des spécifications des matières premières, du filtre en contact avec le produit, de la composition du milieu, des résines et des membranes en contact.

Le contrôle de la source et des matières premières d'origine biologique (informations sur la sécurité virale) doit être résumé et des informations détaillées doivent être fournies au point 3.2. A.2.


a) Vecteur d'expression et cellule hôte

Une description détaillée de la cellule hôte, de sa source et de son historique, ainsi que du vecteur d'expression utilisé dans la production, y compris sa source et son historique, doit être fournie. La description doit inclure des détails :

- sur l'origine et l'identité du gène cloné ;
- sur la construction du vecteur d'expression ;
- sur les éléments génétiques insérés et ;
- sur la structure du vecteur d'expression.

Une explication de la source et de la fonction des composants du vecteur, tels que les origines de réplication, les promoteurs ou les marqueurs antibiotiques, doit être fournie en plus d'une carte des enzymes de restriction indiquant au moins les sites utilisés dans la construction.

De plus amples informations sur la source du substrat cellulaire, l'analyse de la construction du vecteur d'expression utilisée pour modifier génétiquement les cellules et l'incorporation dans le clone cellulaire initial pour la banque de cellules mères (MCB) peuvent être obtenues dans les lignes directrices suivantes : ICH Q5A ; ICH Q5B ; ICH Q5C ; ICH Q5D ; OMS TSR 987, annexe 4.

 ABMed <small>AGENCE BÉNIÑOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</small>	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0007 Lignes directrices relatives pour l'enregistrement des produits biologiques à usage	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 15 sur 32

La stabilité de la combinaison hôte-vecteur doit être documentée.

b) Système de banque de cellules

Des informations détaillées doivent être fournies sur le système de banque de cellules, les activités de contrôle de la qualité et la stabilité des lignées cellulaires pendant la production et le stockage (y compris les procédures utilisées pour générer la ou les banques de cellules mère et de travail).

Les informations doivent inclure les données sur les banques de cellules primaires (BCP), les WCB, la future WCB et la banque de cellules de fin de production, ainsi que l'établissement d'une limite d'âge des cellules in vitro (LIVCA).

Le type de système de banque de cellules utilisé, la taille de la ou des banques de cellules, le conteneur (flacons, ampoules ou autres récipients appropriés) et le système de fermeture utilisés, les méthodes de préparation de la ou des banques de cellules, y compris les cryoprotecteurs et les milieux utilisés, ainsi que les conditions employées pour la cryoconservation ou le stockage à long terme doivent tous être documentés et décrits en détail.

Pour les cellules animales et les banques de cellules d'origine animale, il convient de se référer à l'annexe 3 du document TRS 978 de l'OMS et à l'ICH Q5D.

▪ 3.2.S.2.4 Contrôle des étapes critiques et des intermédiaires

Les critères d'essai et d'acceptation (accompagnés d'une justification comprenant des données expérimentales) pour le contrôle des étapes critiques des processus de fabrication doivent être fournis.

Les données de stabilité/micro doivent être fournies pour justifier les durées de conservation des intermédiaires de processus.

Les données justificatives doivent être présentées dans la section 3.2.S.2.5. (se reporter à la norme ICH Q6B)

▪ 3.2.S.2.5 Validation et/ou évaluation du processus

Les études de validation de procédé doivent porter sur l'évaluation appropriée du procédé et des étapes du procédé notamment la culture cellulaire, la récolte, la purification, le mélange, la stérilisation et le remplissage qui doivent être conformes aux spécifications et attributs de qualité prédéterminés.


a) Résumés de validation de chaque opération unitaire, des temps de maintien, du traitement sanitaire et de la validation virale

Diffusion

Confidentielle ☐

Interne ☐

Publique ☒

 ABMed <small>AGENCE BÉNIÑOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</small>	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0007 Lignes directrices relatives pour l'enregistrement des produits biologiques à usage	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 16 sur 32

Des informations suffisantes sur les études de validation et d'évaluation doivent être fournies afin de démontrer que le processus de fabrication (y compris les étapes de retraitement) est adapté à l'usage prévu et de justifier le choix des contrôles critiques du processus (paramètres opérationnels et tests en cours de fabrication) et leurs limites pour les étapes critiques de la fabrication (par exemple, culture cellulaire, récolte, purification et modification). La validation virale devra également être abordée dans la section 3.2. A.2.

Les processus de fabrication de toutes les substances actives doivent être correctement contrôlés. Si une substance active biologique est préparée de manière stérile, une description complète des méthodes de traitement aseptique et/ou de stérilisation doit être fournie. Les contrôles utilisés pour maintenir la stérilité de la substance active biologique pendant le stockage et le transport doivent également être fournis. Les processus alternatifs doivent être justifiés et décrits.

b) Description de la stratégie de validation et de l'échelle utilisée

Les informations doivent inclure une description du plan d'étude et les résultats, l'analyse et les conclusions de l'étude réalisée.

c) Procédures analytiques de référence utilisées pour l'analyse

La validation des méthodes d'analyse et d'essai correspondantes doit être référencée ou fournie dans le cadre de la justification du choix des contrôles et des limites critiques du processus. Pour les étapes de fabrication visant à éliminer ou à inactiver les contaminants viraux, les informations issues des études d'évaluation doivent être fournies.

Le processus de validation doit inclure, par exemple, les installations, le nettoyage et le contrôle microbiologique, la croissance et la récolte des cellules, par exemple la cinétique de croissance cellulaire et les profils de productivité des anticorps démontrés pour chaque bioréacteur pendant une période appropriée, l'élimination des milieux.


▪ 3.2.S.2.6 Développement du processus de fabrication

a) Aperçu du programme de développement, échelle(s) et outils utilisés

L'historique du développement du processus de fabrication, tel que décrit au point 3.2.S. 2.2, doit être fourni.

b) Description du processus et informations sur les lots

- Décrire les changements apportés au cours du développement jusqu'à la commercialisation (lots cliniques)

 ABMed <small>AGENCE BÉNIÑOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</small>	Ligne directrice	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 17 sur 32
	HO-LD-0007 Lignes directrices relatives pour l'enregistrement des produits biologiques à usage	

La description des changements apportés à la fabrication des lots de substance médicamenteuse utilisés à l'appui de la demande de commercialisation (p. ex. études non cliniques ou cliniques), y compris, par exemple, les changements apportés au processus ou à l'équipement essentiel. La raison du changement doit être expliquée. Les informations pertinentes sur les lots de substance active fabriqués pendant le développement, telles que le numéro de lot, l'échelle de fabrication et l'utilisation (par exemple, stabilité, matériel de référence non clinique) concernant le changement doivent également être fournies.


- Les changements majeurs doivent être évalués afin de déterminer leur impact potentiel sur la qualité du produit.

L'importance du changement doit être évaluée en fonction de son impact potentiel sur la qualité de la substance active (et/ou de l'intermédiaire, le cas échéant). Pour les changements de fabrication considérés comme importants, les données issues des tests analytiques comparatifs sur les substances actives concernées doivent être fournies, accompagnées d'une discussion sur les données, y compris une justification du choix du test et une évaluation des résultats.

- Sélection des tests et des résultats utilisés pour évaluer les changements apportés à la fabrication pendant le développement.

Les tests utilisés pour évaluer l'impact des changements apportés à la fabrication sur la ou les substances actives et le ou les médicaments finis correspondants peuvent également inclure des études non cliniques et cliniques dans d'autres modules de la demande.

- La caractérisation du processus doit inclure :
 - L'établissement des paramètres opérationnels et des contrôles en cours de fabrication pour la production à l'échelle commerciale ;
 - L'élimination des paramètres opérationnels/contrôles en cours de fabrication jugés non essentiels à la suite des travaux de développement ;
 - Les données de développement sur la congélation/décongélation utilisées pour définir le nombre de cycles pour la substance active ;
 - Après l'autorisation-évaluation de la comparabilité entre la situation actuelle et le changement proposé, y compris les données de libération des lots côte à côte, l'analyse

 ABMed <small>AGENCE BÉNIÑOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</small>	Ligne directrice	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 18 sur 32
	HO-LD-0007 Lignes directrices relatives pour l'enregistrement des produits biologiques à usage	

du mélange avec la norme de référence et un sous-ensemble des tests de caractérisation initiaux pour évaluer les structures primaires, secondaire et tertiaire.

Il est recommandé de présenter dans cette section les informations relatives à la conception de l'étude et à la connaissance du produit (voir ICH Q5E et ICH Q1).

○ **3.2.S.3 Caractérisation**

▪ **3.2.S.3.1 Élaboration de la structure et d'autres caractéristiques**

Pour le produit visé et les substances liées au produit, il convient de fournir, le cas échéant, des détails sur la structure primaire, secondaire et d'ordre supérieur, les formes post-traductionnelles (par exemple, les glycoformes), l'activité biologique, la pureté et les propriétés immunochimiques/immunogéniques.

Une caractérisation rigoureuse du produit biothérapeutique par des méthodes chimiques, physicochimiques et biologiques est très pertinente et doit être incluse dans le dossier de demande.

En ce qui concerne la structure primaire, des approches appropriées sont recommandées, telles que la cartographie peptidique et la détermination du poids moléculaire par spectroscopie de masse. En fonction de la structure glycanique, le clivage hydrolytique enzymatique ou chimique combiné à des méthodes de séparation (chromatographie liquide haute performance, électrophorèse) et à des méthodes de détection/identification (spectroscopie de masse telle que MS/MS, UV, détection par fluorescence, détection électrochimique).

En ce qui concerne la structure d'ordre supérieur (secondaire et tertiaire), la caractérisation doit être effectuée à l'aide de méthodologies physicochimiques appropriées et confirmée par la fonction biologique. Il est recommandé d'utiliser des données obtenues à l'aide de procédures analytiques appropriées, à savoir le dichroïsme circulaire, la spectroscopie FT-IR, la fluorescence, la calorimétrie différentielle à balayage, la RMN du proton et/ou d'autres techniques appropriées telles que la spectrométrie de masse à échange hydrogène-deutérium.

Une description sommaire du produit prévu et des substances liées au produit, ainsi qu'un résumé des propriétés générales, des caractéristiques et des données de caractérisation, telles que la structure primaire et d'ordre supérieur et l'activité biologique, doivent également être fournis.

*Cellules de fin de production (EPC)


Pour les substances biologiques dérivées de l'ADN recombinant, une description détaillée de la caractérisation des EPC démontrant que le système de production biologique est cohérent pendant la

Diffusion

Confidentielle ☐

Interne ☐

Publique ☒

 ABMed <small>AGENCE BÉNIÑOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</small>	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0007 Lignes directrices relatives pour l'enregistrement des produits biologiques à usage	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 19 sur 32

croissance doit être fournie. Les résultats de l'analyse des EPC pour les marqueurs phénotypiques ou génotypiques permettant de confirmer l'identité et la pureté doivent être inclus. Cette section doit également contenir les résultats des tests confirmant l'absence de contamination des EPC par des agents adventices.

Les résultats de l'analyse par enzymes de restriction des constructions génétiques dans l'EPC doivent être fournis. Des informations détaillées sur la caractérisation et les essais des substrats cellulaires conservés en banque doivent être fournies. Elles doivent inclure les résultats des essais visant à confirmer l'identité, la pureté et l'adéquation du substrat cellulaire à la fabrication (référence : ligne directrice ICH Q6B).

▪ 3.2.S.3.2 Impuretés

Des informations sur les impuretés doivent être fournies. Toutes les impuretés potentielles, y compris les impuretés liées au processus et les produits de dégradation résultant de la purification, de la fabrication, du stockage ou trouvés dans les lots d'étude de stabilité, doivent être décrites, qu'elles aient été détectées ou non dans des lots.

Les niveaux réels d'impuretés détectées (y compris les quantités trouvées dans les lots cliniques, toxicologiques, de biodisponibilité et commerciaux proposés) doivent être indiqués, par exemple à l'aide d'un tableau récapitulatif.


Les informations doivent également inclure une discussion des résultats proches ou hors limites. Une justification doit être fournie pour le choix des tests utilisés, les limites proposées et leur qualification. Une justification de l'exclusion de tout test d'impureté des tests de libération de routine en raison des niveaux de traces doit également être fournie, le cas échéant.

○ 3.2.S.4 Contrôle de la substance active

▪ 3.2.S.4.1 Spécifications

Les spécifications minimales de libération pour la substance active doivent inclure l'apparence et la description, l'identité, la pureté et la puissance. Les informations sur la source, y compris, le cas échéant, l'espèce animale, le type de micro-organisme, doivent être incluses dans les spécifications.

Pour les demandes initiales, les critères d'acceptation doivent être basés sur les données précliniques/cliniques, les données de développement, la cohérence des lots et les données de stabilité, selon le cas. Toute modification des spécifications après l'autorisation doit tenir compte de l'expérience

 ABMed <small>AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</small>	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0007 Lignes directrices relatives pour l'enregistrement des produits biologiques à usage	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 20 sur 32

clinique lors du renforcement des spécifications. (Voir ICH Q6 B et OMS TRS 987, annexe 4 - appendice 2).

▪ 3.2.S.4.2 Procédures analytiques

La procédure analytique utilisée pour tester la substance active doit être décrite de manière suffisamment détaillée pour permettre la reproduction des tests par un autre laboratoire.

▪ 3.2.S.4.3 Validation des procédures analytiques

Les informations relatives à la validation analytique, y compris les données expérimentales utilisées pour tester la substance active, doivent être fournies. Les caractéristiques de validation types à prendre en considération sont la sélectivité, la précision (répétabilité, précision intermédiaire et reproductibilité), l'exactitude, la linéarité, l'intervalle de concentrations, la limite de quantification, la limite de détection, la robustesse et l'adéquation du système.

Les données de validation de la méthode analytique doivent être fournies afin de garantir la transférabilité de la méthode vers un site d'essai supplémentaire après l'approbation initiale.

▪ 3.2. S.4.4 Analyse des lots

Une description des lots et les résultats de trois analyses de lots doivent être fournis. Les résultats doivent être présentés pour trois lots commerciaux par rapport aux critères d'acceptation. Il convient d'envisager d'inclure des graphiques et/ou des gels pour les essais qualitatifs ou lorsque la spécification est « comparable au matériau de référence ».

▪ 3.2. S.4.5 Justification des spécifications

La justification des spécifications de la substance active doit être fournie.

Il convient de fournir une justification de l'utilisation de tests pour des attributs de qualité spécifiques, en tenant compte des spécifications et en établissant un lien avec le processus de fabrication, la stabilité de la substance active, les études précliniques/cliniques et les procédures analytiques.

○ 3.2.S.5 Norme de référence

Il convient de fournir des informations sur la qualité des normes de référence ou des matériaux utilisés pour tester les substances actives. Ces informations doivent inclure une description du processus de fabrication de l'étalon de référence et, le cas échéant, la caractérisation, la stabilité et le stockage de l'étalon de référence doivent également être détaillés.


○ 3.2.S.6 Système de fermeture du récipient

Diffusion

Confidentielle ☐

Interne ☐

Publique ☒

 ABMed <small>AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</small>	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0007 Lignes directrices relatives pour l'enregistrement des produits biologiques à usage	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 21 sur 32

Une description des systèmes de fermeture des récipients destinés à contenir la substance active doit être fournie, y compris les spécifications des matériaux qui les composent. Les spécifications doivent inclure une description et une identification (ainsi que les dimensions critiques avec des dessins, le cas échéant).

L'adéquation et la compatibilité du système de fermeture du récipient doivent être examinées en tenant compte, par exemple, du choix des matériaux, de la protection contre l'humidité et la lumière, de la compatibilité des matériaux avec les matériaux utilisés pour la fabrication du contenant avec la substance active, y compris l'adsorption sur le récipient et le lessivage.

○ **3.2.S.7 Stabilité**

Les études de stabilité doivent inclure : les conditions de stockage, c'est-à-dire la température et l'humidité relative pour les conditions accélérées et de stress (voir TRS WHO TRS 987, annexe 4, ICHQ1A et ICH Q5C).

▪ **3.2.S.7.1 Résumé et conclusions sur la stabilité**

Les types d'études menées, les protocoles utilisés et les résultats des études doivent être résumés. Ils doivent inclure les conditions de l'étude, y compris toutes les conditions de stockage (température, humidité, lumière) dans lesquelles la substance active est évaluée, les méthodes d'analyse, les spécifications, le résumé des résultats et les conclusions.

▪ **3.2.S.7.2 Protocole de stabilité post-autorisation et engagement de stabilité**


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

▪ **3.2.S.7.3 Données de stabilité**

Les résultats des études de stabilité (par exemple, études de dégradation forcée et conditions de stress) doivent être présentés sous une forme appropriée, telle que des tableaux, des graphiques ou des descriptions narratives. Les informations relatives aux procédures analytiques utilisées pour générer les données et à la validation de ces procédures doivent être incluses.

La stabilité génétique de la substance active doit être appréciée en déterminant les paramètres suivants :

- stabilité de la construction du système d'expression ;
- stabilité jusqu'au niveau maximal de passage utilisé pour la production à grande échelle et au-delà ;

 ABMed <small>AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</small>	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0007 Lignes directrices relatives pour l'enregistrement des produits biologiques à usage	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 22 sur 32

- présence du vecteur à l'intérieur de la cellule (extrachromosomique ou intégré) ;
- nombre de copies du vecteur ;
- amplification de la construction génétique.

• **3.2.P Produit fini**

Cette section doit contenir des informations sur le produit pharmaceutique final, y compris toutes les substances actives et tous les excipients. Si des préparations ou des mélanges exclusifs sont utilisés comme composants, une déclaration complète de la composition et d'autres informations permettant de décrire et d'identifier correctement ces matières doivent être fournies.

Pour tous les ingrédients d'origine humaine ou animale, les résultats des tests ou les certificats d'analyse démontrant l'absence d'agents adventices doivent être fournis comme indiqué à la section 3.2. A.2.

○ **3.2.P.1 Description et composition du produit pharmaceutique**

Une description du produit biologique fini et de sa composition doit être fournie. Les informations fournies doivent inclure :

- la description de la forme posologique ;
- la composition, c'est-à-dire la liste de tous les composants de la forme posologique et leur quantité par unité (y compris les excédents, le cas échéant), la fonction des composants et une référence à leurs normes de qualité (par exemple, monographies officinales ou spécifications du fabricant) ;
- la description des diluants de reconstitution accompagnant le produit, le cas échéant.
- le type de récipient et de fermeture utilisés pour la forme posologique et le diluant de reconstitution qui l'accompagne, le cas échéant.

Les excédents doivent être justifiés – ils ne doivent pas servir à compenser une stabilité ou un processus de fabrication inadéquat.


Les tableaux fournis à la section 2.3.P.1 du QOS-PD ou du QIS doivent être utilisés pour résumer les informations relatives à cette partie.

Diffusion

Confidentielle ☐

Interne ☐

Publique ☒

 ABMed <small>AGENCE BÉNIÑOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</small>	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0007 Lignes directrices relatives pour l'enregistrement des produits biologiques à usage	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 23 sur 32

○ **3.2.P.2 Développement pharmaceutique**

Les informations et les données relatives aux études de développement menées pour établir la forme posologique, le processus de fabrication de la formulation, le système de fermeture du récipient, les caractéristiques microbiologiques et les instructions d'utilisation appropriées à l'usage spécifié dans la demande doivent être présentées. En outre, cette section doit identifier et décrire les caractéristiques de la formulation et du processus (paramètres cliniques) susceptibles d'influencer la reproductibilité des lots, les performances du produit et la qualité du médicament.

Les modifications apportées au processus de fabrication au cours du programme d'études cliniques doivent être expliquées et justifiées. Un lien entre le développement de la formulation et les lots cliniques doit également être fourni.

Les données et résultats à l'appui provenant d'études spécifiques ou de publications peuvent être inclus dans la section « Développement pharmaceutique » ou joints à celle-ci. Des données supplémentaires à l'appui peuvent être référencées dans les sections non cliniques pertinentes de la demande.

▪ **3.2.P.2.1 Substance active**

La description et les propriétés de la substance active doivent être fournies. La compatibilité avec les autres composants du produit biologique fini, y compris les conservateurs et autres additifs, doit être démontrée, le cas échéant.

▪ **3.2.P.2.2 Produit pharmaceutique**

Des informations sur le développement de la formulation, compte tenu de la voie d'administration proposée, doivent être fournies. Des détails sur les propriétés physicochimiques et biologiques du produit, indiquant les paramètres pertinents pour le développement du produit pharmaceutique, doivent être inclus. En outre, la justification de la formule qualitative/quantitative finale du produit pharmaceutique doit être fournie.

▪ **3.2.P.2.3 Développement du processus de fabrication**

Une description de la sélection et de l'optimisation du processus de fabrication, en particulier pour les aspects critiques, doit être fournie.


▪ **3.2.P.2.4 Sélection du système de fermeture du récipient**

Diffusion

Confidentielle ☐

Interne ☐

Publique ☒

 ABMed <small>AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</small>	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0007 Lignes directrices relatives pour l'enregistrement des produits biologiques à usage	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 24 sur 32

Des informations sur les matériaux sélectionnés, la protection contre l'humidité et la lumière, ainsi que la compatibilité des matériaux doivent être fournies.

Les informations relatives à l'adéquation du système de fermeture du récipient utilisé pour le stockage, le transport (expédition) et l'utilisation du médicament doivent être examinées. Les résultats de l'étude sur les substances extractibles doivent être présentés et, en fonction des résultats, une étude sur les substances lixiviables, par exemple avec un placebo dans le récipient final, doit également être présentée.

▪ **3.2.P.2.5 Propriétés microbiologiques**

Il convient de fournir des informations sur l'intégrité du système de fermeture du récipient afin d'éviter toute contamination microbienne.

▪ **3.2.P.2.6 Compatibilité**

Des informations sur la compatibilité du médicament avec les éléments en contact avec le processus de fabrication (par exemple, filtres en ligne, poches), le système de fermeture du récipient, y compris les dispositifs de dosage, le cas échéant, et les diluants doivent être fournies.

○ **3.2.P.3 Procédés de fabrication du produit pharmaceutique**


▪ **3.2.P.3.1 Fabricant**

Le nom, l'adresse physique, y compris le numéro d'unité et/ou de bloc, et les fonctions de chaque site de fabrication impliqué dans toutes les étapes du processus doivent être indiqués.

Une licence de fabrication valide et/ou des certificats de conformité aux BPF des sites et d'autres informations organisationnelles pertinentes pour chaque fabricant responsable d'une partie quelconque des opérations de fabrication ou d'essai des médicaments doivent être fournis.

▪ **3.2.P.3.2 Formule du lot**

La formule du lot doit être fournie, y compris une liste de tous les composants de la forme posologique à utiliser dans le processus de fabrication, leurs quantités par lot, y compris les excédents, et une référence à leurs normes de qualité.

 ABMed <small>AGENCE BÉNIÑOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</small>	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0007 Lignes directrices relatives pour l'enregistrement des produits biologiques à usage	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 25 sur 32

▪ 3.2.P.3.3 Description du processus de fabrication

- Un organigramme doit être présenté, indiquant les étapes du processus et les points d'entrée des matières dans le processus. Les étapes et les points critiques auxquels des contrôles du processus, des tests intermédiaires ou des contrôles du produit final sont effectués doivent être identifiés.
- Définition du lot et de l'échelle. Une explication du système de numérotation des lots et de l'échelle à chaque étape de la fabrication (par exemple, remplissage, lyophilisation et conditionnement).
- Processus de formulation : description du processus de formulation, des contrôles en cours de fabrication, des critères d'acceptation et des étapes critiques identifiées. Des informations concernant tout regroupement de produits en vrac ou de produits intermédiaires doivent être fournies.
- Processus de remplissage : description du processus de remplissage, des contrôles du processus, des critères d'acceptation et des étapes critiques identifiées.
- Retraitement : description des procédures établies pour le retraitement du produit pharmaceutique ou de tout produit intermédiaire, critères et justification.
- Conditions de stockage et de transport : le cas échéant, identifier le type et la capacité de fonctionnement des équipements utilisés, les zones et les bâtiments (le cas échéant), et décrire les conditions de transport et de stockage du produit pharmaceutique. Des informations supplémentaires doivent être fournies au point 3.2. A.1.
- Une description du processus de fabrication, des équipements et des matériaux utilisés, de la pièce ou de la zone où l'opération est effectuée (peut faire référence au simple schéma du plan d'étage), des contrôles de processus et des points critiques identifiés doit être fournie.

▪ 3.2.P.3.4 Contrôle des étapes critiques et intermédiaires


Les essais et les critères d'acceptation élaborés pour identifier les étapes critiques du processus de fabrication doivent être fournis avec une justification. Une liste des contrôles et des essais effectués sur le produit à chaque étape du processus doit être soumise. Les spécifications des produits intermédiaires doivent être fournies et respectées pendant la production courante.

Diffusion

Confidentielle ☐

Interne ☐

Publique ☒

 ABMed <small>AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</small>	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0007 Lignes directrices relatives pour l'enregistrement des produits biologiques à usage	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 26 sur 32

▪ 3.2.P.3.5 Validation et/ou évaluation des processus

La description, la documentation et les résultats des études sur la validation et/ou l'évaluation du processus de fabrication doivent être fournis pour les étapes critiques ou les essais critiques utilisés dans le processus de fabrication. Il est également nécessaire de fournir des informations sur la sécurité virale du produit, le cas échéant.

Une évaluation de la qualité du produit peut être soumise à la place des informations ci-dessous.

- Une copie du protocole de validation du processus spécifique au produit biologique, qui identifie les équipements et les paramètres critiques du processus pouvant affecter la qualité du produit et définit les paramètres d'essai, les plans d'échantillonnage, les procédures analytiques et les critères d'acceptation ;
- Un engagement selon lequel trois lots consécutifs à l'échelle de production du produit biologique seront soumis à une validation prospective conformément au protocole ci-dessus. Le demandeur doit soumettre un engagement écrit stipulant que les informations issues de ces études seront disponibles à des fins de vérification.
- Les informations de validation relatives à l'adéquation et à l'efficacité de tout processus de stérilisation (par exemple, produit biologique, composant d'emballage) doivent être fournies.

Le rapport de validation du processus doit notamment inclure les éléments suivants :


- une référence au document de production principal actuel ;
- une discussion sur les équipements critiques ;
- les paramètres du processus qui peuvent affecter la qualité du produit biologique (paramètres critiques du processus (CPP)), y compris les essais de provocation et le mode de fonctionnement en cas de défaillance ;
- les détails de l'échantillonnage : points d'échantillonnage, étapes de l'échantillonnage, méthodes d'échantillonnage et plans d'échantillonnage (y compris les schémas des mélangeurs/bacs de stockage pour les tests d'uniformité du mélange final) ;
- les paramètres d'essai/critères d'acceptation, y compris les spécifications en cours de fabrication et de libération, et les profils de dissolution comparatifs des lots de validation par rapport au(x) lot(s) utilisé(s) dans les études de biodisponibilité ou de dérogation biologique ;

Diffusion

Confidentielle ☐

Interne ☐

Publique ☒

 ABMed <small>AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</small>	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0007 Lignes directrices relatives pour l'enregistrement des produits biologiques à usage	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 27 sur 32

- les procédures analytiques ou une référence à la ou aux sections appropriées du dossier ;
- les résultats/données obtenus.

○ **3.2.P.4 Contrôle des excipients**

▪ **3.2.P.4.1 Spécifications**

Des informations sur les spécifications de tous les excipients utilisés dans la formulation doivent être fournies. Une liste des matières premières répondant aux spécifications internes, y compris les tests effectués et les spécifications des matières premières biologiques (d'origine humaine ou animale), accompagnée d'informations sur les exigences visant à éviter tout risque d'encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) et de maladies humaines (VIH, hépatite, etc.) dans le produit final, y compris le certificat de conformité (CEP), doit être incluse.

Ces informations doivent être fournies en annexe au module 3. (3.2.A).

▪ **3.2.P.4.2 Procédures analytiques**

Une description ou une référence bibliographique des méthodes analytiques utilisées pour contrôler tous les excipients utilisés dans la formulation doit être fournie.

▪ **3.2.P.4.3 Validation des procédures analytiques**


Toutes les méthodes analytiques utilisées pour contrôler les excipients dans la formulation finale doivent être validées et les rapports de validation fournis, le cas échéant.

○ **3.2.P.5 Contrôle du produit biologique fini**

▪ **3.2.P.5.1 Spécifications du produit pharmaceutique**

Les spécifications du produit pharmaceutique doivent être fournies. Au minimum, les spécifications doivent contenir les critères d'essai et d'acceptation pour la description et l'apparence, l'identité, la quantité, l'activité biologique, la pureté et les impuretés.

Pour les produits intermédiaires (le cas échéant), veuillez mettre en évidence la liste des essais de routine effectués et les spécifications des produits intermédiaires.

 ABMed <small>AGENCE BÉNIÑOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</small>	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0007 Lignes directrices relatives pour l'enregistrement des produits biologiques à usage	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 28 sur 32

▪ **3.2.P.5.2 Procédures analytiques du produit pharmaceutique**

Des informations détaillées sur les procédures analytiques utilisées pour le contrôle de la qualité du produit pharmaceutique doivent être fournies. Cette section ne doit pas être présentée sous forme de résumés ou de références.

▪ **3.2.P.5.3 Validation des procédures analytiques**

Des informations sur la validation des procédures analytiques pour le produit pharmaceutique, y compris les données expérimentales, doivent être fournies. Ces informations doivent inclure une description complète du protocole utilisé pour chaque essai biologique, les normes de contrôle, la validation de la variabilité inhérente au test et l'établissement de limites d'acceptation pour chaque essai.

▪ **3.2.P.5.4 Analyse des lots**

Une description de tous les lots sélectionnés pour garantir l'identité, la pureté, la force et/ou l'activité biologique, ainsi que la cohérence d'un lot à l'autre du produit pharmaceutique et les spécifications utilisées pour le produit pharmaceutique doit être fournie.

La description doit inclure (taille, origine et utilisation) et les résultats des tests de tous les lots pertinents (par exemple, précliniques, pilotes cliniques, de mise à l'échelle et, si disponibles, de production) utilisés pour établir les spécifications et évaluer la cohérence de la fabrication.

Fournir les certificats d'analyse et les résultats analytiques d'au moins trois lots consécutifs, signés par le personnel autorisé.

▪ **3.2.P.5.5 Caractérisation et/ou détermination des impuretés**

Des détails sur la caractérisation et/ou la détermination des impuretés, selon le cas, en fonction de la nature de la substance active et de la méthode utilisée pour fabriquer le produit biologique, doivent être fournis.

▪ **3.2.P.5.6 Justification des spécifications**

La justification des spécifications proposées pour le produit biologique doit être fournie.

○ **3.2.P.6 Normes et matériaux de référence**


Des informations sur les normes et/ou les matériaux de référence utilisés pour tester le produit biologique fini doivent être fournies.

Diffusion

Confidentielle ☐

Interne ☐

Publique ☒

 ABMed <small>AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</small>	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0007 Lignes directrices relatives pour l'enregistrement des produits biologiques à usage	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 29 sur 32

○ **3.2.P.7 Système de fermeture du récipient**

Une description détaillée du système de fermeture du récipient utilisé pour le produit pharmaceutique ainsi que de tous les accessoires qui l'accompagnent doit être fournie. La description doit inclure le type et la forme du système de fermeture du récipient, y compris les matériaux dont il est fait et les spécifications de qualité.

Des informations détaillées concernant le(s) fournisseur(s), l'adresse(s) et les résultats des tests de compatibilité, de toxicité et des tests biologiques doivent être incluses.

Lorsqu'un dispositif d'administration est présenté comme faisant partie du médicament (par exemple, une seringue préremplie, un auto-injecteur à usage unique), il est important de démontrer la fonctionnalité d'une telle combinaison, notamment la reproductibilité et la précision de la dose administrée dans des conditions d'essai qui doivent simuler autant que possible l'utilisation du médicament.

Pour les contenants à usage multiple tels que les flacons ou les cartouches pour stylo injecteur, des études de stabilité en cours d'utilisation appropriées doivent être réalisées afin d'évaluer l'impact de la période d'utilisation du flacon ou du dispositif assemblé sur la formulation et la fonctionnalité du stylo injecteur. La précision de la dose doit être démontrée pour la première et la dernière dose administrées. En outre, l'effet de multiples injections/prélèvements sur le système de fermeture doit être démontré.


La description doit également être utilisée pour les dispositifs spécialisés utilisés pour contrôler la cohérence de l'administration s'ils sont destinés à devenir un élément important du système de fermeture du récipient du produit.

○ **3.2.P.8 Stabilité du produit pharmaceutique**

▪ **3.2.P.8.1 Protocoles et résultats de l'étude de stabilité**

Un rapport d'étude de stabilité comprenant le protocole d'étude, les spécifications, les méthodes d'analyse, une description détaillée du système de fermeture du récipient du produit évalué, les conditions de stockage (température et humidité relative) et les résultats pour au moins trois lots de produit pharmaceutique préparés à partir de différents lots de substances actives doit être fourni. Les rapports doivent contenir des conclusions ainsi que la période de validité proposée.

Dans les cas où des périodes de stockage supérieures à six mois sont demandées, sauf justification contraire, des données couvrant au moins douze mois au moment de la soumission doivent être

	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0007 Lignes directrices relatives pour l'enregistrement des produits biologiques à usage	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 30 sur 32

fournies. Pour les périodes de stockage inférieures à six mois, les données de stabilité doivent couvrir toute la durée de conservation proposée. Les études de stabilité doivent être soumises sous forme de documentation contrôlée.

Des études de stabilité dans des conditions accélérées et de stress, y compris l'impact du système de fermeture du contenant, doivent également être fournies (voir ICH Q5C, OMS TRS 953 Annexe 2 et OMS TRS 962 Annexe 3).

Pour les médicaments qui nécessitent une reconstitution, des études de stabilité pendant l'utilisation doivent être fournies.

▪ **3.2.P.8.2 Programme de stabilité après l'autorisation**

Inclure le programme de stabilité ou l'engagement de stabilité à mettre en œuvre une fois que le médicament est commercialisé, y compris le nombre de lots à inclure dans l'étude chaque année et les tests à effectuer. Ces résultats doivent être soumis périodiquement afin de mettre à jour les informations sur la stabilité du médicament.

▪ **3.2.P.8.3 Données de stabilité**

Il convient de fournir des preuves démontrant que le produit est stable pendant la période de validité proposée dans les conditions de stockage indiquées.

La stabilité de chaque forme posologique doit être documentée séparément.

Il convient de fournir un résumé des résultats qui justifient la période de validité proposée, dans les conditions recommandées, dans le récipient final et le système de fermeture.

Les données de stabilité soumises doivent porter sur au moins trois lots consécutifs et inclure les éléments suivants :

- informations sur la stabilité des médicaments, les méthodes de contrôle de la qualité et la justification du choix des tests utilisés pour déterminer la stabilité ;
- informations sur les dates de fabrication des lots, les numéros de lot, la taille des flacons et des doses, et l'échelle de production.


Pour les produits lyophilisés, les données justifiant la durée de conservation du produit après reconstitution doivent être incluses.

Diffusion

Confidentielle ☐

Interne ☐

Publique ☒

 ABMed <small>AGENCE BÉNIÑOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</small>	Ligne directrice	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 31 sur 32
	HO-LD-0007 Lignes directrices relatives pour l'enregistrement des produits biologiques à usage	

Si le produit pharmaceutique est congelé, des données justifiant la stabilité du produit après un nombre déterminé de cycles de congélation-décongélation doivent être fournies. Un plan pour un programme de stabilité continu doit être fourni. Il doit inclure le protocole à utiliser, le nombre de lots finaux à inclure chaque année dans le protocole de stabilité et la manière dont ces lots seront sélectionnés. Un protocole d'étude de stabilité doit être fourni. La politique d'attribution de la date de fabrication de chaque composant ainsi que du produit final (par exemple, formulation combinée) et des diluants, le cas échéant, doit être décrite.

▪ 3.2.P.8.4 Transport

Il convient de fournir des détails sur les mesures prises pour garantir des conditions de température et d'humidité adéquates pour le transport du produit pharmaceutique du lieu de production au lieu de vente final, y compris toutes les étapes de stockage et de distribution, et d'indiquer les contrôles effectués à chacune de ces étapes. La déclaration doit être signée par le personnel chargé du contrôle de la qualité.

(Voir OMS TRS 999, annexe 2 ;

http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/Annex_2_WHO_Good_manufacturing_practices_for_biological_products.pdf?ua=1).

5.3 Module 4 : Etudes non cliniques

Les études non cliniques doivent être conformes aux lignes directrices de l'Organisation mondiale de la santé sur l'évaluation non clinique, TRS n° 9984, 2014, ou à la version la plus récente et l'ICH S6(R1). Les essais précliniques sont une condition préalable au passage des produits biologiques du laboratoire à la clinique et comprennent tous les aspects des essais tels que la caractérisation du produit, la preuve de concept de l'efficacité et les essais de sécurité chez les animaux effectués avant les essais cliniques chez l'homme.

Les informations fournies dans cette section doivent être organisées comme indiquées dans l'annexe 1.1 du règlement 04/2020/CM/UEMOA

5.4 Module 5 : Etudes cliniques

Cette section détaille les tests qui ont été réalisés chez l'être humain concernant l'efficacité des produits biologiques finis et les indications pour lesquelles ils seront utilisés (essais cliniques).


Les études cliniques doivent être conçues et menées conformément aux directives de l'OMS, de l'ICH GCP et de l'ICH E8(R1) et lignes TRS 1004 annexe 9.

Diffusion

Confidentielle ☐

Interne ☐

Publique ☒

 ABMed <small>AGENCE BÉNIÑOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</small>	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0007 Lignes directrices relatives pour l'enregistrement des produits biologiques à usage	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 32 sur 32

Résumé sous forme de tableau du programme de développement clinique du produit biologique, dans lequel figurent les paramètres critiques susceptibles d'avoir changé au cours du développement clinique.

Résumé clinique : fournir un résumé détaillé et une interprétation des données de sécurité et d'efficacité obtenues à partir des études cliniques qui étayent les informations de prescription actuelles.

Rapport d'expert clinique : le demandeur doit fournir un rapport d'expert clinique indépendant sur les études cliniques (des preuves d'expertise et d'indépendance doivent être fournies).

Ce module recommande une organisation spécifique pour le placement des rapports d'études cliniques et des informations connexes afin de simplifier la préparation et l'examen des dossiers et d'en garantir l'exhaustivité.

L'emplacement d'un rapport doit être déterminé par l'objectif principal de l'étude. Chaque rapport d'étude ne doit apparaître que dans une seule section. Lorsque les objectifs sont multiples, l'étude doit faire l'objet de renvois dans les différentes sections. Une explication telle que « sans objet » ou « aucune étude n'a été menée » doit être fournie lorsqu'aucun rapport ou aucune information n'est disponible pour une section ou une sous-section.

Rapport sur les essais cliniques

Les informations fournies dans cette section doivent être organisées comme indiquées dans l'annexe 1.1 du règlement 04/2020/CM/UEMOA.

6 Surveillance après la mise sur le marché des produits biologiques

Dans cette section, le demandeur doit fournir les engagements postérieurs à l'autorisation suivants :

- a) rapport périodique de mise à jour sur la sécurité (PSUR) conformément à la ligne directrice E2C (R2) de l'ICH Rapport périodique d'évaluation des avantages et des risques (PBRER) ;
- b) plan de gestion des risques dans le format prescrit par la ligne directrice ICH Q 10 (Lignes directrices pour les plans de gestion des risques) et les lignes directrices de l'OMS sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits protéiques biothérapeutiques préparés par technologie de l'ADN recombinant.

Diffusion

Confidentielle ☐

Interne ☐

Publique ☒