



MINISTÈRE DE LA SANTÉ
RÉPUBLIQUE DU BÉNIN



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

LIGNES DIRECTRICES RELATIVES A LA CONDUITE DES ESSAIS CLINIQUES AU BENIN

Tél. (229) 01 51 45 79 87

Adresse. Guinkomey, rue 108, Cotonou, Bénin

E-mail. contact.abmed@gouv.bj

www.abmed.bj



 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 2 sur 114
--	--	--

Tables des matières

Sigles et abréviations	6
Glossaire	8
Avant-propos	14
1. Introduction	15
2. Objectifs et champs d'application	16
2.1. Objectif	16
2.2. Champs d'application	16
3. Cibles des lignes directrices	16
4. Documents de références	17
I. INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET GENERALES	18
I.1. Processus de demande d'Autorisation d'Essai Clinique (AEC) et conditions requises	18
1.1. Possibilité de réunion de pré-soumission de la demande d'Autorisation d'Essai Clinique (AEC)	18
1.2. Soumission officielle d'une demande d'Autorisation d'Essai Clinique (AEC)	19
1.2.1. Pièces constitutives de la demande	19
1.2.2. Format et langue	22
1.2.3. Modalités de soumission	22
1.3. Paiement des redevances	22
1.4. Certificat de bonnes pratiques de fabrication (BPF)	23
1.5. Publicité des essais cliniques	23
1.6. Qualifications des investigateurs	23
1.7. Capacité du site d'essai clinique	24
1.8. Exigences relatives au Comité indépendant de contrôle des données (CICD) (DSMB – Data Safety Monitoring Board)	24
1.8.1. Nomination des membres du DSMB	25
1.8.2. Charte du DSMB	25
1.8.3. Cas de non-exigence du DSMB	26
1.9. Exigences concernant les essais cliniques impliquant des populations spéciales	26
1.9.1. Personnes et groupes vulnérables	26
1.9.2. Femmes	27

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 3 sur 114
--	--	---

1.9.3. Population pédiatrique.....	28
1.9.4. Population gériatrique	28
I.2. Processus d'examen des demandes d'AEC et d'amendement	28
2.1. Évaluation des demandes d'Autorisation d'Essai Clinique	28
2.1.1. Modalités d'évaluation.....	29
2.1.2. Décision et dispositions complémentaires	30
2.2. Délais d'instruction des demandes d'AEC.....	30
2.2.1. Délai d'instruction des nouvelles demandes d'AEC	30
2.2.2. Délai d'instruction des demande d'AEC en Fast Track (accéléré)	30
2.3. Validité de l'Autorisation d'Essais Cliniques (AEC).....	30
2.4. Refus d'autorisation	30
2.5. Enregistrement des essais cliniques	31
I.3. Conduite des essais cliniques (exigences après autorisation d'essai clinique)	31
3.1. Durant la mise en œuvre de l'étude.....	32
3.1.1. Demande d'autorisation d'importation spéciale et étiquetage des produits expérimentaux	32
3.1.2. Notification de début de l'essai clinique	33
3.1.3. Déclaration des événements indésirables (EIG) et des effets indésirables inattendus (EIGI)	33
3.1.4. Soumission des rapports d'avancements.....	34
3.1.5. Inspections des sites d'essais cliniques	34
3.1.6. Amendements (modifications) au protocole	37
3.1.7. Infractions et peines	40
3.1.8. Appels	40
3.2. Après la fin de l'étude	41
3.2.1. Notification d'arrêt de l'essai clinique	41
3.2.2. Élimination des produits expérimentaux.....	42
3.2.3. Publication des résultats des essais cliniques	44
II. EXIGENCES SUR LA PRESENTATION DONNEES SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUES DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX.....	44
II.1. Exigences applicables au module 2.....	45
1.1. Dispositions d'application du Module 2	45
1.1.1. Médicaments expérimentaux déjà autorisés au Bénin	46

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 4 sur 114
--	--	--

1.1.2. Médicaments auxiliaires disposant d'une AMM au Bénin	46
1.1.3. Médicaments auxiliaires sans AMM au Bénin	46
1.1.4. Cas des médicaments génériques	46
1.2. Organisation des données du module 2	46
II.3 Exigences applicables au module 3.....	47
3.1. Objectif de l'évaluation des données qualité	47
3.2. Disposition d'application du module 3	48
3.3. Organisation des données du module 3	48
II.4. Exigences applicables au module 4.....	48
4.1. Objectifs de l'évaluation de la sécurité non clinique	48
4.2. Dispositions d'application du module 4	49
4.3. Organisation des données non cliniques.....	50
4.4. Autres exigences du module 4	50
II.5. Exigences applicables au Module 5.....	50
5.1. Objectifs de l'évaluation de la sécurité clinique	50
5.2. Dispositions d'application du module 5	51
5.3. Organisation des données cliniques.....	51
III. DISPOSITIFS MÉDICAUX ET PRODUITS DE DIAGNOSTIC	52
III.1 Demande d'AEC pour les DM et produits de diagnostic.....	52
III.2. Cas de non-demande d'AEC pour le DM et produits de diagnostic.....	52
III.3 Procédure de demande d'AEC pour les DM et produits de diagnostic.....	53
III.4 Conduite d'essais cliniques impliquant des DM et des produits de diagnostic	54
III.5. Importation de dispositifs expérimentaux et de diagnostics.....	54
Annexe(s).....	55
Annexe 1 : Liste de contrôle (Checklist)	55
Annexe 2 : Formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique	55
Annexe 3 : Contenu du protocole d'étude	55
Annexe 4 : Table des matières de la brochure de l'investigateur	60
Annexe 5 : Formulaire de déclaration d'un événement indésirable grave	61
Annexe 6 : Déclaration du demandeur.....	61

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 5 sur 114
--	--	--

Annexe 7 : Déclaration de l'investigateur principal	61
Annexe 8 : Déclaration des co-investigateurs et autres membres du personnel participant	61
Annexe 9 : Déclaration du moniteur régional	61
Annexe 10 : Format de CV recommandé pour le personnel chargé des essais cliniques.....	61
Annexe 11 : Déclaration financière conjointe signée entre le promoteur et.....	62
Annexe 12 : Indemnisation des sites et des investigateurs par le promoteur.....	62
Annexe 13 : Documents essentiels pour la conduite d'un essai clinique	63
Annexe 14 : Procédure de routine de traitement des demandes d'autorisation d'essais cliniques...74	74
Annexe 15 : Procédure accélérée de traitement des demandes d'autorisation de mise en œuvre..75	75
Annexe 16 : Formulaire de demande d'ASI des produits expérimentaux	77
Annexe 17 : Formulaire de rapport semestriel d'avancement des essais cliniques.....	77
Annexe 18 : Formulaire de rapport de clôture du site de l'essai clinique.....	77
Annexe 19 : Exemples de modifications substantielles et non substantielles pour l'ABMed	77
Annexe 20 : Délais de traitement des documents soumis à l'ABMed	88
Annexe 21 : Exigences détaillées pour la présentation des données du module 2	89
Annexe 22 : Exigences détaillées pour la présentation des données du module 3	92

 <p>ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</p>	Ligne Directrice	Réf : NA
	EC-LD-0001	Version : 1
	Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Date d'application : 12/09/2025 Page 6 sur 114

Sigles et abréviations

ABMed	: Agence Béninoise du Médicament et des autres produits de santé
AQ	: Assurance Qualité
BI	: Brochure de l'Investigateur
BPC	: Bonnes Pratiques Cliniques
BPCL	: Bonnes Pratiques Cliniques et de Laboratoire
BPF	: Bonnes Pratiques de Fabrication
BPL	: Bonnes Pratiques de Laboratoire
CA	: Certificat d'Analyse
CE	: Conformité Européenne
CEI	: Comité d'Ethique Indépendant
CEP	: Certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne
CICD	: Comité Indépendant de Contrôle des Données
CIOMS	: Council for International Organizations of Medical Sciences (Conseil des organisations internationales des sciences médicales)
CIS	: Comité Indépendant de Surveillance
CNERS	: Comité National d'Ethique pour la Recherche en Santé
CRF	: Case Report Form (Formulaire de déclaration de cas)
CRO	: Contract Research Organization (Organisation de recherche sous contrat)
FCE	: Formulaires de Consentement Eclairé
FDEC	: Formulaire de Demande d'Essai Clinique
CTC	: Clinical Trial Model Certificate (Certificat de modèle d'essai clinique)
CTD	: Common Technical Document (Document Technique Commun)
DCI	: Dénomination Commune Internationale
DSMB	: Data and Safety Monitoring Board (Comité de surveillance et de suivi des données)
DSUR	: Development Safety Update Report (Rapport de Mise à Jour sur la Sécurité du Développement)
DMF	: Drug Master File (Fiche maîtresse du médicament)
EIG	: Evénement Indésirable Grave
EIGI	: Effets Indésirables Graves Inattendus
EIM	: Effet Indésirable Médicamenteux

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 7 sur 114
--	--	---

ESB	: Encéphalopathie Spongiforme Bovine
EST	: Encéphalopathie Spongiforme Transmissible
FIH	: First In Human (Première administration à l'homme)
FMM	: Fichier maître du médicament
FN	: Formulaire National
ICH	: International Conference on Harmonization (Conférence Internationale d'Harmonisation)
IP	: Investigateur Principal
IPA	: Ingrédient Pharmaceutique Actif
ISO	: International Organization for Standardization (Organisation internationale de normalisation)
ME	: Médicament Expérimental
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PE	: Produit Expérimental
Ph. Eur	: Pharmacopée Européenne
PPF	: Produit Pharmaceutique Fini
RAS	: Rapport Annuel de sécurité
RCP	: Résumé des Caractéristiques du Produit
USP	: United States Pharmacopoeia (Pharmacopée américaine)

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 8 sur 114
--	--	---

Glossaire

Accès direct : permission d'examiner, d'analyser, de vérifier et de reproduire tous les dossiers et les rapports nécessaires à l'évaluation d'un essai clinique. Toute partie (organismes de réglementation nationaux ou étrangers, surveillants et vérificateurs du promoteur) ayant directement accès à ces documents doit prendre toutes les précautions raisonnables, dans les limites des exigences réglementaires applicables, pour assurer la confidentialité de l'identité des sujets et de l'information appartenant exclusivement au promoteur.

Amendement au protocole : description écrite des modifications apportées à un protocole ou d'une clarification formelle d'un protocole.

Avis éthique : décision délivrée par le Comité National d'Ethique pour la Recherche en Santé (CNERS). Il peut être favorable ou défavorable.

ABMed : Agence Béninoise du Médicament et des autres produits de santé ou son acronyme « ABMed ».

Assembler : conditionnement du produit, avec ou sans d'autres médicaments de même description, dans un récipient qui est étiqueté avant que le produit ne soit utilisé ou fourni.

Assurance de la qualité : toutes les mesures prévues et systématiques garantissant que l'essai est réalisé conformément aux bonnes pratiques cliniques (BPC) et aux exigences réglementaires applicables et que les données sont produites, consignées et présentées conformément à ces mêmes directives.

Biodisponibilité : comment un principe actif devient disponible dans l'organisme pour produire son action thérapeutique. Elle est caractérisée par des données de pharmacocinétique, c'est-à-dire par la quantité de principe actif disponible (qui atteint le sang) et la vitesse de ce processus ;

Bioéquivalence : essai clinique destiné à comparer le comportement in vivo d'un médicament générique à celui du médicament de référence.

Bonnes pratiques cliniques (BPC) : norme concernant la conception, la réalisation, l'efficacité, la surveillance et la vérification d'essais cliniques ainsi que l'enregistrement, l'analyse et la présentation des données s'y rattachant et qui garantit la fiabilité et l'exactitude des données et des résultats

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 9 sur 114
--	--	--

présentés ainsi que la protection des droits, de l'intégrité et de l'identité des sujets.

Bonnes pratiques de laboratoire (BPL) : système de garantie de la qualité du mode d'organisation et de fonctionnement des laboratoires qui réalisent des essais de sécurité non cliniques sur les produits chimiques.

Bonnes pratiques de fabrication : partie de l'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments expérimentaux sont systématiquement produits et contrôlés selon les normes de qualité appropriées à l'usage auquel ils sont destinés et comme l'exige l'autorisation de mise sur le marché.

Brochure pour l'investigateur : compilation des données cliniques et non cliniques sur le produit expérimental et ayant trait à l'étude dudit produit sur des sujets humains.

Comité indépendant de contrôle des données (CICD) : comité indépendant de contrôle des données pouvant être établi par le promoteur et chargé, d'une part, d'évaluer périodiquement le déroulement d'un essai clinique, les données sur la sécurité et les résultats critiques concernant l'efficacité et, d'autre part, de formuler des recommandations concernant la poursuite, la modification ou l'interruption d'un essai.

Comité National d'Ethique pour la Recherche en Santé (CNERS) : l'organe consultatif, indépendant, composé de professionnels de la santé et de membres de diverses couches socioprofessionnelles chargé de préserver les droits, la sécurité et le bien-être des participants à un projet de recherche et de rassurer le public sur ce sujet, notamment en formulant un avis sur le protocole de recherche, l'aptitude des investigateurs, ainsi que sur les méthodes et les documents à utiliser pour informer les participants sur le projet de recherche en vue d'obtenir leur consentement éclairé.

Confidentialité : non-divulgation, à des personnes autres que les personnes autorisées, d'information exclusive au promoteur ou de l'identité d'un participant.

Consentement éclairé : processus par lequel un sujet confirme de son plein gré sa volonté de participer à un essai particulier, après avoir été informé de tous les aspects de l'essai pouvant influer sur sa décision. Un consentement éclairé est consigné sur un formulaire écrit, signé et daté.

Contrôle de la qualité : techniques et activités à caractère opérationnel mises en œuvre dans le cadre du système d'assurance de la qualité, pour vérifier que les exigences de qualité applicables aux

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 10 sur 114
--	--	--

activités liées à l'expérimentation sont satisfaites.

Demandeur : promoteur ou son représentant légal chargé du dépôt de la demande d'autorisation d'essai clinique auprès de l'ABMed et des autres informations de suivi de l'essai.

Dispositif médical : produit, réactif, matériel, instrument et système, ses composants et accessoires, ainsi que tout récipient pour échantillons, destiné spécifiquement à être utilisé in vitro, seul ou en combinaison, dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, afin de fournir une information concernant un état physiologique ou pathologique, avéré ou potentiel, ou une anomalie congénitale, pour contrôler des mesures thérapeutiques, ou pour déterminer la sécurité d'un prélèvement d'éléments du corps humain ou sa compatibilité avec des receveurs potentiels.

Documents essentiels : documents permettant l'évaluation, individuelle et collective, du déroulement d'une étude et de la qualité des données produites.

Données sources : ensemble des informations figurant dans des documents originaux, ou dans des copies authentifiées de ces documents, relatif aux examens cliniques, aux observations ou à d'autres activités menées dans le cadre d'une expérimentation humaine et nécessaires à la reconstitution et à l'évaluation de la recherche. Les documents dans lesquels les données sources sont enregistrées sont appelés documents sources.

Effet indésirable : toute réaction nocive et non voulue à un produit expérimental, quelle que soit la dose administrée.

Effet indésirable inattendu : effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans le résumé des caractéristiques du produit ou la brochure de l'investigateur.

Essai clinique : toute investigation menée chez l'homme, en vue de découvrir ou de vérifier les effets cliniques et pharmacologiques d'un produit expérimental ou d'autres effets pharmacodynamiques liés à ce produit, d'identifier toute réaction indésirable à un produit expérimental, d'étudier la façon dont un produit expérimental est absorbé, distribué, métabolisé et excréte afin d'en évaluer la sécurité ou l'efficacité. Les termes « essai clinique » et « étude clinique » sont synonymes.

Essai clinique de phase I : phase de l'essai clinique qui correspond à la première administration à

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 11 sur 114
--	--	---

l'homme du médicament expérimental et qui permet d'en évaluer les doses toxiques.

Essai clinique de phase II : phase de l'essai clinique qui permet d'évaluer l'efficacité pharmacologique du médicament.

Essai clinique de phase III : phase comparative de l'essai clinique qui permet d'évaluer l'efficacité thérapeutique et la tolérance du médicament.

Essai clinique de phase IV : phase de l'essai, soit interventionnelle, soit observationnelle, qui se réalise après l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché et qui consiste à évaluer l'intérêt du médicament dans la vie réelle.

Essai multicentrique : essai clinique réalisé conformément à un protocole unique à plusieurs endroits différents et, par conséquent, par plus d'un investigateur.

Evènement indésirable : toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne qui se prête à un essai clinique, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit de l'essai clinique.

Evènement ou effet indésirable grave : évènement ou effet indésirable qui, quelle que soit la dose du médicament, entraîne la mort, met en jeu le pronostic vital immédiat du participant, nécessite une hospitalisation de plus de 24 heures ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque un handicap ou une incapacité importante ou durable, ou se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale ou tout effet jugé médicalement significatif par l'investigateur ou le promoteur.

Formulaire d'exposé de cas (FEC) ou Case Report Form (CRF) : document imprimé, optique ou électronique sur lequel sont consignés tous les renseignements sur les participants à l'essai et qui, selon le protocole, doit être présenté au promoteur.

Structure en charge du médicament : ABMed publique chargée de surveiller et de réglementer tous les aspects liés aux médicaments et aux produits de santé, depuis leur développement jusqu'à leur mise sur le marché, afin de garantir leur sécurité, leur efficacité et leur qualité.

Inspection : examen officiel, réalisé par un organisme de réglementation, des documents, des installations, des dossiers et de toute autre ressource que cet organisme estime être liée à l'essai

 <p>ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</p>	Ligne Directrice	Réf : NA
	EC-LD-0001	Version : 1
	Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Date d'application : 12/09/2025
		Page 12 sur 114

clinique et pouvant se trouver sur les lieux de l'essai, dans les installations du promoteur ou de l'organisme de recherche sous contrat (ORC) ou, encore, dans tout autre établissement que l'organisme de réglementation juge approprié.

Investigateur : personne responsable de la réalisation de l'essai clinique sur les lieux de l'essai. Si, sur un site, l'essai est réalisé par une équipe d'investigateurs, l'investigateur responsable de l'équipe est appelé investigateur principal et les autres sont des co-investigateurs.

Investigateur coordonnateur : l'investigateur désigné par le promoteur parmi plusieurs investigateurs, lorsque la recherche se déroule sur plusieurs sites.

Médicament auxiliaire : médicament utilisé pour les besoins d'un essai clinique conformément au protocole, mais non comme médicament expérimental.

Médicament générique : copie conforme d'un médicament original dont le brevet est tombé dans le domaine public : de même forme pharmaceutique (gélule, comprimé, solution ou suppositoire) avec exactement les mêmes propriétés que le produit d'origine.

Moniteur : personne nommée par le promoteur ou l'organisme de recherche sous contrat et qui en est responsable de la surveillance et de la communication de l'avancement de l'essai et de la vérification des données.

Participant : personne qui participe à un essai clinique, que ce soit dans le groupe expérimental ou dans le groupe témoin.

Personne qualifiée : personne qui justifie d'une formation et d'une expérience pour conduire un essai clinique et fournit la preuve de ses qualifications par un curriculum vitae à jour ou d'autres documents pertinents.

Produit expérimental : forme pharmaceutique d'un ingrédient actif ou placebo mis à l'essai ou utilisé comme produit de référence dans un essai clinique, y compris un produit dont la mise sur le marché a été autorisée et qui est utilisé (formulé ou emballé) d'une manière autre que la forme approuvée ou selon des indications non approuvées ou, encore, pour recueillir des données supplémentaires concernant une utilisation approuvée.

 <p>ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</p>	<p>Ligne Directrice</p> <p>EC-LD-0001</p> <p>Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques</p>	<p>Réf : NA</p> <p>Version : 1</p> <p>Date d'application : 12/09/2025</p> <p>Page 13 sur 114</p>

Produit pharmaceutique fini (PPF) : forme galénique finie d'un produit pharmaceutique, qui a subi toutes les étapes de fabrication, y compris l'emballage dans son récipient final et l'étiquetage.

Promoteur : personne, entreprise, établissement ou organisme chargé de la mise en œuvre, de la gestion ou du financement d'un essai clinique.

Protocole : document dans lequel sont décrits les objectifs, la conception, la méthodologie, les remarques d'ordre statistique et les diverses étapes d'un essai. Le protocole fournit d'ordinaire le contexte et la raison d'être de l'essai, mais ces renseignements peuvent être fournis dans d'autres documents cités dans le protocole. Tout au long du présent document, le terme « protocole » renvoie au protocole et aux modifications s'y rattachant.

Randomisation : procédé selon lequel l'attribution d'un traitement à une personne se prêtant à la recherche est réalisée de façon aléatoire, en vue de réduire les biais dans la réalisation de la recherche.

Rapport d'étude : la description écrite des résultats intermédiaires ou finaux d'un essai clinique.

Registre national : la base de données créée par l'ABMed qui contient et gère les informations relatives à un essai clinique soumis par un demandeur.

Représentant légal : personne, personne morale ou toute autre entité autorisée en vertu de la loi pertinente à consentir, au nom d'un éventuel sujet, à la participation de ce sujet à l'essai clinique.

Site d'essai clinique : lieu où se déroulent les activités liées à l'essai.

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 14 sur 114
---	--	---

Avant-propos

L'Agence béninoise du Médicament et des autres produits de Santé (ABMed) est la structure du médicament chargée d'assurer la supervision des essais cliniques conduits sur le territoire béninois, conformément à l'article 80 de la loi n°2021-03 du 1^{er} février 2021 portant organisation des activités pharmaceutiques en République du Bénin.

Afin d'assurer cette importante fonction réglementaire, l'ABMed a élaboré les présentes lignes directrices, qui précisent les exigences applicables aux promoteurs et investigateurs impliqués dans la planification et la mise en œuvre des essais cliniques au Bénin.

Consciente de l'évolution rapide des connaissances scientifiques et des bonnes pratiques internationales, l'ABMed s'engage à mettre à jour régulièrement ce document. À ce titre, elle encourage l'ensemble des parties prenantes : promoteurs, chercheurs, comités d'éthique, professionnels de santé et partenaires techniques, à formuler des suggestions constructives permettant d'améliorer et d'adapter ces lignes directrices aux besoins du contexte national et aux avancées du domaine.

Ce document constitue ainsi un outil de référence pour tous les acteurs impliqués dans les essais cliniques au Bénin, au service d'une recherche éthique, rigoureuse et tournée vers la protection des participants et le progrès de la santé publique.

Dr Yossounon Chabi

Directeur Général

Diffusion

Confidentielle

Interne

Publique

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 15 sur 114
--	--	--

1. Introduction

Les essais cliniques sont des investigations scientifiques planifiées et menées chez l'homme afin de recueillir des informations sur la sécurité et l'efficacité des médicaments et autres produits de santé. Ces investigations impliquent l'administration de produits expérimentaux à des patients, ou des volontaires sains afin de générer des données qui pourront être utilisées ultérieurement pour l'autorisation de mise sur le marché d'un produit.

Au Bénin, une demande d'autorisation de mise en œuvre d'essai clinique est requise pour tout produit expérimental incluant des médicaments et autres produits de santé ayant ou non reçu une autorisation de mise sur le marché et utilisé dans un essai clinique. Cette autorisation est délivrée par la structure en charge du médicament, l'Agence béninoise du Médicament et des autres produits de Santé qui est chargé d'assurer la supervision des essais clinique au Bénin.

C'est dans cette perspectives que ces directives ont été élaborées pour aider les demandeurs à préparer les demandes d'autorisation de mise en œuvre d'essai clinique au Benin. Les principes des bonnes pratiques cliniques (BPC) ainsi que d'autres considérations éthiques y sont également détaillés, afin de garantir la protection des participants contre tout préjudice pouvant résulter de leur participation à des essais cliniques.

La portée de ce document s'étend à tous les types d'essais cliniques, qu'ils soient à visée commerciale, académique ou institutionnelle, et couvre l'ensemble du cycle de vie de l'essai clinique, de la soumission de la demande à la publication des résultats.

Le document est divisé en trois sections, réparties comme suit :

Section I : Informations administratives et générales ;

Section II : Exigences sur la présentation des données de qualité, non cliniques et cliniques ;

Section III : Essais cliniques sur les dispositifs médicaux et les produits de diagnostic.

Tous les essais cliniques portant sur des produits expérimentaux (médicaments) doivent répondre aux exigences des sections I et II. Les essais cliniques portant sur des dispositifs médicaux et des produits de diagnostic doivent se conformer aux sections I et III.

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 16 sur 114
--	--	--

2. Objectifs et champs d'application

2.1. Objectif

Les présentes lignes directrices ont pour objet de définir les principes, exigences et procédures applicables à la planification, à la soumission, à l'évaluation, à l'autorisation, à la mise en œuvre, au suivi et à la clôture des essais cliniques réalisés sur le territoire de la République du Bénin.

Elles visent à :

- garantir la protection, la sécurité, le bien-être et les droits des participants aux essais cliniques ;
- assurer la qualité scientifique, la crédibilité et l'intégrité des données générées ;
- promouvoir la conformité éthique et réglementaire des essais avec les standards nationaux et internationaux, notamment les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) de l'ICH et les lignes directrices de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) ;
- servir de référence pour l'ensemble des acteurs impliqués dans la recherche clinique, notamment les promoteurs, investigateurs, moniteurs, comités d'éthique, établissements de santé et partenaires techniques.

2.2. Champs d'application

Les présentes lignes directrices s'appliquent à :

- tous les essais cliniques impliquant des médicaments, vaccins, produits biologiques, dispositifs médicaux ou produits de diagnostic in vitro conduits sur le territoire du Bénin ;
- les essais multicentriques incluant au moins un site d'investigation localisé au Bénin ;
- les essais réalisés à des fins de développement, d'évaluation thérapeutique ou de recherche académique.

3. Cibles des lignes directrices

Ces lignes directrices s'adressent à l'ensemble des parties prenantes impliquées dans la conduite des essais cliniques au Bénin, notamment : les promoteurs et leurs représentants légaux, les investigateurs principaux et co-investigateurs, les organisations de recherche sous contrat (CRO), les comités d'éthique, les institutions de recherches et académiques, ainsi que toute entité participant à la supervision, au suivi ou à l'évaluation des essais cliniques.

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 17 sur 114
--	--	--

4. Documents de références

Les dispositions du présent document s'appuient sur les textes législatifs et réglementaires en vigueur en République du Bénin, ainsi que sur les normes et Lignes directrices internationales applicables à la recherche clinique. Les principales références incluent notamment :

- Textes nationaux
 - Loi n°2021-03 du 1er février 2021 portant organisation des activités pharmaceutiques en République du Bénin ;
 - Décrets et arrêtés d'application relatifs à la mise en œuvre des essais cliniques et à la création de l'ABMed ;
- Lignes directrices de l'ICH
 - ICH E6(R2) - Bonnes Pratiques Cliniques ;
 - ICH E3 à ICH E16 - Directives relatives à la conception, à la conduite et au rapport des essais cliniques ;
 - ICH E7 (Population gériatrique), ICH E11 (Population pédiatrique) et ICH M3 (Études de toxicité de la reproduction) ;
- Directives de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) sur la conduite des essais cliniques et les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)
- Déclaration d'Helsinki (Association Médicale Mondiale) sur les principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains
- Directives du CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains
- Normes ISO relatives aux dispositifs médicaux et produits de diagnostic in vitro
- Directives du Forum africain de réglementation des vaccins (AVAREF) sur la collaboration régionale en matière d'évaluation conjointe des essais cliniques.

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 18 sur 114
--	--	--

I. Informations administratives et générales

Cette section présente le cadre administratif et réglementaire applicable à toutes les phases du cycle de vie d'un essai clinique au Bénin : du dépôt de la demande d'autorisation auprès de l'ABMed jusqu'à la notification de clôture de l'essai. Elle expose les processus de soumission dans un format harmonisé, les pièces justificatives à fournir, les délais réglementaires, les obligations réglementaires imposés aux demandeurs.

Les promoteurs et leurs représentants sont donc invités à lire attentivement la section I avant toute transmission de dossier, afin de garantir la complétude et la conformité des informations soumises à l'ABMed, d'éviter des demandes de compléments et de sécuriser les délais d'instruction.

I.1. Processus de demande d'Autorisation d'Essai Clinique (AEC) et conditions requises

1.1. Possibilité de réunion de pré-soumission de la demande d'Autorisation d'Essai Clinique (AEC)

Les demandeurs peuvent demander une réunion de pré-soumission auprès de l'ABMed, afin de discuter des questions pertinentes relatives aux aspects scientifiques, techniques ou réglementaires de l'essai clinique à réaliser avant une soumission officielle de demande d'AEC.

Lors de la demande, le demandeur devra fournir un dossier de demande de réunion de pré soumission constitué des éléments suivant :

- Une lettre de demande adressé au DG de l'ABMed, indiquant l'objet de la réunion, le titre abrégé de l'essai clinique, les noms et fonctions des membres de l'équipe chargée de l'étude concerné par la réunion, la date et heure proposées ainsi que le format de réunion (présentiel / visioconférence) ;
- Le synopsis ou protocole abrégé de l'essai clinique concerné (≤ 10 pages) ;
- La Liste structurée des questions ou le(s) sujet(s) devant être discutés avec l'ABMed ;
- Tout document de référence succinct (tableau récapitulatif des études non cliniques/cliniques, schéma global de développement, sommaire qualité) au besoin.

Le dossier de demande de réunion de pré-soumission complet doit parvenir à l'ABMed **au moins trente (30) jours calendaires** avant la date de réunion proposée.

Le dossier de demande de réunion de pré-soumission doit être soumise par courriel sur la boîte courriel essaiscliniques.abmed@gouv.bi, par le promoteur ou son représentant.

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 19 sur 114
--	--	--

L'ABMed examine la demande et y répond de manière appropriée dans un délai de **(20) jours ouvrés** après avoir accusé réception de la demande, avec un courrier de réponse adressé au demandeur pour soit :

- confirmer la date, l'heure et la durée prévues ;
- proposer un report ;
- donner un refus si la réunion n'est pas jugée nécessaire.

Après la tenue de la réunion, le promoteur ou son représentant légal doit transmettre par l'adresse courriel du service des essais clinique essaiscliniques.abmed@gouv.bj, le compte-rendu officiel des discussions dans les quinze **(15) jours calendaires** suivant la rencontre ; celui-ci sera versé au dossier de demande d'AEC.

1.2. Soumission officielle d'une demande d'Autorisation d'Essai Clinique (AEC)

La soumission officielle de la demande d'Autorisation d'Essai Clinique (AEC) doit être effectuée exclusivement via la plateforme numérique du gouvernement béninois (www.service-public.bj).

1.2.1. Pièces constitutives de la demande

Les documents constitutifs du dossier doivent être présentés dans l'ordre prescrit à l'annexe 1 et soumis sous format électronique conformément aux instructions de la plateforme.

Le dossier de demande d'AEC doit être complet et inclure les éléments de la liste de contrôle (checklist) présentée à l'annexe 1, afin de garantir la conformité réglementaire et de faciliter l'examen du dossier par l'ABMed.

Liste des pièces constitutives de la demande d'AEC :

- La lettre de demande adressée au Directeur général de l'ABMed ;
- Le formulaire de demande d'essai clinique rempli et signé (Annexe 2) ;
- Le protocole d'essai clinique en français (Annexe 3) ;
- La version originale du protocole s'il est rédigé dans langue autre que le français ;
- La lettre d'information et le formulaire de consentement éclairé en français ;

 <p>ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</p>	Ligne Directrice	Réf : NA
	EC-LD-0001	Version : 1
	Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Date d'application : 12/09/2025
		Page 20 sur 114

- L'avis favorable du comité national d'éthique pour la recherche en santé (CNERS) en cas de soumission séquentielle ou, la copie de l'accusé de réception de la soumission du protocole d'étude au comité d'éthique en cas de soumission parallèle ;
- Les formulaires de rapport de cas vierges, ou *case report form* en anglais ;
- La brochure de l'investigateur ;
- Le formulaire de notification d'événements indésirables graves à utiliser dans l'étude (le cas échéant) ;
- Une ou plusieurs copies des annonces publicitaires de recrutement (le cas échéant) et les questionnaires ;
- Les informations sur le(s) produit(s) expérimentaux (AMM ou RCP, ou dossier pharmaceutique du produit s'il n'a pas une AMM)
- La proposition d'étiquetage et de notice pour tous les produits expérimentaux en français ;
- Le certificat de BPF pour le(s) site (s) de production des produits expérimentaux ;
- Le ou les certificat(s) d'analyse des produits expérimentaux ;
- Le ou les certificats des produits des traitements concomitants si ces produits ne disposent pas d'AMM au Bénin ;
- Le ou les certificat(s) d'accréditation des laboratoires au cas échéant la preuve de reconnaissance par le ministère de la santé du Bénin ;
- Les lettres d'accès autorisant l'ABMed à consulter les fichiers du maître du site d'essai clinique (FME) le cas échéant ;
- La déclaration sur l'honneur signée par le demandeur et la procuration permettant au demandeur d'agir pour le compte du promoteur lorsque le demandeur n'est pas le promoteur ;
- Les déclarations de l'investigateur principal, des co-investigateurs & personnel participant à l'essai clinique et du/des moniteurs (Annexes 8 & 9) ;
- Les curriculums vitae signés de tous les personnels clés (investigateur principale et co-investigateur) qui participent à l'essai clinique (Annexe 10) ;

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 21 sur 114
--	--	--

- La preuve que tous les personnels clés ont suivi des formations de base sur les BPC au cours des deux dernières années ;
- La déclaration financière conjointe signée entre le promoteur et l'investigateur principal (Annexe 11) ;
- La preuve de l'enregistrement de l'essai clinique dans le registre panafricain des essais cliniques (PACTR) ;
- La preuve de l'indemnisation du promoteur pour les investigateurs et le site de l'essai clinique (Annexe 12) ;
- La preuve de l'enregistrement des principaux investigateurs auprès d'un organisme professionnel statutaire ;
- La copie certifiée conforme de la couverture d'assurance nationale ou internationale couvrant les participants à l'étude ;
- Le budget détaillé de l'étude en francs CFA ;
- La charte et la composition du CICD (DSMB en anglais) (le cas échéant) ;
- Les informations sur le(s) produit(s) expérimentaux (AMM ou RCP, ou dossier pharmaceutique du produit s'il n'a pas une AMM)

Le dossier pharmaceutique est à fournir si le produit expérimental est un médicament ou un vaccin ou un produit biologique (se référer à la section II des présentes lignes directrices pour les exigences applicables à ces modules)

NB : Autres conditions

- Une demande de réalisation d'un essai clinique peut être faite par un promoteur ou son représentant légal ;
- Une déclaration du promoteur doit être fournie indiquant que toutes les informations contenues dans la demande ou auxquelles elle fait référence sont complètes et exactes et ne sont ni fausses ni trompeuses ;
- Dans le cas d'essais multicentriques, un investigateur coordinateur national doit également signer le formulaire de demande ;

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 22 sur 114
--	--	---

- Si l'essai clinique fait partie d'une étude internationale, des informations concernant les autres pays participants doivent être fournies ;
- L'approbation ne sera accordée qu'après la soumission par le demandeur de l'avis favorable du Comité National d'Éthique pour la Recherche en Santé (CNERS) ;
- L'ABMed peut reconnaître les décisions d'essais cliniques ou approuver les rapports et informations d'essais cliniques d'autres agences de réglementation pharmaceutique au moins de niveau de maturité 3 (NM3) et aussi ceux issus des examens conjoints d'évaluation des demandes d'autorisation de mise en œuvre d'essais cliniques organisés par le Forum africain de réglementation des vaccins (AVAREF) dont le Benin est membre.

1.2.2. Format et langue

Les fichiers doivent être versés sur la plateforme au format Word ou PDF. Pour le format PDF, il est demandé d'utiliser le format « texte » et non le format « image ».

Toutes les demandes, ainsi que les documents annexes, y compris les fiches d'information des participants et les formulaires de consentement éclairé (FCE) doivent être rédigés en langue française. Lorsque les documents ne sont pas rédigés en français, une copie du document dans sa langue originale, accompagnée d'une traduction certifiée conforme en français, doit être fournie.

1.2.3. Modalités de soumission

Préalablement à la mise en œuvre de son essai clinique, le promoteur transmet un dossier de demande d'autorisation d'essai clinique (AEC) par voie électronique, en le soumettant sur la plateforme gouvernementale accessible par le lien internet suivant : www.service-public.bj

Sur la plateforme, lors de la transmission du dossier de demande d'AEC, le promoteur devra saisir des informations dans des champs spécifiques et adresser en pièces jointes les documents du dossier, comme le protocole par exemple.

Par ailleurs, la plateforme attribue un numéro PS à chaque demande d'AEC lors du dépôt du dossier, auquel le promoteur doit faire référence dans toute transmission ultérieure relative à cette demande.

1.3. Paiement des redevances

Les frais doivent être payés directement en ligne via la plateforme numérique gouvernementale (www.service-public.bj) lors de la soumission de la demande. Tous les frais bancaires sont à la charge

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ République du Bénin	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 23 sur 114
--	--	--

du demandeur et la quittance doit être gardée pour preuve de payement.

1.4. Certificat de bonnes pratiques de fabrication (BPF)

Il est de la responsabilité du promoteur d'assurer que les produits expérimentaux utilisés au cours d'un essai clinique sont produits selon les normes de BPF. À ce titre, le certificat de conformité aux BPF du site de fabrication doit être fourni pour chaque produit expérimental, ainsi que pour tout médicament auxiliaire ne disposant pas d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'ABMed.

Le certificat BPF doit être émis par l'autorité compétente du pays de fabrication et comporter, au minimum, les informations suivantes :

- la date d'inspection ;
- le nom et l'adresse du site de fabrication ;
- le numéro de licence de fabrication ;
- les formes pharmaceutiques autorisées à être fabriquées ;
- la durée de validité du certificat BPF ;
- l'identité et la fonction des signataires du certificat BPF.

1.5. Publicité des essais cliniques

Les essais cliniques peuvent faire l'objet d'une publicité destinée à faire leur promotion et à recruter des participants. Tout matériel publicitaire utilisé dans le cadre d'un essai clinique doit, avant son utilisation publique, être soumis et obtenir l'approbation de l'ABMed et du CNERS.

1.6. Qualifications des investigateurs

L'investigateur principal en charge d'un essai clinique doit être un médecin, un pharmacien ou un dentiste, résidant au Benin, enregistré à l'ordre national des médecins ou des pharmaciens ou des dentistes du Benin et jouissant d'une expérience antérieure en tant que co-investigateur dans au moins un essai clinique ; au cas où il n'est pas médecin, il doit être assisté d'un médecin justifiant d'une expérience suffisante dans le domaine concerné.

Dans le cas d'études multicentriques où l'investigateur coordonnateur n'est pas un résident du Benin, l'investigateur principal doit être un résident du Benin et doit assumer l'entièvre responsabilité de tous les sites d'essai clinique nationaux.

Tous les investigateurs d'un essai clinique ainsi que le moniteur de l'essai doivent avoir suivi une

 <p>ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</p>	Ligne Directrice	Réf : NA
	EC-LD-0001	Version : 1
	Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Date d'application : 12/09/2025
		Page 24 sur 114

formation officielle sur les bonnes pratiques cliniques (BPC) au cours des deux dernières années.

L'investigateur doit s'assurer qu'il dispose de suffisamment de temps pour mener etachever l'essai, et que d'autres engagements ou essais ne détournent pas les participants, les ressources ou les installations essentiels de l'essai en cours.

Dans le cas d'études multicentriques où l'investigateur coordonnateur n'est pas un résident du Benin, l'investigateur principal doit être un résident du Benin et doit assumer l'entièvre responsabilité de tous les sites d'essai clinique nationaux.

1.7. Capacité du site d'essai clinique

Les essais cliniques doivent être menés dans des conditions qui garantissent une sécurité adéquate pour les participants. Le site choisi doit être approprié au stade de développement du produit et aux risques encourus. Le site d'essai doit disposer d'installations adéquates, notamment de laboratoires, d'équipements et d'un personnel médical, paramédical et administratif suffisant pour soutenir l'essai et faire face à toutes les urgences raisonnablement prévisibles. Toutes les analyses de laboratoire doivent être validés et les principes des bonnes pratiques de laboratoire (BPL) doivent être respectés.

1.8. Exigences relatives au Comité indépendant de contrôle des données (CICD) (DSMB – Data Safety Monitoring Board)

Le promoteur est tenu d'établir un comité indépendant de contrôle des données (CICD) afin de renforcer la sécurité des participants à l'essai dans les situations où les préoccupations en matière de sécurité peuvent être exceptionnellement élevées. Le DSMB doit être envisagé dans les situations suivantes :

- si l'essai est destiné à fournir des informations définitives sur l'efficacité et/ou la sécurité d'un produit expérimental ;
- s'il existe des données antérieures suggérant que le produit expérimental a le potentiel d'induire une toxicité potentiellement inacceptable ;
- si l'essai évalue la mortalité ou un autre critère d'évaluation majeur, de sorte que l'infériorité d'un bras de traitement a des implications sur la sécurité ainsi que sur l'efficacité ;
- s'il serait éthiquement important que l'essai s'arrête avant la date de fin prévue, si la question principale posée a reçu une réponse définitive, même si des questions secondaires ou des informations complètes sur l'innocuité n'ont pas encore été entièrement traitées ;

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 25 sur 114
--	--	---

- l'étude est réalisée dans une population vulnérable comme les enfants, les femmes enceintes ou les personnes très âgées, ou d'autres populations vulnérables, comme les personnes en phase terminale ou dont la capacité mentale est diminuée ;
- l'étude est réalisée dans une population présentant un risque élevé de décès ou d'autres conséquences graves, même si l'objectif de l'étude porte sur un critère d'évaluation moins important ;
- l'étude est de grande envergure, de longue durée et multicentrique ;
- pour toute autre raison jugée pertinente par l'ABMed.

1.8.1. Nomination des membres du DSMB

Le promoteur doit nommer les membres du DSMB en tenant compte de leur expertise, de leur expérience dans le domaine des essais cliniques, de la participation à d'autres DSMB, ainsi que de l'absence de conflits d'intérêts majeurs.

L'expertise des membres du DSMB est déterminée sur la base des objectifs et de la conception de l'essai ainsi que de l'étendue des responsabilités confiées au DSMB. Au moins un membre doit être un expert local.

1.8.2. Charte du DSMB

Le promoteur doit soumettre une charte du DSMB au moment de la soumission de la demandes d'avis éthique du CNERS et de la soumission de la demande d'AEC.

La charte du DSMB comporte les éléments suivants :

- une déclaration générale des buts et des objectifs du DSMB ;
- les termes de référence ;
- la composition du DSMB ;
- les qualifications des membres du DSMB ;
- l'identification du ou des membre (s) locaux ;
- les rôles spécifiques, y compris les responsabilités des statisticiens ;
- le rôle des règles d'arrêt statistique ;
- la relation avec les investigateurs principaux et l'équipe de gestion de l'essai ;
- la clarification des pouvoirs de décision ;
- la manière dont les réunions du DSMB seront organisées ;

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 26 sur 114
--	--	--

- le DSMB sera-t-il aveugle au traitement ? ;
- quelles options le DSMB peut recommander ? ;
- sous quelle forme et à qui les décisions seront communiquées ? ;
- à qui le DSMB rendra compte ? ;
- le rôle du DSMB dans la publication des résultats ;
- la déclaration des conflits d'intérêts des membres du DSMB ;
- tout autre élément jugé pertinent et requis par l'ABMed.

1.8.3. Cas de non-exigence du DSMB

Le promoteur peut désigner et attribuer un moniteur de sécurité indépendant pour les essais de phase I ou II de moindre envergure et à faible risque qui ne nécessitent pas un DSMB complet. Le moniteur doit être un médecin spécialisé dans le domaine concerné par l'étude, qui examinera tous les événements indésirables pouvant survenir dans le cadre de l'étude.

1.9. Exigences concernant les essais cliniques impliquant des populations spéciales

1.9.1. Personnes et groupes vulnérables

Sont considérées comme personnes ou groupes vulnérables toutes celles dont la capacité à donner un consentement libre et éclairé ou à refuser de participer à un essai clinique peut être compromise ou indûment influencée, notamment en raison :

- d'une position de dépendance hiérarchique, économique, sociale, institutionnelle ou médicale ;
- d'une situation de précarité ou d'exclusion sociale ;
- d'une fragilité physique, mentale ou psychologique ;
- ou de limitations d'accès à l'information, telles que l'analphabétisme ou la barrière linguistique.

A ce titre, sont inclus, sans que cette liste soit exhaustive : les personnes analphabètes, les personnes vivant avec un handicap, les populations marginalisées ou stigmatisées, les détenus et personnes vivant en institution, les sans-abris, les chômeurs, les réfugiés, les personnes déplacées, les minorités ethniques ou raciales, les nomades, ainsi que les personnes atteintes de maladies incurables, chroniques ou fortement stigmatisantes.

Lorsqu'un essai clinique implique de telles personnes ou groupes, le promoteur et l'investigateur

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 27 sur 114
--	--	--

doivent :

- justifier scientifiquement et éthiquement la nécessité de leur inclusion ;
- démontrer que les risques prévisibles sont minimisés et proportionnés au bénéfice attendu ;
- mettre en place des mesures renforcées de protection (information adaptée, présence d'un témoin impartial pour la procédure de consentement, possibilité de retrait sans conséquence) ;
- garantir que la participation n'entraîne ni contrainte, ni incitation excessive, ni risque de représailles en cas de refus ;
- obtenir, le cas échéant, l'autorisation du représentant légal lorsque la capacité juridique du participant est limitée.

La conduite des essais cliniques impliquant des personnes ou groupes vulnérables doit se conformer strictement aux principes éthiques de la Déclaration d'Helsinki (Association Médicale Mondiale) et aux Directives internationales du CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences), notamment en matière de protection, de consentement et de proportionnalité du risque.

1.9.2. Femmes

Les essais cliniques doivent recruter des participants représentatifs de la ou des populations susceptibles d'utiliser le produit expérimental. Plus précisément il est recommandé :

- d'inclure un nombre suffisant de femmes dans les essais cliniques particulièrement lorsque les médicaments et autres produits de santé évalués dans ces essais sont destinés à être utilisés spécifiquement par des femmes ou par une population hétérogène incluant des femmes ;
- que les femmes, y compris celles en âge de procréer et les femmes ménopausées, soient incluses dès les premières étapes de la recherche sur les essais cliniques afin que les différences potentielles liées au sexe soient identifiées et prises en compte lors de la planification des essais pivots de phase III.

Bien qu'il puisse être raisonnable d'exclure les femmes durant les premières phases des essais cliniques pour des raisons médicales tels que la prise de traitement concomitant, leur inclusion doit être encouragée le plus tôt possible dans les phases de développement clinique afin que les interactions entre le ou les produits expérimentaux et les traitements concomitants puissent être identifiées et

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 28 sur 114
--	--	---

évaluées.

Les directives ICH M3 particulièrement celles concernant les études de la toxicité du produit expérimental sur la reproduction doivent être suivies lorsque des femmes en âge de procréer ou non participent à l'essai.

1.9.3. Population pédiatrique

Les essais cliniques pédiatriques sont encouragés et doivent être menés selon les recommandations indiquées dans les directives ICH-E6 et ICH-E11.

Population gériatrique

Les essais cliniques sur les personnes âgées ainsi que l'inclusion de personnes âgées dans les essais cliniques sont encouragés. Ces essais cliniques doivent être menées selon les directives ICH-E7.

Les essais cliniques portant sur les populations gériatriques sont particulièrement recommandés pour de :

- nouveaux produits de recherche qui sont susceptibles d'être utilisés de façon significative chez les personnes âgées, soit parce que la maladie que l'on veut traiter est une maladie caractéristique du vieillissement (exemple la maladie d'Alzheimer), soit parce que l'on sait que la population à traiter comprend un nombre important de patients gériatriques (exemple l'hypertension) ;
- nouvelles formulations et nouvelles associations de médicaments établies lorsqu'il existe des raisons spécifiques de s'attendre à ce que des conditions communes aux personnes âgées (par exemple, insuffisance rénale ou hépatique, altération de la fonction cardiaque, maladies concomitantes ou médicaments concomitants) soient susceptibles d'être rencontrées et ne soient pas déjà traitées dans l'étiquetage actuel ;
- une nouvelle formulation ou une nouvelle association est susceptible de modifier la réponse du patient gériatrique (en termes de sécurité/tolérance ou d'efficacité) par rapport à celle du patient non gériatrique d'une manière différente des formulations précédentes ;
- nouvelles utilisations ayant un potentiel significatif d'application aux personnes âgées.

I.2. Processus d'examen des demandes d'AEC et d'amendement

2.1. Évaluation des demandes d'Autorisation d'Essai Clinique

Diffusion

Confidentielle

Interne

Publique

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 29 sur 114
--	--	---

L'Agence Béninoise du Médicament et des autres Produits de Santé (ABMed) procède à l'évaluation des dossiers de demande d'autorisation d'essai clinique dans le but de :

- vérifier la qualité pharmaceutique des produits expérimentaux et auxiliaires ;
- s'assurer que leur utilisation pendant et après l'essai ne présente aucun risque inacceptable pour la santé des participants ou du public ;
- évaluer la validité scientifique et méthodologique du protocole afin de confirmer que les objectifs de l'étude peuvent raisonnablement être atteints.

L'évaluation est conduite sous la supervision du Service des Essais Cliniques, selon le principe du "premier arrivé, premier servi", sauf dans les cas relevant de la procédure accélérée applicable en situation d'urgence de santé publique, telle que définie dans les lignes directrices sur la conduite des essais clinique en situation d'urgence.

Un dossier est considéré comme recevable dès lors qu'il est complet et conforme aux exigences de contenu et de format fixées dans les présentes lignes directrices. La date de réception du dossier complet marque le point de départ du délai officiel d'instruction.

2.1.1. Modalités d'évaluation

L'évaluation scientifique, technique et réglementaire des dossiers est assurée par des évaluateurs internes de l'ABMed, et/ou des experts externes, regroupés au sein du Comité technique des essais cliniques, placé sous la coordination du Service des Essais Cliniques.

Au cours de l'examen, l'ABMed peut, si nécessaire, solliciter auprès du demandeur des informations complémentaires, des clarifications techniques, des certificats additionnels ou des échantillons par le biais d'une lettre de notification officielle. Dès émission de cette notification, le processus d'évaluation est suspendu jusqu'à la réception d'une réponse complète.

Le demandeur dispose d'un délai maximal de quatre-vingt-dix (90) jours calendaires pour soumettre ses réponses.

Toutes les réponses aux requêtes figurant dans une même lettre doivent être transmises simultanément et en une seule soumission.

Le non-respect de ce délai ou la transmission partielle des éléments demandés entraîne la clôture administrative du dossier.

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 30 sur 114
--	--	--

2.1.2. Décision et dispositions complémentaires

La non-conformité du dossier aux exigences de fond ou de forme prévues dans les présentes lignes directrices entraîne son rejet motivé par l'ABMed.

L'ABMed se réserve le droit de demander toute information, documentation ou matériel supplémentaire, ou de définir des conditions particulières d'évaluation, lorsque cela est nécessaire pour apprécier de manière adéquate la sécurité, l'efficacité ou la qualité du produit expérimental.

Toutes les demandes d'autorisation d'essai clinique sont évaluées par l'ABMed selon les mêmes critères de rigueur, d'impartialité et de transparence, indépendamment de leur origine, de leur promoteur ou du type de produit concerné.

2.2. Délais d'instruction des demandes d'AEC

L'ABMed appliquera les délais suivants pour le traitement des demandes d'essais cliniques.

2.2.1. Délai d'instruction des nouvelles demandes d'AEC

Les demandes complètes seront évaluées dans les soixante (60) jours ouvrables suivant la réception de la demande (Annexe 14).

2.2.2. Délai d'instruction des demande d'AEC en Fast Track (accéléré)

Une évaluation accélérée peut se faire en cas d'urgence de santé publique ou sur demande du promoteur :

- sur demande du promoteur, l'évaluation se fait dans un délai de trente (30) jours ouvrés suivant sa soumission (Annexe 15) ;
- en cas d'urgence de santé publique, les conditions de réalisation sont définies dans les lignes directrices relatives à la conduite d'essais cliniques en situation d'urgence.

Dans ces cas, le demandeur s'acquittera des frais de demande d'essai clinique prescrits.

2.3. Validité de l'Autorisation d'Essais Cliniques (AEC)

L'autorisation d'essai clinique sera valide jusqu'à la durée proposée de l'étude indiquée dans la demande. Le maintien de la validité de l'autorisation est conditionné par la validation du rapport annuel d'avancement soumis à l'ABMed et aux résultats des inspections de BPC.

2.4. Refus d'autorisation

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 31 sur 114
--	--	--

L'ABMed n'autorise pas un essai clinique lorsqu'elle a la certitude que :

- les informations et les documents prévus par les lignes directrices n'ont pas été fournis ;
- la demande contient des informations erronées ;
- les informations fournies sont insuffisantes pour permettre à l'ABMed d'évaluer la sécurité et les risques du produit expérimental ou de l'essai clinique ;
- les questions posées par l'ABMed au sujet de la demande qui lui a été présentée n'ont pas reçu de réponses adéquates du demandeur ;
- l'essai clinique n'a pas reçu d'avis favorable du CNERS ;
- l'utilisation du produit expérimental aux fins de l'essai clinique met en danger la santé d'un participant à l'essai clinique ou de toute autre personne ;
- les objectifs de l'essai clinique ne seront pas atteints ;
- il n'est pas dans l'intérêt public d'autoriser l'essai clinique ;
- tout autre motif raisonnable déterminé par l'ABMed.

À la suite de l'autorisation d'un essai clinique ou d'une modification, les renseignements concernant les refus d'autres Autorités de réglementation doivent être soumis sous forme de notification. Cette information sera ajoutée au dossier.

2.5. Enregistrement des essais cliniques

L'ABMed est tenue d'enregistrer toutes les demandes d'AEC qu'elle reçoit dans une base de données ainsi que les décisions finales prises après évaluation de ces demandes. Le demandeur est tenu d'enregistrer l'essai clinique dans le registre panafricain des essais cliniques (PACTR). Le numéro d'enregistrement de l'essai doit être communiqué à la structure en charge du médicament lors de la soumission officiel de la demande. Ce numéro doit figurer sur la lettre de demande.

I.3. Conduite des essais cliniques (exigences après autorisation d'essai clinique)

Les essais cliniques doivent être menés conformément à l'article 80 de la loi n°2021-03 du 1^{er} février 2021 portant organisation des activités pharmaceutiques en République du Bénin, et aux lignes directrices de l'ICH-E6 sur les bonnes pratiques cliniques et conformément aux dispositions des présentes lignes directrices.

La conception de l'étude, les considérations statistiques, le choix des groupes de contrôle, le rapport des données et la conduite de l'essai doivent être détaillés selon les recommandations des directives

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 32 sur 114
--	--	--

ICH-E3 à ICH-E16.

Les modalités d'analyse des échantillons au laboratoire clinique doivent suivre les directives de l'OMS sur les bonnes pratiques de laboratoire clinique (BPL).

3.1. Durant la mise en œuvre de l'étude

3.1.1. Demande d'autorisation d'importation spéciale et étiquetage des produits expérimentaux

3.1.1.1. Demande d'importation des produits expérimentaux

Le promoteur ou son représentant légal est tenu d'obtenir une Autorisation Spéciale d'Importation (ASI) pour l'utilisation des produits expérimentaux avant la mise en œuvre de l'essai clinique. La demande d'ASI ne peut être soumise lorsque la demande d'autorisation d'essai clinique est eu un avis favorable de l'ABMed et du CNERS.

L'ASI est effectuée en ligne sur la plateforme du GUCE, accompagnée de la soumission du formulaire de demande d'ASI des produits expérimentaux (Annexe 16). L'importateur devra y joindre l'autorisation d'essai clinique, ainsi que l'échantillon des étiquettes des conditionnement primaire et secondaire.

En plus des documents cités ci-dessus, le promoteur ou son représentant légal devront suivre les instructions des Lignes directrices des demandes d'importation et d'exportation des médicaments et autres produits de santé au Benin.

3.1.1.2. Quantité de produits expérimentaux à importer

La quantité de produits expérimentaux à importer doit être strictement alignée sur la chronologie du protocole, le nombre de participants prévus et le nombre d'administrations programmées dans l'essai. Le promoteur doit justifier, dans sa demande, les volumes à importer sur la base d'un plan d'approvisionnement détaillé, incluant les hypothèses d'inclusion, la durée de traitement, le nombre de visites dispensant le produit de recherche et une marge opérationnelle limitée pour couvrir les pertes et remplacements. Toute demande d'importation excédant ces besoins ou tout réapprovisionnement ultérieur doit être justifié et soumis à l'approbation préalable de l'ABMed.

3.1.1.3. Etiquetage des produits expérimentaux

Les informations figurant sur l'étiquetage des produits expérimentaux doivent être présentées au minimum dans la langue officielle du pays. Elles doivent apparaître sur le conditionnement extérieur, ou, à défaut, sur le conditionnement immédiat.

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 33 sur 114
--	--	--

Au minimum, l'étiquetage doit inclure les éléments suivants :

- l'indication explicite qu'il s'agit d'un produit destiné à un essai clinique (par exemple mettre la mention « Produit destiné exclusivement à un essai clinique »)
- le nom du produit expérimental ou son code d'identification ;
- la température et les conditions de conservation requises ;
- la date de péremption ;
- les coordonnées du promoteur (nom, adresse, contact).

Ces exigences visent à garantir la traçabilité, la sécurité et la bonne utilisation des produits expérimentaux durant toute la conduite de l'essai clinique.

3.1.2. Notification de début de l'essai clinique

La date effective de début de l'essai correspond à la date de la signature du formulaire de consentement par la première personne qui se prête à la recherche. Le demandeur doit notifier l'ABMed, sans délai, sous format libre de la date effective de début de la recherche, de préférence par courrier électronique sur l'adresse courriel du service des essais cliniques essaiscliniques.abmed@gouv.bj.

3.1.3. Déclaration des événements indésirables (EIG) et des effets indésirables inattendus (EIGI)

3.1.3.1. Déclaration des événements indésirables graves (EIG) et effets indésirables graves inattendus (EIGI)

Tous les événements indésirables graves (EIG), y compris les effets indésirables graves inattendus (EIGI), qui sont mortels ou qui mettent la vie des participants à l'étude en danger, doivent être signalés par l'investigateur principale à l'ABMed dans les vingt-quatre heures par téléphone ou par courrier électronique, et faire l'objet d'un rapport complet à soumettre dans les **quinze (15) jours calendaires** après que le promoteur ai pris connaissance du ou des cas. Le rapport doit inclure une évaluation de l'importance et de l'implication des résultats, y compris l'expérience antérieure pertinente avec le même médicament ou des médicaments similaires.

3.1.3.2. Déclaration des événements indésirables graves (EIG) et effets indésirables graves inattendus (EIGI) non graves

Tous les autres EIG et EIGI qui ne sont pas mortels ou ne mettent pas en danger la vie des participants à l'étude doivent être signalés à l'ABMed dès que possible, mais au plus tard **quatre-vingt-dix (90)**

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 34 sur 114
--	--	--

jours calendaires après que le promoteur en a eu connaissance s'il est établi par l'investigateur principal qu'ils ont pu être causés par le produit expérimental.

3.1.3.3. Modalités de transmission des signalements

La transmission des informations sur les EIG et EIGI à l'ABMed doit se faire au travers d'un formulaire spécifique à l'essai ou d'un formulaire établi par l'ABMed (Annexe 5) via l'adresse courriel du service des vigilances vigilances.abmed@gouv.bi. Les détails spécifiques à l'essai tels que les numéros d'identification des participants et/ou le numéro de protocole doivent être inclus.

Les événements indésirables et/ou les anomalies mises en évidences par les examens de laboratoire identifiés dans le protocole comme critiques pour évaluer l'innocuité du produit d'investigation doivent également être reportés à l'ABMed s'il est établi qu'ils ont pu être causés par le produit expérimental.

Pour les décès signalés, des informations supplémentaires (par exemple, des rapports d'autopsie et des rapports médicaux terminaux) peuvent être nécessaires et requises par l'ABMed.

La relation entre les EIG et EIGI et le produit expérimental doit à chaque fois être évaluée, clarifiée par le promoteur et soumise à l'ABMed pour une évaluation plus approfondie.

3.1.4. Soumission des rapports d'avancements

Le promoteur et/ou l'investigateur principal doit soumettre des rapports d'avancement à l'ABMed sur une base annuelle à partir de la date de début de l'essai clinique. Le contenu de ces rapports doit être conforme au formulaire de rapport annuelle d'avancement des essais cliniques figurant à l'annexe 17. Les rapports sont transmis à l'ABMed, précisément au service des essais cliniques par l'adresse courriel essaiscliniques.abmed@gouv.bi.

3.1.5. Inspections des sites d'essais cliniques

L'ABMed se réserve le droit d'effectuer des audits et inspections à toute étape de la conduite de l'essai clinique, afin de vérifier la conformité aux exigences réglementaires et éthiques.

Les promoteurs et investigateurs doivent coopérer pleinement avec les inspecteurs, fournir un accès direct à tous les documents et sites pertinents, et mettre en œuvre les mesures correctives demandées dans les délais impartis.

L'ABMed peut utiliser les informations recueillies à la suite des inspections pour assurer le respect des exigences réglementaires et peut prendre des mesures d'exécution si nécessaire.

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 35 sur 114
--	--	--

3.1.5.1. Objectifs de l'inspection

Les objectifs de l'inspection sont de :

- s'assurer que les participants aux essais cliniques ne sont pas soumis à des risques excessifs et garantir leurs droits, leur sécurité et leur bien-être ;
- valider la qualité des données générées ou enquêter sur les plaintes ;
- vérifier l'exactitude et la fiabilité des données d'essais cliniques soumises au comité à l'appui des demandes de recherche ou de commercialisation ;
- évaluer la conformité avec les directives et les règlements régissant la conduite des essais cliniques ;
- fournir une évaluation en temps réel des essais en cours.

3.1.5.2. Documents/informations à mettre à disposition par l'inspecté

Lors des inspections, l'équipe d'inspection s'attend à ce que les dossiers soient accessibles, disponibles et organisés.

Afin de pouvoir démontrer la conformité au protocole et à la réglementation applicable, un dossier principal (trial master file) contenant les documents essentiels pour la conduite d'un essai clinique (Annexe 13) pour permettre une supervision efficace, doit être conservé par le promoteur et par l'investigateur. Ce dossier doit être archivé de manière appropriée afin de permettre une supervision après la fin de l'essai clinique.

Les informations générées dans le cadre d'un essai clinique doivent être enregistrées, traitées et stockées de manière adéquate afin de garantir les droits et la sécurité des participants, la robustesse et la fiabilité des données générées dans le cadre de l'essai clinique, la précision des rapports et de l'interprétation et l'efficacité de l'inspection par l'ABMed.

L'investigateur doit, à la demande d'un agent ou d'un employé dûment autorisé de l'ABMed, permettre à cet agent ou à cet employé, à des moments raisonnables, d'avoir accès à tout dossier ou rapport établi par l'investigateur, de le copier et de le vérifier.

3.1.5.3. Inspection de routine

Les inspections de routine seront annoncées deux mois avant la date de l'inspection.

3.1.5.4. Inspection inopinée

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 36 sur 114
--	--	--

L'ABMed a le droit de mener une inspection inopinée à sa discrétion.

Les inspections ciblées inopinées peuvent se produire pour les raisons suivantes :

- préoccupation quant à l'adéquation des mesures de protection des participants à l'étude ;
- problèmes d'intégrité des données ;
- antécédents de problèmes avec le site inspecté, le promoteur ou l'investigateur principal.

3.1.5.5. Inspection de suivi

L'inspection de suivi est effectuée spécifiquement pour contrôler le résultat des actions correctives du site pour donner suite aux inspections précédentes. En fonction de la nature des observations et du travail requis, l'inspection de suivi peut être effectuée dans les délais convenus après l'inspection précédente. L'inspection de suivi est limitée aux non-conformités aux BPC spécifiées qui ont été observées.

3.1.5.6. Modalités d'inspection

Les inspections comprendront - mais ne seront pas limitées :

- aux installation et le personnel utilisés pour l'essai tel qu'approuvé par l'ABMed dans le protocole ;
- à la conformité avec le protocole approuvé, les BPC et les règlements applicables ;
- à tous les amendements au protocole qui ont été approuvés par l'ABMED ;
- aux registres exacts, complets et à jour conformément au protocole ;
- aux EIGI/EIG qui ont été signalés comme l'exige le protocole.

A la fin de l'inspection, un rapport provisoire est transmis dans les vingt-quatre (24) heures par la direction des inspections de l'ABMed. Ensuite, le rapport d'inspection qui comprend toutes les observations, est transmis à l'investigateur dans les trente (30) jours calendaires suivant la fin de l'inspection. Les observations sont classées en trois catégories : critiques, majeures et mineures.

3.1.5.7. Plan d'action corrective (CAPA)

L'entité inspectée doit préparer le plan d'actions correctives et préventives (CAPA) dans les trente (30) jours calendaires suivant la réception du rapport d'inspection de l'ABMed et le transmettre à l'adresse électronique inspections.abmed@gouv.bi. Après évaluation du CAPA, ainsi qu'après d'éventuelle demande d'informations complémentaires, une décision est prise sur le niveau de conformité

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 37 sur 114
--	--	--

(inacceptable, acceptable, acceptable avec suivi requis etc.) des activités d'essai clinique, à travers une lettre de clôture. Le comité technique prendra acte de la décision de l'inspection pharmaceutique et statuera, en concertation avec l'ABMed, sur l'essai clinique en cours.

3.1.5.8. Mesures réglementaires après inspection d'un site d'essai clinique

Après inspection des essais cliniques, l'ABMed peut prendre les mesures réglementaires suivantes en fonction des déficiences observées :

- émission d'une lettre d'avertissement ;
- suspension temporaire de l'autorisation de l'essai ;
- suspension définitive de l'essai ;
- initiation d'une procédure pénale.

Toute personne lésée par une décision de l'ABMed en rapport avec une constatation faite lors de l'inspection d'essais cliniques peut faire appel auprès du Conseil de Surveillance du Sous-secteur pharmaceutique.

3.1.6. Amendements (modifications) au protocole

Toute modification du protocole, des modalités de l'essai et du produit expérimental doit être soumise à l'approbation du comité d'éthique qui a initialement approuvé le protocole et de l'ABMed avant d'être mise en œuvre. La demande d'approbation du ou des modifications au protocole est soumise en ligne via la plateforme électronique gouvernementale www.service-public.bj.

Si ces modifications sont nécessaires pour protéger la vie des participants, une modification urgente peut être effectuée, mais l'investigateur doit en informer le comité d'éthique indépendant et l'ABMed par un appel téléphonique immédiat, suivi d'un rapport écrit dans les quarante-huit (48) heures envoyées à l'adresse électronique dédié

Toutes les modifications donnent lieu à une redevance qui est déterminée conformément au barème des redevances de l'ABMed.

Le promoteur peut apporter des modifications au protocole après le début de l'essai clinique. Si ces modifications sont substantielles et susceptibles d'avoir un impact sur la sécurité des participants à l'essai ou de changer l'interprétation des documents scientifiques à l'appui de la conduite de l'essai, le promoteur notifie à l'ABMed les raisons et le contenu de ces modifications.

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 38 sur 114
--	--	--

3.1.6.1. La notion d'« amendement »

Les modifications suivantes ne sont pas considérées comme un « amendement » :

- une modification de la documentation soumise à l'ABMed pendant l'évaluation continue de la demande d'autorisation par l'ABMed ;
- une modification de la documentation soumise au Comité d'éthique pendant l'évaluation continue de la demande d'autorisation par le comité d'éthique ;
- la notification du rapport de sécurité (RS) qui n'est pas en soi une modification et ne doit donc pas être notifié comme une modification substantielle à l'ABMed. Cependant, le promoteur doit vérifier si les données présentées dans le RS nécessitent une modification de la documentation soumise avec la demande d'autorisation d'un essai clinique. Si cette modification est substantielle, les règles de notification des modifications substantielles s'appliquent à ces changements ;
- un changement de la personne de contact ou des coordonnées de la personne de contact (par exemple un changement d'adresse électronique ou postale) n'est pas considéré comme une modification, si le promoteur et le représentant légal restent identiques. Toutefois, le promoteur doit s'assurer que l'ABMed est informée de ce changement dans les meilleurs délais, afin de permettre à l'ABMed d'exercer sa fonction de surveillance.

3.1.6.2. La notion de « substantiel »

Les modifications apportées à l'essai sont considérées comme « substantielles » lorsqu'elles sont susceptibles d'avoir un impact significatif sur :

- la sécurité ou l'intégrité physique ou mentale des participants à l'essai clinique ;
- la valeur scientifique de l'essai.

Dans tous les cas, une modification ne doit être considérée comme « substantielle » que si l'un ou les deux critères ci-dessus sont remplis.

La responsabilité d'évaluer si une modification est considérée comme substantielle ou non incombe au promoteur.

L'ABMed recommandera toutefois une réévaluation de la classification d'un amendement par le promoteur si nécessaire.

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 39 sur 114
--	--	---

La mise à jour annuelle de la brochure de l'investigateur ne constitue pas en soi une modification substantielle. Toutefois, le promoteur doit vérifier si la mise à jour porte sur des modifications qui doivent être considérées comme substantielles. Dans ce cas, les règles de notification des modifications substantielles s'appliquent à la modification.

Le promoteur doit également évaluer si la combinaison de modifications substantielles conduit à des changements de l'essai clinique au point qu'il doit être considéré comme un essai clinique totalement nouveau, qui serait alors soumis à une nouvelle procédure d'autorisation.

Les modifications substantielles peuvent porter sur des informations pertinentes pour l'évaluation par l'ABMed, le comité d'éthique, ou les deux.

Sans préjudice des points ci-dessus, l'ABMed se réserve le droit de demander une modification du protocole.

Des exemples de modifications substantielles et non substantielles sont présentés à l'annexe 19.

3.1.6.3. Format et contenu de la notification

La notification d'une modification substantielle doit comprendre les éléments suivants :

- une lettre d'accompagnement signée, comprenant une indication en surbrillance de toute question particulière liée à la modification et une indication de l'endroit où se trouvent les informations ou le texte pertinents dans le dossier de demande original ;
- une description de la modification avec un extrait des documents modifiés montrant le libellé précédent et le nouveau libellé dans les changements de piste, ainsi que l'extrait montrant uniquement le nouveau libellé.

Nonobstant le point précédent, si les modifications sont d'une ampleur ou d'une portée telles qu'elles justifient une nouvelle version complète du document, une nouvelle version de l'ensemble du document.

Dans ce cas, un tableau supplémentaire doit énumérer les modifications apportées aux documents.

Dans cette liste, les modifications identiques peuvent être regroupées.

Les modifications doivent être accompagnées de toutes les informations justificatives nécessaires à leur évaluation par l'ABMed, incluant, le cas échéant :

- le résumé des données de la qualité si les modifications impactent la qualité du/des produits expérimentaux ;

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 40 sur 114
--	--	--

- une évaluation globale actualisée du rapport bénéfice/risque ;
- une analyse des impacts potentiels sur les participants déjà inclus dans l'essai ;
- une évaluation des effets possibles sur l'interprétation et la validité des résultats de l'étude.

La nouvelle version doit être identifiée par la date et un numéro de version mis à jour.

3.1.7. Infractions et peines

Toute personne qui contrevient à une disposition des présentes lignes directrices est coupable d'une infraction à la loi.

Sans préjudice de poursuites judiciaires, les promoteurs et investigateurs qui enfreignent les règles prévues par la présente réglementation s'exposent aux sanctions ci-après :

- la suspension ou le retrait de l'avis éthique ;
- la suspension ou le retrait de l'autorisation administrative de recherche ;
- la saisie et mise sous scellés du matériel biomédical et des données au frais du contrevenant ;
- le rejet de tout projet de recherche ayant en son sein un investigator sous le coup d'une sanction inhérente à la recherche en santé ;
- l'interdiction de mise sur le marché national de produits évalués au cours d'essais clinique menées en violation des normes éthiques et réglementaires ;
- une amende financière définie par l'ABMed et le CNERS.

3.1.8. Appels

Le demandeur peut faire appel des décisions de l'ABMed relatives à la demande d'autorisation d'essai clinique (AEC).

L'appel doit se faire dans un délai de soixante (60) jours calendaires à partir de la date de notification de la décision par courrier recommandé adressé au directeur de l'ABMed. Passé ce délai, l'ABMed considère le dossier comme classé.

La demande d'appel adressée au directeur de l'ABMed doit faire état des raisons de l'appel et apporter des justifications aux points émis par l'ABMed pour justifier sa décision. Elle doit être déposée au secrétariat de l'ABMed.

Toute information supplémentaire ou nouvelle qui n'a pas été soumise précédemment ne sera prise en

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 41 sur 114
--	--	--

compte que lors de la soumission d'une nouvelle demande.

À l'issue de l'évaluation des documents soumis, l'ABMed peut revoir, rejeter ou modifier sa propre décision.

3.2. Après la fin de l'étude

3.2.1. Notification d'arrêt de l'essai clinique

3.2.1.1. Arrêt prématué par le promoteur ou l'investigateur principale

Si un essai clinique est interrompu par l'investigateur principal ou le promoteur dans sa totalité, l'investigateur principal ou le promoteur doit dès que possible informer par écrit tous les co-investigateurs de l'arrêt de l'essai et des raisons de cet arrêt, des risques pour la santé des participants à l'étude clinique. Ensuite, il doit veiller à ce que les patients continuent à recevoir des soins médicaux nécessaires tels que prévus dans le protocole.

Enfin, il doit fournir au plus tard quinze (15) jours calendaires après la date de l'interruption un rapport détaillé contenant à minima, :

- la ou les raisons de l'arrêt ;
- l'impact de cet arrêt sur les essais cliniques proposés ou en cours portant sur le produit expérimental concerné ;
- une analyse du profil sécuritaire du produit expérimental ;
- les modalités de rappel et/ou de destruction du produit expérimental et toutes autres informations requises par l'ABMed ;
- la confirmation et les mesures prises pour arrêter l'importation et/ou la distribution du produit expérimental.

La notification d'interruption de l'essai clinique avec le rapport doit parvenir à l'ABMed par le biais de l'adresse courriel du service des essais cliniques essaiscliniques.abmed@gouv.bj.

3.2.1.2. Suspension, cessation ou retrait d'une AEC par l'ABMed

L'ABMed peut décider de la suspension temporaire ou définitive d'un essai clinique s'il est établi que :

- l'avis éthique délivré par le CNERS a été retiré ;
- les conditions d'autorisation de l'essai ont été violées ;

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 42 sur 114
--	--	---

- il existe des informations qui soulèvent des doutes sur la sécurité ou la validité scientifique de l'essai, ou sur la conduite de l'essai sur un site particulier ;
- la participation à l'essai clinique met en danger la vie des participants et/ou constitue un risque de santé publique.

Toute suspension temporaire ou définitive d'un essai clinique sera notifiée par écrit au promoteur ou à son représentant légal. Une fois notifié, le promoteur ou son représentant légal dispose d'un délai de trente jours (30) calendaires pour faire appel de cette décision. L'appel se fera par courrier physique adressé au DG de l'ABMed, déposé au secrétariat. Le courrier devra préciser les raisons de l'appel et présenter un argumentaire clair.

Passé le délai de trente (30) jours calendaires, les procédures de recours seront caduques

Si l'ABMed ne réagit pas dans les (30) jours calendaires, le promoteur ou à son représentant légal peut faire un recours auprès du conseil de surveillance du sous-secteur pharmaceutique (CS-SSP) du Bénin.

3.2.1.3. Fin de l'essai (clôture de l'étude)

Après la réalisation et la clôture de l'essai, le promoteur et/ou l'investigateur principal doit soumettre un rapport de clôture dans les soixante (60) jours calendaires, conformément à l'annexe 18. Ce rapport doit être suivi d'un rapport final d'étude dans les six (06) mois suivant la clôture de l'essai, sauf justification contraire. La structure et le contenu du rapport d'étude final doivent être conformes aux directives de la ICH-E3 sur la structure et le contenu des rapports d'étude clinique.

Tout problème de sécurité inattendu qui modifie l'analyse risques-bénéfices et qui est susceptible d'avoir un impact sur les participants à l'essai doit être signalé, accompagné des mesures proposées.

3.2.2. Élimination des produits expérimentaux

Le site de l'étude doit tenir à jour, pour chaque site d'essai et au nom du promoteur, un registre de suivi des produits expérimentaux qui indique pour chaque période d'essai, la quantité de produits expérimentaux utilisés et non utilisés.

Les produits expérimentaux non utilisés peuvent être détruits au Benin ou exportés. Dans ce cas, une demande de destruction ou autorisation d'exportation, des produits expérimentaux sera requise par le demandeur auprès de l'ABMed. Cette demande devra être constituée d'une lettre de demande de destruction et d'un formulaire de demande de destruction des produits expérimentaux (Annexe 23).

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 43 sur 114
--	--	--

3.2.2.1. Modalités de destruction des produits expérimentaux

Les produits expérimentaux ne doivent pas être détruits sans l'autorisation écrite préalable de l'ABMed. Le promoteur est responsable de la destruction des produits expérimentaux non utilisés et/ou retournés. La demande de destruction des produits expérimentaux doit être adressée à l'ABMed par courrier physique déposé auprès du secrétariat.

La destruction des produits expérimentaux non utilisés durant l'étude ne doit être effectuée pour un site d'essai ou une période d'essai donné(e) que si tout écart entre le nombre de produits expérimentaux utilisés et le nombre de produits expérimentaux non utilisés ait été investiguée et justifiée et qu'une réconciliation ait été faite et acceptée par l'ABMed.

Toutes les étapes entrant en compte dans le processus de destruction doivent être documentées et les documents produits doivent être conservés par le promoteur et sur le site de l'étude. Après la destruction des produits expérimentaux, le promoteur ou son représentant légal doit envoyer à l'ABMed à l'adresse du service des essais cliniques essaiclinique.abmed@gouv.bi le formulaire d'attestation de destruction (Annexe 24).

La destruction doit être effectuée conformément à la réglementation nationale sur l'environnement applicable.

3.2.2.2. Certificat de destruction

Le processus de destruction est authentifié par un inspecteur de l'ABMed et un certificat de destruction daté est délivré au promoteur. Ce document doit clairement identifier, ou permettre de retracer, les lots et/ou les numéros de patients concernés et les quantités effectivement détruites.

3.2.2.3. Exportation des produits expérimentaux

L'exportation des produit expérimentaux peuvent être exportés pendant ou après l'essai clinique, vers le promoteur ou un autre site d'essai clinique après une autorisation d'exportation obtenue auprès de l'ABMed. Le promoteur ou son représentant légal devront suivre les instructions des Lignes directrices des demandes d'importation et d'exportation des médicaments et autres produits de santé au Benin pour faire une demande d'exportation.

A la fin de l'essai clinique, les produits expérimentaux non utilisés peuvent être retournés au promoteur. Si le promoteur n'est pas basé au Benin, une autorisation d'exportation sera nécessaire et requise auprès de l'ABMed par le demandeur.

 <p>ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</p>	Ligne Directrice	Réf : NA
	EC-LD-0001	Version : 1
	Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Date d'application : 12/09/2025
		Page 44 sur 114

3.2.3. Publication des résultats des essais cliniques

Le promoteur/investigateur principal est tenu de publier les résultats d'un essai clinique une fois celui-ci terminé. La publication peut se faire dans des revues à comité de lecture, des livres ou tout autre matériel permettant à une communauté plus large, y compris les participants à l'étude, d'accéder aux données/évidences générées par l'essai.

Les promoteurs et les investigateurs principaux sont tenus de publier les résultats de l'essai conformément aux informations enregistrées dans le registre national et le PACTR.

Une copie de la publication doit être soumise à l'ABMed à l'adresse courriel du service des essais clinique essaiscliniques.abmed@gouv.bi.

II. Exigences sur la présentation données scientifiques et techniques des médicaments expérimentaux

Le développement clinique d'un médicament, qu'il s'agisse d'une molécule innovante, d'un vaccin, d'un produit biotechnologique ou d'origine végétale, repose sur des données scientifiques rigoureuses. Pour garantir leur harmonisation et faciliter leur évaluation par les Autorités Nationales de Réglementation pharmaceutique (ANR), un format de soumission standardisé s'impose : le Common Technical Document (CTD), élaboré par l'International Council for Harmonisation (ICH).

Aujourd'hui reconnu comme référence mondiale, le CTD structure les dossiers pharmaceutiques en cinq modules. Parmi eux, les modules 2 à 5 forment le cœur scientifique :

- le module 2 résume de manière critique les données de qualité, non cliniques et cliniques;
- le module 3 détaille les informations pharmaceutiques relatives à la qualité ;
- le module 4 compile les résultats non cliniques ;
- le module 5 regroupe les données cliniques issues des essais.

Ce format, accepté à l'international, simplifie les soumissions, notamment dans un contexte multicentrique, et contribue à une évaluation plus rapide, transparente et cohérente, y compris dans les pays à ressources limitées.

Cette partie présente donc la structure attendue des données des modules 2, 3, 4 et 5, en conformité avec les lignes directrices ICH (M4Q, M4S, M4E). Elle constitue un guide de référence pour assurer des demandes d'essais cliniques scientifiquement solides et bien structurées, au service de la santé publique.

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 45 sur 114
--	--	--

II.1. Exigences applicables au module 2

Cette section, présente les exigences applicables sur la présentation des données du module 2.

Dans le cadre des essais cliniques, il regroupe les informations synthétiques relatives à la qualité pharmaceutique, à la sécurité préclinique et à l'efficacité clinique du produit expérimental.

L'organisation des résumés des données de qualité, non cliniques et cliniques qui impliquent de nouveaux produits expérimentaux est décrite dans les directives ICH M4Q, M4S et M4E.

Le module 2 doit contenir 7 sections dans l'ordre suivant :

- Table des matières du CTD ;
- Introduction du CTD ;
- Résumé général sur la qualité ;
- Aperçu non clinique ;
- Aperçu clinique ;
- Résumés non cliniques écrits et tabulés ;
- Résumé clinique.

1.1. Dispositions d'application du Module 2

Ce module s'applique à tous les essais cliniques de phases I, II et III impliquant des produits expérimentaux nouveaux, c'est-à-dire ne disposant pas encore d'une autorisation de mise sur le marché au Bénin. Il permet à l'ABMed d'évaluer la pertinence scientifique du développement clinique, la solidité des données disponibles et la balance bénéfices/risques avant l'autorisation de l'essai.

En revanche, le Module 2 ne s'applique pas intégralement dans les situations suivantes :

- lorsque l'essai concerne un médicament déjà autorisé au Bénin, utilisé comme produit expérimental pour une nouvelle indication, une nouvelle voie d'administration, une nouvelle forme ou une association ;
- ou lorsque le produit est un médicament auxiliaire, comparateur, traitement de soutien, ou placebo utilisé dans le cadre d'un essai clinique sans constituer l'objet principal de l'investigation.

Dans ces cas, la soumission est allégée et limitée aux informations pertinentes, conformément aux dispositions précisées ci-après.

 <p>ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</p>	Ligne Directrice	Réf : NA
	EC-LD-0001	Version : 1
	Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Date d'application : 12/09/2025 Page 46 sur 114

1.1.1. Médicaments expérimentaux déjà autorisés au Bénin

Les essais cliniques utilisant des médicaments ayant une AMM au Bénin, mais employés à titre expérimental, sont dispensés de fournir l'intégralité du Module 2. Le promoteur doit soumettre :

- une Brochure de l'Investigateur (BI) actualisée incluant les données de sécurité et d'efficacité récentes ;
- et le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) approuvé et mis à jour.

1.1.2. Médicaments auxiliaires disposant d'une AMM au Bénin

Le promoteur doit fournir le RCP en vigueur et la preuve d'approvisionnement auprès d'un distributeur agréé. Aucune donnée non clinique ou clinique additionnelle n'est exigée, sauf en cas d'usage hors AMM ou de nouvelle population.

1.1.3. Médicaments auxiliaires sans AMM au Bénin

Le promoteur doit soumettre :

- un certificat de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) du site de production ;
- l'AMM du médicament dans le pays d'origine ou le Certificat de produit pharmaceutique ;
- les informations de qualité essentielles (formulation, stabilité, conditions de conservation, étiquetage) ;
- et, le cas échéant, les données de sécurité ou d'usage clinique antérieures justifiant leur utilisation.

1.1.4. Cas des médicaments génériques

Les produits génériques sont généralement exemptés du module 2 ; cependant, dans certains cas tels que des changements dans le profil d'impuretés, les études d'évaluation de la sécurité doivent être menées.

1.2. Organisation des données du module 2

Les données du Module 2 doivent être présentées sous une forme structurée et synthétique, conformément à l'organisation décrite dans l'annexe 21 des présentes lignes directrices. Elles comprennent les résumés de qualité, non cliniques et cliniques, structurés selon les principes du format CTD.

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 47 sur 114
--	--	---

Les promoteurs doivent veiller à ce que les résumés reflètent fidèlement les données détaillées des modules techniques, en suivant strictement la structure prescrite dans l'annexe dédiée.

II.3 Exigences applicables au module 3

Ce module décrit les détails concernant les caractéristiques chimiques, la fabrication et le contrôle du produit expérimental. Les données permettant de démontrer la qualité du produit expérimental y compris les résultats pertinents des analyses de lots, doivent être jointes au dossier. Les données doivent être présentées comme indiqué dans les sections ci-dessous.

Si un médicament comparatif est utilisé, le nom commercial du médicament, la dénomination commune internationale (DCI) de la substance active, le nom de la société qui fabrique le médicament, le pays d'où proviennent les échantillons cliniques du médicament (ainsi que le statut du marché dans ce pays), la ou les formes posologiques et la ou les concentrations doivent être indiqués. De préférence, le produit de comparaison doit être obtenu des pays ayant une AMM d'une Autorité nationale de réglementation de niveau de maturité 3 ou 4. Si le médicament comparatif n'a pas été acquis dans un pays ayant une AMM nationale de réglementation de niveau de maturité 3 ou 4, le demandeur doit savoir que des informations supplémentaires peuvent être demandées au moment de la procédure d'enregistrement (par exemple, des études comparatives *in vivo* ou *in vitro*).

Si le médicament de comparaison est modifié de quelque manière que ce soit afin de rendre l'essai aveugle (par exemple, broyage des comprimés, encapsulation des comprimés), les résultats d'une étude *in vitro* (par exemple, profils comparatifs de dissolution pour les formes de dosage solides) comparant le produit inchangé et le produit modifié doivent être soumis. Pour les produits stériles qui sont reconditionnés à des fins d'insu, il faut démontrer que la stérilité est maintenue.

3.1. Objectif de l'évaluation des données qualité

L'évaluation des données qualité vise à déterminer si le Produit de Recherche Médical (PRM) présente un niveau de qualité adéquat pour être utilisé en conditions cliniques, conformément aux exigences internationales relatives aux substances actives et aux produits finis. Elle a pour objectif de :

- vérifier que le produit expérimental est fabriqué selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et que les sites impliqués disposent des autorisations appropriées ;
- confirmer la maîtrise, la robustesse et la reproductibilité du procédé de fabrication, y compris l'adéquation des contrôles en cours de fabrication ;
- évaluer la qualité pharmaceutique du produit ;

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 48 sur 114
--	--	---

- déterminer si les données de stabilité disponibles soutiennent la durée d'utilisation et les conditions de stockage déclarées pour les lots cliniques ;
- vérifier la conformité aux pharmacopées et aux normes internationales applicables ;
- confirmer que le produit expérimental peut être administré en toute sécurité aux participants, sans risque résultant d'une qualité pharmaceutique insuffisante ou d'un contrôle inadéquat du procédé.

L'objectif ultime est d'assurer que la qualité du produit expérimental ne compromet ni la sécurité des participants, ni l'intégrité scientifique de l'essai clinique, et qu'elle permet d'atteindre les objectifs cliniques fixés.

3.2. Disposition d'application du module 3

Le Module 3 s'applique uniquement aux produits expérimentaux nouveaux, pour lesquels des données complètes de qualité, de fabrication, de stabilité et de contrôle doivent être soumises afin d'assurer leur adéquation pour l'usage clinique.

Le Module 3 est obligatoire dès qu'un changement significatif affecte la composition, le procédé de fabrication, le site de production, le conditionnement ou les conditions de conservation du produit.

3.3. Organisation des données du module 3

Les données du Module 3 doivent être présentées conformément à la structure harmonisée décrite dans l'annexe 22 des présentes lignes directrices, suivant l'organisation standard du format CTD. Elles rassemblent l'ensemble des informations relatives à la qualité pharmaceutique du produit expérimental, incluant la substance active, le produit fini, les procédés de fabrication, les contrôles qualité et les données de stabilité.

Cette organisation structurée permet d'assurer une évaluation complète, cohérente et traçable de la qualité du produit par l'ABMed, en garantissant que chaque section correspond précisément aux exigences détaillées dans l'annexe dédiée.

II.4. Exigences applicables au module 4

4.1. Objectifs de l'évaluation de la sécurité non clinique

L'évaluation de la sécurité non clinique vise à caractériser les effets toxiques potentiels du produit expérimental en termes d'organes cibles, de relation dose-réponse, de corrélation avec l'exposition,

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 49 sur 114
--	--	---

et, lorsque cela est applicable, de réversibilité des effets observés. Ces informations permettent de :

- déterminer une dose initiale sûre pour l'exposition humaine,
- définir une plage de doses appropriée pour l'essai clinique,
- identifier les paramètres de surveillance clinique pertinents.

Les études non cliniques doivent être suffisantes pour caractériser les effets indésirables potentiels qui pourraient survenir dans les conditions prévues de l'essai clinique. Elles sont généralement réalisées au début du développement clinique, conformément aux recommandations de ICH M3(R2) et, pour les produits biotechnologiques, ICH S6.

4.2. Dispositions d'application du module 4

Ce module s'applique exclusivement aux produits expérimentaux nouveaux.

Pour les produits déjà établis (c'est-à-dire disposant d'un corpus scientifique bien connu), une mise à jour de la Brochure de l'Investigateur (BI) est jugée suffisante.

Les informations de la BI doivent être présentées sous une forme concise, simple, objective, équilibrée et non promotionnelle permettant à un clinicien ou à un investigateur potentiel de les comprendre et de procéder à sa propre évaluation impartiale du rapport bénéfice/risque de l'essai proposé (Annexe 4).

Le contenu de la BI doit être scientifiquement exact, complet et validé par les disciplines qui ont généré les données décrites. La rédaction et la validation de la Brochure de l'Investigateur (BI) doivent impliquer au moins une personne médicalement qualifiée, disposant de l'expertise nécessaire pour évaluer la pertinence clinique et la cohérence des informations présentées. Cette personne est responsable de s'assurer que la BI reflète adéquatement :

- les données de sécurité et d'efficacité disponibles,
- les risques potentiels et les mesures d'atténuation,
- les précautions cliniques à observer durant l'essai,
- et la justification médicale et scientifique du protocole.

Elle approuve formellement le contenu final de la BI avant sa soumission à l'ABMed.

Si le produit expérimental est commercialisé localement et que sa pharmacologie est bien établie et largement comprise par les praticiens, il n'est pas nécessaire d'établir une fiche d'information détaillée

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 50 sur 114
--	--	---

et un résumé des caractéristiques du produit à jour peut être soumis en remplacement.

Si un produit commercialisé est étudié pour une nouvelle utilisation (c'est-à-dire une nouvelle indication), une BI spécifique à cette nouvelle utilisation doit être préparée et soumise.

La BI doit être revue au moins une fois par an et révisée si nécessaire, conformément aux procédures écrites du promoteur. Une révision plus fréquente peut être appropriée en fonction du stade de développement et de la génération de nouvelles informations pertinentes.

4.3. Organisation des données non cliniques

Les données soumises à l'ABMed doivent être présentées conformément au guide ICH M4S.

4.4. Autres exigences du module 4

Les promoteurs sont tenus de mener des études précliniques conformément au document d'orientation ICH-M3 (R2).

Pour les produits issus de la biotechnologie, les demandeurs doivent suivre la norme ICH S6. Les rapports d'études non cliniques doivent être présentés dans l'ordre décrit dans le guide M4S.

Les données soumises à l'ABMed sur les études de sécurité non cliniques doivent provenir d'études réalisées en conformité avec les principes des BPL. Les laboratoires qui effectuent des études de sécurité pharmacologique et toxicologique doivent avoir travaillé dans les conditions des BPL.

Le promoteur doit fournir, pour chaque étude non clinique :

- une lettre de déclaration de conformité BPL, signée par le directeur de l'installation,
- une déclaration d'assurance qualité (AQ) indiquant les activités d'AQ effectuées et confirmant que le rapport d'étude reflète fidèlement les données brutes.

L'installation dans laquelle se déroule l'essai clinique doit être inscrite dans un programme national de vérification de la conformité du pays d'origine et être officiellement reconnue comme installation conforme aux exigences applicables, notamment celles relatives aux Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) ou aux normes équivalentes.

II.5. Exigences applicables au Module 5

5.1. Objectifs de l'évaluation de la sécurité clinique

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 51 sur 114
--	--	---

Le Module 5 a pour objectif de présenter de manière complète et structurée l'ensemble des données cliniques disponibles pour le produit expérimental. Il vise à permettre à l'ABMed d'évaluer :

- l'efficacité clinique démontrée du produit expérimental, sur la base des résultats des études interventionnelles réalisées chez l'humain ;
- la sécurité d'utilisation, incluant le profil des effets indésirables, la tolérance, les risques identifiés, les risques et les incertitudes résiduelles ;
- les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques humaines, incluant l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'excrétion et la relation exposition-réponse ;
- la pertinence scientifique du développement clinique, notamment au regard de l'indication revendiquée, de la population étudiée et du rapport bénéfice/risque anticipé ;
- la cohérence et la qualité méthodologique des données cliniques, évaluées selon les principes ICH E3 et E6 ;
- la justification du schéma posologique, basée sur les données PK/PD et les analyses populationnelles ;
- la complétude du dossier clinique, y compris les données post-commercialisation lorsqu'elles sont disponibles.

5.2. Dispositions d'application du module 5

Ce module s'applique uniquement aux nouveaux produits expérimentaux. Pour les produits déjà établis, une brochure de l'investigateur mise à jour est suffisante.

5.3. Organisation des données cliniques

La présentation doit suivre l'organisation du Module 5 du CTD, conformément aux lignes directrices ICH M4E (Organisation des données cliniques) et ICH E3 (Structure du rapport d'étude clinique).

Les rapports d'étude clinique seront exigés pour les études cliniques qui ne consistent pas à la première administration à l'homme du produit expérimental (FIH). Ces rapports fournissent des détails sur les expériences précédentes avec le produit expérimental obtenus au cours d'essais cliniques.

Une liste des références citées doit être fournie. Les références qui n'ont pas été fournies doivent être disponibles sur demande.

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 52 sur 114
--	--	---

III. Dispositifs médicaux et produits de diagnostic

Cette partie donne des orientations sur les dispositions relatives à la réglementation des essais cliniques portant sur les dispositifs médicaux et produits de diagnostic au Benin.

Les essais cliniques impliquant des dispositifs médicaux expérimentaux, y compris les diagnostics, doivent être approuvés par l'ABMed avant d'être menés. Les investigations cliniques sont soumises à différents niveaux de réglementation, en fonction du niveau de risque. Un dispositif expérimental doit être classé comme un dispositif à risque grave si son utilisation met en danger la vie du patient, pourraient causer des dommages physiques permanents ou une déficience, ou nécessiteraient une intervention médicale pour prévenir ces dommages.

III.1 Demande d'AEC pour les DM et produits de diagnostic

Les promoteurs ou les fabricants doivent soumettre une demande pour mener un essai clinique des dispositifs de classe B, C et D et des dispositifs de diagnostic in vitro non enregistrés.

Un avis du CNERS doit toujours être sollicitée pour un essai clinique portant sur un dispositif médical

III.2. Cas de non-demande d'AEC pour le DM et produits de diagnostic

Les autorisations ne sont pas requises pour les études de surveillance post-marché « non interventionnelles » d'un produit marqué CE, qui sont considérées comme des évaluations de service. Ces études non interventionnelles d'un produit marqué CE sont classées comme suit :

- le produit est utilisé dans le cadre de son usage prévu ;
- l'affectation de tout patient impliqué dans l'étude à une stratégie thérapeutique ou à une procédure diagnostique particulière n'est pas décidée à l'avance par un protocole, mais relève de la pratique clinique courante ;
- la décision d'utiliser le produit est clairement séparée de la décision d'inclure le patient dans l'étude ;
- aucune procédure de diagnostic ou de surveillance n'est appliquée aux patients inclus dans l'étude, autre que celles qui sont habituellement appliquées dans le cadre de la pratique clinique courante ;
- des méthodes épidémiologiques doivent être utilisées pour l'analyse des données issues de l'étude.

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 53 sur 114
--	--	---

- Toutefois, une étude de surveillance post-commercialisation doit être soumise à un examen réglementaire si elle ne répond pas aux critères des études non interventionnelles sur les produits marqués CE. En particulier, les études suivantes doivent toujours être traitées comme des études interventionnelles et doivent être examinées par l'ABMed :
 - Les essais contrôlés randomisés ;
 - Les études de séries de cas impliquant des procédures de recherche supplémentaires, par exemple des échantillons de sang supplémentaires ou des radiographies, ou des investigations en dehors de celles qui seraient normalement employées dans la gestion de routine du patient.

Il convient de noter que toutes les études de surveillance post-commercialisation nécessitent un protocole et un formulaire de consentement éclairé pour obtenir le consentement à l'accès aux notes médicales et au traitement des données identifiables du patient.

III.3 Procédure de demande d'AEC pour les DM et produits de diagnostic

Une demande d'autorisation d'un essai clinique portant sur un dispositif médical ou un produit de diagnostic doit être faite conformément aux dispositions prévues dans la section I des présentes lignes directrices. En outre, les documents suivants sont requis :

- Description, conception et matériel du dispositif, y compris le manuel de l'utilisateur, le catalogue de IFU de l'appareil ;
- Historique de la commercialisation ;
- Évaluation des risques et liste des normes ;
- Toxicologie et sécurité biologique ;
- Validation de la stérilisation (si applicable) ;
- Sécurité électrique (si applicable) ;
- Sécurité et utilité de la substance médicinale (si applicable) ;
- Sécurité et pertinence de l'utilisation des tissus d'origine animale (si applicable) ;
- Protocole signé et approuvé avec des données compilées comme prescrit dans l'annexe 3 et les normes ISO en vigueur ;
- Certificat d'audit ISO/Qualité (ISO 13485) pour la fabrication du dispositif, le cas échéant.
- Le dossier du produit expérimental avec les données compilées.

 <p>ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</p>	Ligne Directrice	Réf : NA
	EC-LD-0001	Version : 1
	Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Date d'application : 12/09/2025 Page 54 sur 114

III.4 Conduite d'essais cliniques impliquant des DM et des produits de diagnostic

La conception, la conduite, l'enregistrement et le compte rendu des investigations cliniques menées sur des sujets humains pour évaluer la sécurité ou les performances des dispositifs médicaux doivent être conformes aux prescriptions des normes ISO 14155-2011 et ISO14971-2007.

III.5. Importation de dispositifs expérimentaux et de diagnostics

Les dispositifs doivent être étiquetés « pour usage expérimental uniquement ». Les directives de l'ABMed pour l'importation et l'exportation de dispositifs médicaux, y compris les produits de diagnostic *in vitro*, doivent être suivies.

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 55 sur 114
--	--	--

Annexe(s)

Annexe 1 : [Liste de contrôle \(Checklist\)](#)

Annexe 2 : [Formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique](#)

Annexe 3 : Contenu du protocole d'étude

Le protocole d'étude de l'essai clinique doit contenir au moins les informations suivantes dans le format ICH E6 (R3).

3.1 Renseignements généraux

3.1.1 Titre du protocole, numéro d'identification du protocole et date. Toute modification doit également porter le(s) numéro(s) d'amendement et la(les) date(s).

3.1.2 Nom et adresse du promoteur et du moniteur (s'il ne s'agit pas du promoteur).

3.1.3 Nom et titre de la ou des personnes autorisées à signer le protocole et les modifications du protocole au nom du promoteur.

3.1.4 Nom, titre, adresse et numéro de téléphone de l'expert médical du promoteur (ou du dentiste, le cas échéant) pour l'essai.

3.1.5. Nom et titre du ou des investigateurs responsables de la réalisation de l'essai, ainsi que l'adresse et le(s) numéro(s) de téléphone du ou des sites d'essai.

3.1.6 Nom, titre, adresse et numéro de téléphone du médecin qualifié (ou du dentiste, le cas échéant) qui est responsable de toutes les décisions médicales (ou dentaires) liées au lieu de l'essai (s'il ne s'agit pas de l'investigateur).

3.1.7 Nom(s) et adresse(s) du ou des laboratoires cliniques et des autres services médicaux et/ou cliniques et/ou institutions participant à l'essai.

3.2 Renseignement de base

3.2.1 Nom et description du ou des produits expérimentaux.

3.2.2 Résumé des résultats des études non cliniques pouvant avoir une signification clinique et des essais cliniques pertinents pour l'essai.

3.2.3. Résumé des risques et des avantages connus et potentiels, le cas échéant, pour les sujets humains.

Diffusion

Confidentielle

Interne

Publique

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 56 sur 114
--	--	---

3.2.4 Description et justification de la voie d'administration, de la posologie, du régime posologique et de la ou des périodes de traitement.

3.2.5 Déclaration selon laquelle l'essai sera réalisé conformément au protocole, aux BPC et aux exigences de l'ANR.

3.2.6 Description de la population à étudier.

3.2.7 Références à la documentation et aux données ayant un lien avec l'essai et servant de renseignements généraux pour l'essai.

3.3 Objectifs et but de l'essai

Description détaillée des objectifs et du but de l'essai.

3.4 Conception de l'essai

L'intégrité scientifique et la crédibilité des données de l'essai dépendent en grande partie de la conception de l'essai. La description de la conception de l'essai doit comprendre les éléments suivants :

3.4.1 Un énoncé spécifique des principaux résultats et des résultats secondaires, le cas échéant, qui seront évalués au cours de l'essai.

3.4.2 Une description du type/conception de l'essai à réaliser (par exemple double aveugle, contrôlé par placebo, conception parallèle) et un schéma de la conception, des procédures et des étapes de l'essai.

3.4.3 Une description des mesures prises pour réduire/éviter les biais, notamment :

(a) La randomisation.

(b) Le recours d'une méthode à l'insu.

3.4.4 Une description du ou des traitements de l'essai ainsi que de la posologie et du schéma posologique du ou des produits expérimentaux. Inclure également une description de la forme posologique, du conditionnement et de l'étiquetage du ou des produits expérimentaux.

3.4.5 La durée prévue de la participation des sujets, et une description des étapes et de la durée de toutes les périodes d'essai, y compris le suivi, le cas échéant.

3.4.6 Description des « règles d'arrêt » ou des « critères de poursuite » concernant la participation des sujets à l'essai, en partie ou en totalité.

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 57 sur 114
--	--	---

3.4.7 Procédures de comptabilisation des produits expérimentaux, y compris le ou les placebos et le ou les comparateurs, le cas échéant.

3.4.8 Maintien des codes de randomisation des traitements de l'essai et procédures de rupture des codes.

3.4.9 L'identification de toutes les données à enregistrer directement sur les CRF (données non enregistrées au préalable par écrit ou par voie électronique), et devant être considérées comme des données sources.

3.5 Sélection et retrait des participants à l'étude

3.5.1 Critères d'inclusion des participants.

3.5.2 Critères d'exclusion des participants.

3.5.3 Critères de retrait des participants (c'est-à-dire interruption du traitement avec le produit expérimental/de l'essai) et procédures précisant :

(a) Quand et comment retirer les participants de l'essai ou annuler le traitement avec le produit expérimental.

(b) Le type de données à recueillir pour les participants retirés et le moment où ces données doivent être recueillies.

(c) Si et comment les participants doivent être remplacés.

(d) Le suivi des participants retirés du traitement par produit expérimental/de l'essai.

3.6 Traitement des participants à l'étude

3.6.1 Le(s) traitement(s) à administrer aux participants, y compris le(s) nom(s) de tous les produits, la(les) dose(s), le(les) schéma(s) posologique(s), la(les) voie(s) et mode(s) d'administration, et la(les) période(s) de traitement, y compris la(les) période(s) de suivi des participants pour chaque groupe/ sous-groupe traité avec le produit expérimental ou participant à l'essai.

3.6.2 Médication(s)/traitement(s) autorisé(s) (y compris les médicaments de secours) et non autorisé(s) avant et/ou durant l'essai.

3.6.3 Procédures de contrôle de la conformité des participants.

3.7 Évaluation de l'efficacité

Diffusion

Confidentielle

Interne

Publique

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 58 sur 114
--	--	--

3.7.1 Spécification des paramètres d'efficacité.

3.7.2 Méthodes et calendrier d'évaluation, d'enregistrement et d'analyse des paramètres d'efficacité.

3.8 Évaluation de la sécurité

3.8.1 Spécification des paramètres de sécurité.

3.8.2 Méthodes et calendrier d'évaluation, d'enregistrement et d'analyse des paramètres de sécurité.

3.8.3 Les procédures pour obtenir des rapports sur les événements indésirables et les maladies intercurrentes et pour les enregistrer et les signaler.

3.8.4 Le type et la durée du suivi des participants après des événements indésirables.

3.9 Statistiques

3.9.1 Description des méthodes statistiques à employer, y compris le calendrier de toute analyse périodique prévue.

3.9.2 Le nombre de participants qu'il est prévu de recruter. Pour les essais multicentriques, le nombre de participants inscrits prévu pour chaque site d'essai doit être précisé. Raison du choix de la taille de l'échantillon, y compris les commentaires sur (ou les calculs de) la puissance de l'essai et la justification clinique.

3.9.3 Le niveau de signification à utiliser.

3.9.4 Critères de fin de l'essai.

3.9.5 Procédure pour tenir compte des données manquantes, inutilisées et erronées.

3.9.6 Procédure pour signaler tout écart par rapport au plan statistique initial doit être décrite et justifiée dans le protocole et/ou dans le rapport final (s'il y a lieu).

3.9.7 La sélection des participants à l'étude à inclure dans les analyses (par exemple tous les participants randomisés, tous les participants ayant reçu une dose, tous les participants admissibles, les participants évaluables...).

3.10 Accès direct aux données/documents sources

Le promoteur doit s'assurer qu'il est spécifié dans le protocole ou dans un autre accord écrit que le ou les investigateurs/institutions permettront une ou plusieurs inspections de l'ABMed, donnant un accès direct aux données/documents sources.

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 59 sur 114
--	--	---

3.11 Contrôle et assurance de la qualité

3.12 Éthique

La description des considérations éthiques relatives à l'essai doit inclure les points suivants :

3.12.1 Choix des investigateurs

3.12.2 Moniteurs et plan de surveillance

3.12.3 Indiquer comment le personnel supplémentaire (moniteurs, pharmaciens, personnel infirmier, etc.) préservera la confidentialité des patients, suivra le protocole et se conformera aux exigences de l'éthique et de l'ANR.

3.12.4 Mesures d'assurance et d'indemnisation

3.12.5 Notices d'information des patients et formulaires de consentement éclairé pour tout projet d'archivage de spécimens biologiques pour des recherches ultérieures ou pour la recherche génétique.

3.12.6 Traitement et/ou gestion des participants et de leur(s) maladie(s) après la fin de l'essai.

3.12.7 Capacité du comité d'éthique de l'établissement à surveiller le site et la conduite de l'essai.

3.12.8 Fournir une explication si la compensation minimale recommandée pour un participant n'est pas fournie.

3.12.9 Suivi des participants à l'essai après la fin de l'essai

3.12.10 En cas de transfert de matériel, fournir un Accord de transfert de matériel (MTA) mettant en évidence, entre autres, les éléments suivants :

(a) Identification du fournisseur et du destinataire

(b) Identification du matériel et du volume du matériel

(c) Définition de l'essai et de la manière dont le matériel sera et ne sera pas utilisé.

(d) Maintien de la confidentialité des données ou informations de base ou informations, le cas échéant

(e) Indemnisation et garanties (le cas échéant).

3.13 Traitement des données et tenue des dossiers

3.14 Politique de publication

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 60 sur 114
--	--	--

Politique de publication, si elle n'est pas traitée dans un accord distinct.

Annexe 4 : Table des matières de la brochure de l'investigateur

- Déclaration de confidentialité (facultative).....
- Page de signatures (facultative).....
- 1 Table des matières.....
- 2 Résumé.....
- 3 Introduction.....
- 4 Propriétés physiques, chimiques et pharmaceutiques et formulation.....
- 5 Études non cliniques.....
- 5.1 Etudes pharmacologique non clinique.....
- 5.2 Pharmacocinétique et métabolisme du produit chez l'animal.....
- 5.3 Etude toxicologique.....
- 6 Effets chez l'homme.....
- 6.1 Pharmacocinétique et métabolisme du produit chez l'homme.....
- 6.2 Sécurité et efficacité.....
- 6.3 Expérience de commercialisation.....
- 7 Résumé des données et conseils pour l'investigateur.....

NB : Références sur 1. Publications

2. Rapports

Ces références se trouvent à la fin de chaque chapitre.

Annexes (le cas échéant)

Diffusion

Confidentielle

Interne

Publique

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 61 sur 114
--	--	--

Annexe 5 : Formulaire de déclaration d'un événement indésirable grave

Annexe 6 : Déclaration du demandeur

Annexe 7 : Déclaration de l'investigateur principal

Annexe 8 : Déclaration des co-investigateurs et autres membres du personnel participant à l'essai clinique

Annexe 9 : Déclaration du moniteur régional

Annexe 10 : Format de CV recommandé pour le personnel chargé des essais cliniques

1.	Essai :
2.	Protocole :
3.	Désignation : (Chercheur principal national, chercheur (principal, co-investigateur ou investigateur adjoint), coordonnateur de l'étude, moniteur régional, moniteur local, filiale de recherche sous contrat)
4.	Informations personnelles Nom : Adresse professionnelle : Contact téléphonique : Numéro de fax : Contact de téléphone mobile : Adresse électronique :
5.	Qualifications académiques et professionnelles
6.	Numéro d'enregistrement de l'organisme statutaire professionnel
7.	Données actuelles de l'assurance personnelle contre la faute professionnelle médicale (tous les chercheurs)
8.	Expérience professionnelle pertinente (résumé) et poste actuel
9.	Participation à des essais cliniques au cours des trois dernières années (titre, numéro de protocole, désignation). Si vous avez participé à plusieurs essais, n'indiquez que ceux qui sont pertinents à cette demande ou ceux effectués au cours de l'année écoulée.

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne Directrice EC-LD-0001 Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 12/09/2025 Page 62 sur 114
--	--	--

10. Publications révisées par des pairs au cours des trois dernières années.	
11. Date de la dernière formation sur les bonnes pratiques cliniques en tant que participant ou facilitateur.	
12. Toute information supplémentaire pertinente à l'appui de votre participation à la réalisation de cet essai [en quelques lignes].	
13. Signature :	Date :

Annexe 11 : Déclaration financière conjointe signée entre le promoteur et l'investigateur principal

Annexe 12 : Indemnisation des sites et des investigateurs par le promoteur

En contrepartie de la participation [*de l'investigateur principal / de l'institution / de l'unité de recherche*] à l'étude, nous nous engageons à indemniser et dégager de toute responsabilité [*le nom du l'investigateur principal / l'institution / l'unité de recherche*] et ses employés de toute obligation juridique pour les frais ou dommages-intérêts en cas de décès ou de blessures corporelles pouvant résulter de l'administration de [*nom du composé*] conformément à l'étude **XYZ**. Cette indemnisation ne s'applique pas dans la mesure où le décès ou les blessures corporelles résultent d'un acte de négligence, d'un manquement ou d'une omission de [*nom de l'investigateur principal / de l'institution / de l'unité de recherche*] ou de ses employés. De plus, cette indemnisation est assujettie à la condition que l'étude soit effectuée conformément au protocole que nous avons approuvé par écrit, et que [*nom du promoteur*] soit immédiatement avisé dès réception de toute réclamation, que [*nom du promoteur*] ait le plein contrôle de la gestion et de la défense de toute réclamation et qu'aucune offre de compromis ou de règlement ne soit faite sans l'accord écrit de [*nom du promoteur*].

Note : Cette formulation tient lieu de guide purement indicatif et n'est aucunement une approche exclusive.

 <p>ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</p>	Ligne Directrice	Réf : NA
	EC-LD-0001	Version : 1
	Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Date d'application : 12/09/2025 Page 63 sur 114

Annexe 13 : Documents essentiels pour la conduite d'un essai clinique

1. Introduction

Les documents essentiels sont les documents qui, individuellement et collectivement, permettent d'évaluer la conduite d'un essai et la qualité des données produites. Ces documents servent à démontrer la conformité de l'investigateur, du promoteur et du moniteur avec les normes de bonnes pratiques cliniques et avec toutes les exigences réglementaires applicables.

Les documents essentiels servent également à plusieurs autres fins importantes. Le dépôt en temps voulu des documents essentiels sur les sites de l'investigateur/institution et du promoteur peut grandement contribuer à la bonne gestion d'un essai par l'investigateur, le promoteur et le moniteur. Ces documents sont également ceux qui sont habituellement soumis au vérificateur indépendant du promoteur et qui sont inspectés par les Autorités nationales de réglementation pharmaceutique dans le cadre du processus visant à confirmer la validité de la conduite de l'essai et l'intégrité des données recueillies.

La liste minimale des documents essentiels est présentée ci-dessous. Les différents documents sont regroupés en trois sections selon le stade de l'essai au cours de laquelle ils seront normalement produits : 1) avant le début de la phase clinique de l'essai, 2) pendant le déroulement clinique de l'essai, 3) après la fin de l'essai. L'objectif de chaque document est décrit et il est précisé s'il doit être classé dans les dossiers de l'investigateur/institution ou du promoteur, ou dans les deux. Il est acceptable de combiner certains des documents, à condition que les éléments individuels soient facilement identifiables.

Les dossiers maîtres de l'essai doivent être créés au début de l'essai, tant sur le site de l'investigateur/institution que dans les bureaux du promoteur. La clôture finale d'un essai ne peut être effectuée que lorsque le moniteur a examiné les dossiers de l'investigateur/institution et du promoteur et qu'il a confirmé que tous les documents nécessaires se trouvent dans les dossiers appropriés.

Une partie ou la totalité des documents mentionnés dans la présente ligne directrice peuvent faire l'objet d'une vérification de la part du vérificateur du promoteur et d'une inspection de la part des Autorités nationales de réglementation pharmaceutique, et doivent être disponibles à cette fin.

2. Avant le début de la phase clinique de l'essai

Durant cette phase de planification, les documents suivants doivent être générés et classé avant le

 <p>ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</p>	Ligne Directrice	Réf : NA
	EC-LD-0001	Version : 1
	Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Date d'application : 12/09/2025 Page 64 sur 114

début officiel de l'essai.

N°	Titre du document	But	Classé dans le dossier	
			Investigateur	Promoteur
1.	BROCHURE DE L'INVESTIGATEUR	Prouver que des données scientifiques pertinentes et à jour sur le produit expérimental ont été fournies à l'investigateur.	X	X
2.	PROTOCOLE SIGNÉ ET AMENDEMENTS (LE CAS ÉCHÉANT) ET EXEMPLE DE FORMULAIRE DE RAPPORT DE CAS (CRF)	Prouver que l'investigateur et le promoteur ont accepté le protocole/amendement(s) et le CRF.	X	X
3.	INFORMATIONS DONNÉES AU PARTICIPANT À L'ESSAI			
i.	- FORMULAIRE DE CONSENTEMENT INFORMÉ (y compris toutes les traductions applicables)	Faire état du consentement éclairé	X	X
ii.	- TOUTE AUTRE INFORMATION ÉCRITE	Prouver que les participants recevront des informations écrites appropriées (contenu et formulation) leur permettant de donner un consentement pleinement éclairé.		X
iii.	- PUBLICITÉ POUR LE RECRUTEMENT DES PARTICIPANTS (s'il y a lieu)	Prouver que les mesures de recrutement sont appropriées et non coercitives.	X	
4.	ASPECTS FINANCIERS DE L'ESSAI	Faire état de l'entente financière conclut entre financier entre l'investigateur/institution et le promoteur de l'essai	X	X
5.	DECLARATION D'ASSURANCE (s'il y a lieu)	Prouver que les sujets seront indemnisés pour toute séquelle liée à l'essai	X	
6.	ACCORD SIGNÉ ENTRE LES PARTIES IMPLIQUÉES, exemple - Investigateur/institution et promoteur - Investigateur/institution et CRO - Promoteur et CRO - Investigateur/institution et	Faire état des ententes	X	X
			X	X (S'il y a lieu)
			X	
			X	X

 <p>ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</p>	<p>Ligne Directrice</p> <p>EC-LD-0001</p> <p>Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques</p>	<p>Réf : NA</p> <p>Version : 1</p> <p>Date d'application : 12/09/2025</p> <p>Page 65 sur 114</p>

	autorités (s'il y a lieu)			
7.	<p>APPROBATION /AVIS FAVORABLE DU COMITÉ D'EXAMEN INSTITUTIONNEL (IRB)/COMITÉ D'ÉTHIQUE INDÉPENDANT (CEI) DES ÉLÉMENTS SUIVANTS :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Protocole et ses modifications - CRF (s'il y a lieu) - Formulaire de consentement éclairé - Tout autre document d'information à fournir aux participant - Publicité pour le recrutement des participants (s'il y a lieu) - Indemnisation des participants (s'il y a lieu) - Tout autre document ayant reçu une approbation/un avis favorable 	Prouver que l'essai a été soumis à l'examen de l'IRB/IEC et a reçu une approbation/avis favorable. Identifier le numéro de version et la date du ou des documents	X	X
8.	COMPOSITION DU COMITÉ DE RÉVISION INSTITUTIONNEL/ COMITÉ D'ÉTHIQUE INDÉPENDANT	Prouver que le CEE/CEI est constitué conformément aux BPC	X	X (s'il y a lieu)
9.	AUTORISATION/APPROBATION/NOTIFICATION DU PROTOCOLE PAR L'AUTORITÉ RÉGLEMENTAIRE (s'il y a lieu)	Prouver que les autorisations/approbations/notification appropriée l'autorisation/approbation/notification appropriée de la ou des autorités réglementaires a été obtenue avant le début de l'essai, conformément aux exigences réglementaires	X	X (s'il y a lieu)
10.	CURRICULUM VITAE ET/OU AUTRE DOCUMENT PERTINENTS ATTESTANT DES QUALIFICATIONS DES INVESTIGATEURS ET ADJOINTS	Prouver que les investigateurs possèdent les qualifications et l'éligibilité pour mener l'essai et/ou assurer la surveillance médicale des participants	X	X

 <p>ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN</p>	<p>Ligne Directrice</p> <p>EC-LD-0001</p> <p>Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques</p>	<p>Réf : NA</p> <p>Version : 1</p> <p>Date d'application : 12/09/2025</p> <p>Page 66 sur 114</p>

11.	VALEURS/INTER-VALLES NORMAUX S'APPLIQUANT AUX INTERVENTIONS MEDICALES /METHODES DE LABORATOIRE/ TECHNIQUES ET AUX ANALYSES PREVUES DANS LE PROTOCOLE	Faire état des valeurs/intervalles normaux pour les analyses	X	X
12.	INTERVENTIONS MEDICALES/METHODES DE LABORATOIRE/ TECHNIQUES ET ANALYSES - Certification ou - Accréditation ou - Contrôle de qualité interne ou évaluation de la qualité externe - Autre mode de validation (s'il y a lieu)	Prouver que l'investigateur/institution dispose des installations appropriées pour réaliser les analyses requises et pour assurer la fiabilité des résultats.	X (s'il y a lieu)	X
13.	ÉCHANTILLON D'ÉTIQUETTES ATTACHÉE AUX CONTE-NANTS DU PRODUIT EXPÉRIMENTAL	Prouver que l'étiquetage est conforme à la réglementation applicable sur l'étiquetage et que des instructions appropriées ont été fournies aux participants	X	
14.	INSTRUCTIONS POUR LA MANIPULATION DES PRODUITS EXPÉRIMENTAUX ET DES MATÉRIELS LIÉS À L'ESSAI (si elles ne figurent pas dans le protocole ou la brochure de l'investigateur)	Faire état des instructions nécessaires pour assurer le stockage, l'emballage, la distribution et l'élimination appropriés des produits expérimentaux et du matériel lié aux essais	X	X
15.	DOSSIERS D'EXPÉDITION DES PRODUITS EXPÉRIMENTAUX ET DU MATÉRIEL LIÉ À L'ESSAI.	Faire état des dates d'expédition, des numéros de lot et de la méthode d'expédition des produits expérimentaux et du matériel lié aux essais. Assurer le suivi des lots des produits, l'examen des conditions d'expédition et la comptabilisation des produits	X	X
16.	CERTIFICATS D'ANALYSE DES PRODUITS EXPÉRIMENTAUX EXPÉDIÉS	Faire état des caractéristiques, de la pureté et de la concentration des produits expérimentaux qui seront utilisés dans l'essai	X	
17.	PROCÉDURES DE DÉCODAGE POUR LES ESSAIS EN AVEUGLE	Indiquer de quelle façon, en cas d'urgence, l'identité du produit expérimental en aveugle peut être révélée sans rompre l'aveugle pour le traitement des autres participants	X	X

	Ligne Directrice	Réf : NA
	EC-LD-0001	Version : 1
	Lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques	Date d'application : 12/09/2025 Page 67 sur 114

				(Tiers, le cas échéant)
18.	LISTE DE CONTROLE DE LA RANDOMISATION	Faire état de la méthode de randomisation des participants à l'essai		X (Tiers, le cas échéant)
19.	RAPPORT DE SURVEILLANCE AVANT L'ESSAI	Prouver que le site est adapté à l'essai (peut être combiné avec 20)		X
20.	RAPPORT DE SURVEILLANCE AU LANCEMENT DE L'ESSAI	Prouver que les procédures de l'essai ont été examinées avec l'investigateur et le personnel de l'essai de l'investigateur (peut être combiné avec 19)	X	X

3. Durant la conduite clinique de l'essai

En plus d'avoir dans le dossier les documents ci-dessus, les documents suivants devraient être ajoutés aux dossiers pendant le déroulement de l'essai clinique afin de prouver que tous les nouveaux renseignements pertinents sont consignés dès qu'ils sont disponibles.

N°	Titre du document	But	Classé dans le dossier	
			Investigateur	Promoteur
21.	MISES A JOUR DE LA BROCHURE DE L'INVESTIGATEUR	Prouver que l'investigateur est informé rapidement des renseignements pertinents dès qu'ils sont disponibles	X	X
22.	TOUTE RÉVISION DE : - Protocole/amendement(s) et CRF - Formulaire de consentement éclairé	Faire état des révisions qui ont été effectuées sur ces documents au cours de l'essai	X	X



	<ul style="list-style-type: none">- Tout autre document d'information fourni aux participants- Publicité pour le recrutement des patients (s'il y a lieu)			
23.	<p>APPROBATION DATEE ET ECRITE/AVIS FAVORABLE DU COMITÉ D'EXAMEN DE L'ETABLISSEMENT /COMITÉ D'ÉTHIQUE INDÉPENDANT (CEI) CONCERNANT :</p> <ul style="list-style-type: none">- Modifications du protocole- Révisions apportées :<ul style="list-style-type: none">o au formulaire de consentement éclairéo à tout autre document d'information fourni aux participantso à la publicité pour le recrutement des participants (s'il y a lieu)- Tout autre document ayant reçu une approbation ou un avis favorable.- Examen continu de l'essai (s'il y a lieu)	Prouver que les modifications et/ou révisions ont été soumises à l'examen du CEE/CEI et ont reçu une approbation/avis favorable. Identifier le numéro de version et la date du ou des documents	X	X



24.	AUTORISATIONS/ APPROBATIONS/ AVIS REQUIS DES ORGANISMES DE REGLEMENTATION CONCERNANT : <ul style="list-style-type: none">- Amendements au protocole et autres documents	Prouver que les exigences réglementaires applicables sont respectées	X (s'il y a lieu)	X
25.	CURRICULUM VITAE DES NOUVEAUX INVESTIGATEURS PRINCIPAUX ET/OU INVESTIGATEURS ADJOINTS	(Voir 10)	X	X
26.	MISES À JOUR DES VALEURS/INTERVALLES NORMAUX S'APPLIQUANT AUX INTERVENTIONS MÉDICALES/MÉTHODES DE LABORATOIRE/ TECHNIQUES ET AUX ANALYSES PRÉVUES DANS LE PROTOCOLE	Faire état des valeurs et des intervalles normaux qui sont révisés pendant l'essai (voir 11)	X	X
27.	MISES À JOUR DES INTERVENTIONS MÉDICALES/MÉTHODES DE LABORATOIRE/ TECHNIQUES ET ANALYSES <ul style="list-style-type: none">- Certificat ou- Accréditation ou- Contrôle de la qualité interne ou évaluation de la qualité externe ou	Prouver que les analyses demeurent adéquates tout au long de la période d'essai (voir 12)	X (s'il y a lieu)	X



	- Autre mode de validation (s'il y a lieu)			
28.	DOCUMENTATION DE L'EXPÉDITION DES PRODUITS EXPERIMENTAUX ET DES MATÉRIAUX LIÉS À L'ESSAI	(Voir 15)	X	X
29.	CERTIFICATS D'ANALYSE DES NOUVEAUX LOTS DE PRODUITS EXPÉRIMENTAUX	(Voir 16)	X	X
30.	RAPPORTS SUR LES VISITES DE SURVEILLANCE	Faire état des visites effectuées par le moniteur et des conclusions s'y rattachant	X	X
31.	COMMUNICATIONS PERTINENTES AUTRES QUE LES VISITES DE SITES - Lettres - Notes de réunion - Notes d'appels téléphoniques	Faire état des ententes ou des discussions importantes concernant l'administration de l'essai, les violations du protocole, la conduite de l'essai, le signalement des événements indésirables (EI).	X	X
32.	FORMULAIRES DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ SIGNÉS	Prouver que le consentement est obtenu conformément aux BPC et au protocole et qu'il est daté avant la participation de chaque participant à l'essai. Prouver également que les participants ont autorisé l'accès direct aux documents (voir 3).	X	



33.	DOCUMENTS DE BASE	Faire état de l'existence du participant et prouver l'intégrité des données recueillies dans le cadre de l'essai. Inclure les documents originaux relatifs à l'essai, au traitement médical ainsi que les antécédents du participant.	X	
34.	FORMULAIRES DE RAPPORT DE CAS (CRF) REMPLIS, SIGNÉS ET DATÉS	Pour documenter que l'enquêteur ou un membre autorisé du personnel de l'enquêteur confirme les observations enregistrées	X (Copie)	X (Original)
35.	DOCUMENTS CONCERNANT LES CORRECTIONS APORTEES AUX CRF	Faire état de tous les changements/ajouts ou corrections apportées au CRF après l'enregistrement des données initiales.	X (Copie)	X (Original)
36.	NOTIFICATION AU PROMOTEUR PAR L'INVESTIGATEUR RESPONSABLE DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES GRAVES ET RAPPORTS CONNEXES	Notification au promoteur par l'investigateur responsable des événements indésirables graves et des rapports y afférents, conformément au point 1.7.13 des lignes directrices de l'ABMed sur la conduite d'essais cliniques au Benin	X	X
37.	NOTIFICATION PAR LE PROMOTEUR ET/OU L'INVESTIGATEUR, LE CAS ÉCHÉANT, AUX AUTORITÉS RÉGLEMENTAIRES ET AUX	Notification par le promoteur et/ou l'investigateur, le cas échéant, aux autorités réglementaires et au(x) CEE/CIE des réactions indésirables graves et inattendues	X (s'il y a)	X



	IRB(S)/IEC(S) DES RÉACTIONS AUX MÉDICAMENTS ET D'AUTRES INFORMATIONS RELATIVES À LA SÉCURITÉ	aux médicaments et d'autres informations relatives à la sécurité	lieu)	
38.	RAPPORTS PROVISOIRES OU ANNUELS FOURNIS AU CEE/CEI ET AUX AUTORITES	Rapports provisoires ou annuels fournis au CEE/CEI conformément aux exigences de CEE/CEI et aux autorités	X	X (s'il y a lieu)
39.	REGISTRE DE SÉLECTION DES PARTICIPANTS	Faire état de l'identité des participants faisant l'objet de la sélection pré-essai	X	X (s'il y a lieu)
40.	REGISTRE DE SÉLECTION DES PARTICIPANTS	Faire état de l'identité des participants faisant l'objet de la sélection pré-essai	X	X (s'il y a lieu)
41.	LISTE DES CODES D'IDENTIFICATION DES PARTICIPANTS	Prouver que l'investigateur/institution conserve une liste confidentielle des noms de tous les participants auxquels ont été attribués des numéros d'essai lors de leur inscription à l'essai. Permet à l'investigateur/institution de révéler l'identité de tout participant.	X	
42.	REGISTRE D'INSCRIPTION DES PARTICIPANTS	Faire état de l'inscription chronologique des participants par numéro d'essai.	X	
43.	COMPTABILISATION DES PRODUITS EXPERIMENTAUX SUR LES LIEUX	Prouver que les produits expérimentaux ont été utilisés conformément au protocole	X	X



44.	FEUILLES DE SIGNATURE	Faire état des signatures et des initiales de toutes les personnes autorisées à consigner des données ou à apporter des corrections sur les CRFs.	X	X
45.	REGISTRE DES ECHANTILLONS DES LIQUIDES ORGANIQUES/TISSUS CONSERVES (le cas échéant)	Faire état des échantillons retenus et de l'endroit où sont conservés ces échantillons au cas où l'essai devrait être répété.	X	X

4. Après la fin ou l'arrêt de l'essai

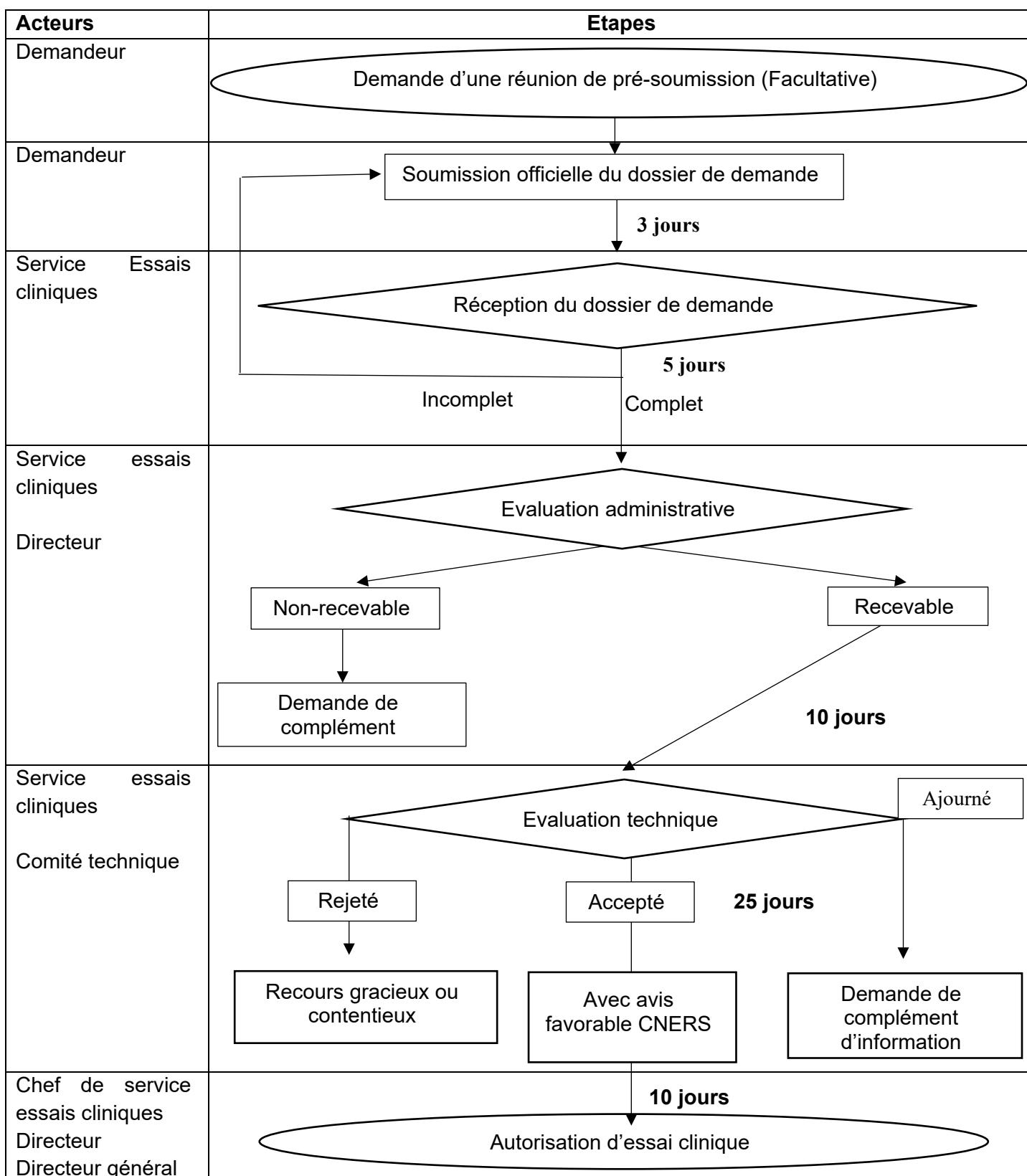
Après la fin ou l'arrêt de l'essai, tous les documents identifiés dans les sections 2 et 3 de l'annexe 13 doivent être classés, ainsi que les documents suivants :

N°	Titre du document	But	Classé dans le dossier	
			Investigateur	Promoteur
46.	COMPTABILISATION DES PRODUITS EXPERIMENTAUX SUR LE SITE	Prouver que les produits expérimentaux ont été utilisés conformément au protocole. Faire le décompte final des produits expérimentaux reçus sur le site, distribués aux participants, retournés par les participants et renvoyés au promoteur.	X	X
47.	DOCUMENTATS CONCERNANT LA DESTRUCTION DES PRODUITS EXPERIMENTAUX	Faire état de la destruction des produits expérimentaux inutilisés par le promoteur ou sur le site	X (S'ils sont détruits sur place)	X
48	LISTE COMPLÈTE DES CODES D'IDENTIFICATION DES PARTICIPANTS	Permettre l'identification de tous les participants ayant participé l'essai au cas où un suivi serait nécessaire. La liste	X	



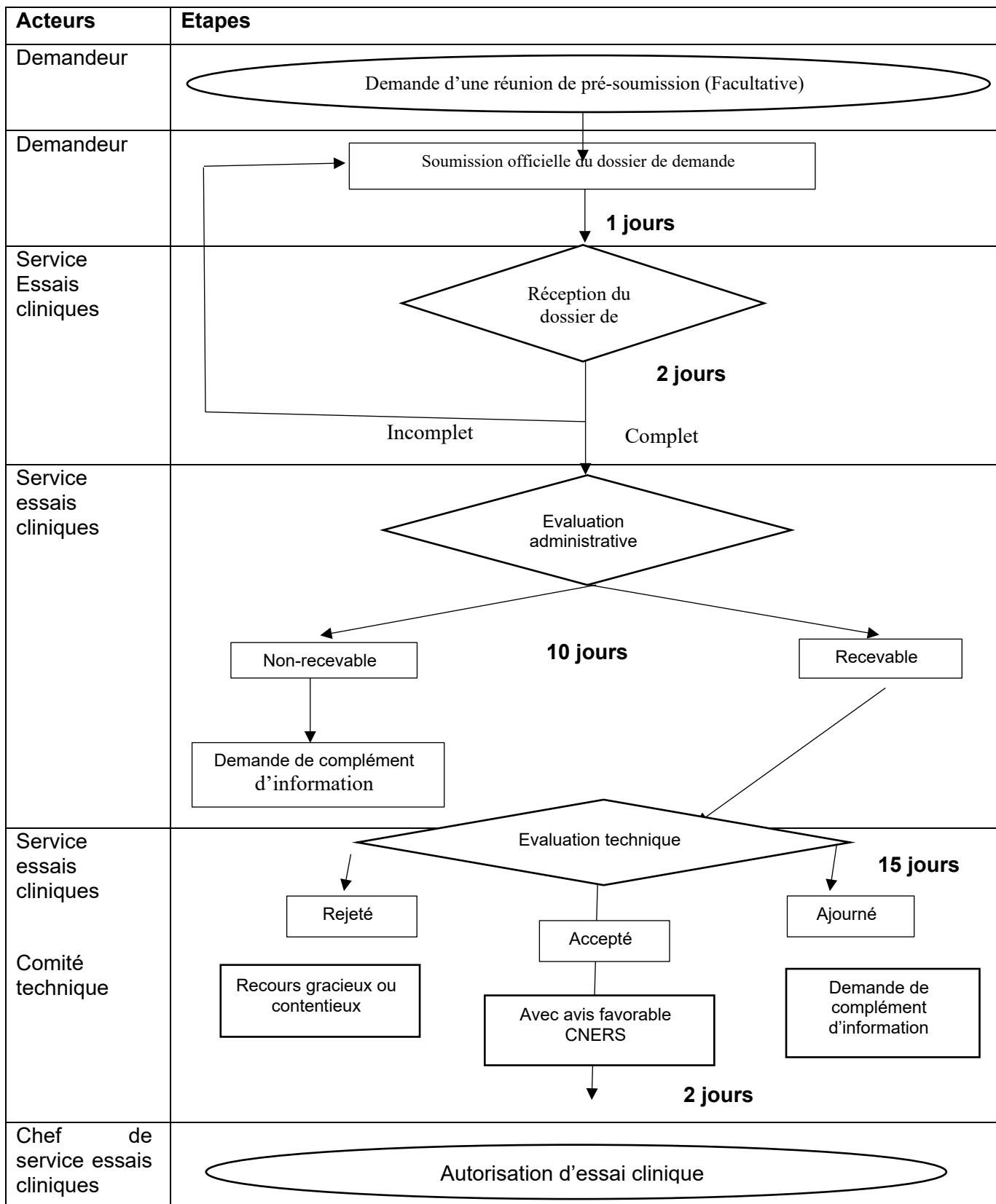
		doit rester confidentielle pendant une durée déterminée		
49	CERTIFICAT DE VERIFICATION (le cas échéant)	Prouver qu'une vérification a été effectuée		X
50	RAPPORT FINAL DE SURVEILLANCE DE LA CLÔTURE DE L'ESSAI	Documenter que toutes les activités requises pour la clôture de l'essai sont terminées et que des copies des documents essentiels sont conservées dans les dossiers appropriés		X
51	DOCUMENTATION SUR L'AFFECTATION ET LE DÉCODAGE DES TRAITEMENTS	Documents retournés au promoteur pour faire état de tout décodage survenu	X	
52	RAPPORT FINAL DE L'INVESTIGATEUR AU CEE/CEI SI NECESSAIRE, ET LE CAS ECHEANT, A L'AUTORITE REGLEMENTAIRE	Faire état de la clôture de l'essai	X	
53	RAPPORT SUR L'ÉTUDE CLINIQUE	Faire état des résultats et de l'interprétation des données relatives à l'essai	X	X

**Annexe 14 : Procédure de routine de traitement des demandes d'autorisation d'essais cliniques
(maximum 60 jours ouvrables, hors temps d'arrêt)**



Annexe 15 : Procédure accélérée de traitement des demandes d'autorisation de mise en œuvre

d'essais cliniques (maximum 30 jours ouvrables, hors temps d'arrêt)





Directeur
Directeur
général

Annexe 16 : Formulaire de demande d'ASI des produits expérimentaux

Annexe 17 : Formulaire de rapport semestriel d'avancement des essais cliniques

Annexe 18 : Formulaire de rapport de clôture du site de l'essai clinique

Annexe 19 : Exemples de modifications substantielles et non substantielles pour l'ABMed

Cette annexe a pour objectif de présenter une liste non exhaustive d'exemples de modifications généralement considérées par l'ABMed comme substantielles ou non substantielles.

Signalétique : MS (Modification substantielle) et MNS (Modification non substantielle)

1 MODIFICATIONS D'ORDRE GENERAL ET/OU RELATIVES A L'ORGANISATION DE L'ESSAI CLINIQUE			
NATURE DE LA MODIFICATION		TYPE	COMMENTAIRES
1.1 Identification de l'essai clinique			
	Modification des identifiants de l'essai clinique	MNS	Ex. : changement titre de l'essai, Numéro de code du protocole attribué par le promoteur
1.2 Modifications relatives au promoteur ou à son représentant légal			
Changement de promoteur		MS	
Changement de représentant légal du promoteur		MS	
Changement du nom / des coordonnées de la personne de contact auprès du promoteur ou de son représentant légal (le promoteur et le représentant légal restant inchangés).		MNS	Le promoteur doit garantir que l'ABMed est informée de ce changement dès que possible, pour lui permettre d'exercer sa fonction de surveillance. L'ABMed recommande au promoteur de l'en informer par e-mail (cf. section « Adresses utiles » au début de cet avis aux promoteurs).



	Changement dans l'organisation interne du promoteur	MNS	Ex : changement de l'associé de recherche clinique en charge du contrôle des données au niveau du centre investigator.
1.3	Identification du demandeur		
	Changement de demandeur (raison sociale) (Ex. : organisme de recherche clinique [« clinical research organisation (CRO) X remplacée par CRO Y »])	MS	
	Changement du nom / des coordonnées de la personne de contact auprès du demandeur	MNS	
1.4	Identification du médicament expérimental (ME)		
	Modification du nom / du nom de code/ de la DCI du ME	MS	
1.5	Lieux de recherches / Investigateurs		
	Changement d'investigateur coordonnateur ou d'investigateur principal dans un lieu de recherche déjà déclaré	MS	
	Ajout ou suppression d'un lieu de recherche (Cas de l'investigateur coordonnateur qui change de lieu de recherche pendant l'essai)	MS	
	Modifications relatives aux lieux de recherches situés en dehors de la Benin	MNS	
	Modifications relatives aux investigateurs situés en dehors de la Benin	MNS	
	Changement des attachés de recherche clinique surveillant l'essai clinique pour l'investigateur	MNS	
	Changement des équipements techniques	MNS	
1.6	Plateau technique / Prestataire		
	Changement de plateau technique	MNS	
	Ajout d'un plateau technique	MNS	
	Changement de prestataire	MNS	
	Changement des fonctions confiées au	MNS	



	prestataire		
	Changement du nom / des coordonnées de la personne de contact auprès du plateau technique / du prestataire	MNS	
1.7	Importateur		
	Modification/ajout d'un importateur responsable de la libération du produit fini	MS	
	Modification/ajout d'un importateur non responsable de la libération du produit fini	MNS	
1.8	Etiquetage du médicament expérimental		
	Modification du site en charge uniquement de l'étiquetage	MS	
	Modification du contenu de l'étiquetage	MS	
1.9	Personnes se prêtant à l'essai clinique		
	Modification du nombre de sujets à inclure dans un centre investigator donné et le nombre total de sujets en Benin reste identique ou l'augmentation ou la diminution n'est pas significative par rapport au nombre absolu de sujets	MNS	On entend ici pas augmentation ou diminution non significative du nombre de participants toute modification sans impact sur l'analyse statistique de l'essai
	Modification du nombre de sujets à inclure dans l'essai en Benin et le nombre total de sujets est identique ou l'augmentation ou la diminution n'est pas significative par rapport au nombre absolu de sujets	MNS	
	Modification des modalités de recrutement des personnes participant à l'essai	MS	
1.10	Durée de l'essai clinique		
	Augmentation de la durée de l'essai inférieure à 10 % de la durée totale de celui-ci	MNS	
	Augmentation de la durée totale de l'essai supérieure à 10 % et : - la durée d'exposition au médicament expérimental n'est pas prolongée,	MNS	



	- la définition de la fin de l'essai demeure inchangée, - les conditions de surveillance sont inchangées.		
1.11	Autres modifications		
	Changement de compagnie d'assurance	MNS	
	Changement des normes de laboratoire d'analyse	MNS	
	Modification concernant les documents utilisés pour le recueil des données de l'essai	MNS	Ex. : modification des cahiers d'observation ou des fiches de collecte des données.
	Ajout ou suppression d'un pays participant à l'essai	MNS	
	Corrections d'erreurs typographiques	MNS	
	Modification des coordonnées des personnes citées dans la documentation relative à l'essai	MNS	Modification des coordonnées de la personne de contact auprès du promoteur ou de son représentant légal.
	Modifications des conditions logistiques de stockage ou de transport des échantillons biologiques	MNS	
	Modification de la notice d'information et du formulaire de consentement destinés aux participants à l'essai	MS	
	Modifications visant à clarifier les documents de l'essai / corriger des erreurs typographiques	MNS	Clarifications mineures sans impact sur la sécurité des personnes se prêtant à l'essai.
2	MODIFICATIONS RELATIVES A LA QUALITE DU MEDICAMENT EXPERIMENTAL		
	NATURE DE LA MODIFICATION	TYPE	COMMENTAIRES
2.1	Modifications relatives à la qualité de la substance active		
	2.1.1 Procédé de fabrication de la substance active des produits d'origine biologique		
	Changement du fabricant et/ou modification du procédé de fabrication (Nouvelle lignée cellulaire d'expression, ajout ou omission		



d'une étape de purification, modifications d'étapes affectant l'élimination virale, tout retraitement non décrit dans le DMI (Dossier de Médicament d'investigation), changement de spécifications (si les critères d'acceptation sont élargis ou si les méthodes de test sont supprimées ou remplacées), changement de formulation dans la concentration de la substance active et la composition en excipient, changement de la taille de lot et /ou de méthode(s) analytique(s) pour la substance active dont les conséquences en termes de qualité laissent supposer qu'elles peuvent avoir un impact sur la sécurité des patients	MS	
2.1.2 Procédé de fabrication de la substance active des produits d'origine chimique		
Modifications du procédé de fabrication, changement de spécifications (élargissement des limites d'acceptation) pouvant avoir un impact sur la qualité de la substance active notamment la présence ou la mise en évidence d'impuretés nouvelles	MS	
Modification de la taille des lots	MNS	
2.1.3 Stabilité de la substance active des produits d'origine chimique ou biologique		
Extension de la durée de stabilité	MNS	Ces modifications relèvent de la responsabilité du promoteur qui doit en assurer l'évaluation et la validation. Toutefois, il appartient au promoteur de déclarer à l'ABMed, à titre de fait nouveau, tout phénomène de dégradation (formation d'impuretés toxiques, précipitation d'un médicament injectable par exemple) susceptible d'avoir un impact sur
Extension de la périodicité de contrôle	MNS	



			la sécurité des personnes se prêtant à la recherche.
	Suppression d'un test et/ou d'une spécification qui n'est plus justifié au regard de la stabilité	MNS	Ex. : suppression du paramètre "solvants résiduels" des spécifications pour la stabilité de la substance active.
2.2	Modifications relatives à la qualité du produit fini ou du placebo		
	2.2.1 Fabrication du produit fini		
	Changement du fabricant ou de la formulation, et/ou modification du procédé de fabrication, et/ou de la taille de lot et /ou de méthode(s) analytique(s), et/ou du site de conditionnement primaire pour le produit fini, dont les conséquences en termes de qualité laissent supposer qu'elles peuvent avoir un impact sur la sécurité des patients	MS	
	2.2.2 Fabrication du placebo		
	Changement de la formulation susceptible d'avoir un impact sur la sécurité des patients	MS	
	2.2.3 Stabilité du produit fini ou du placebo		
	Extension de la durée de stabilité (y compris après ouverture ou reconstitution du ME)	MNS	Ces modifications relèvent de la responsabilité du promoteur qui doit en assurer l'évaluation et la validation. Toutefois, il appartient au promoteur de déclarer à l'ABMed, à titre de fait nouveau, tout phénomène de dégradation (formation d'impuretés toxiques, précipitation d'un médicament injectable par exemple) susceptible d'avoir un impact sur
	Modification des conditions de stockage motivées par un problème de sécurité	MS	



			la sécurité des personnes se prêtant à la recherche.
	Modification des conditions de stockage relatives aux aspects logistiques (sans impact sur la sécurité des personnes)	MNS	
2.2.4 Conditionnement du PE (y compris conditionnement du placebo)			
	Changement du dispositif de dispensation du ME	MS	
	Modification du conditionnement primaire d'un PE avec changement de la nature du conditionnement lorsque le PE est d'origine biologique	MS	
	Modification du conditionnement primaire d'un PE non liquide ou non pâteux, lorsque le PE n'est pas d'origine biologique	MNS	
	Modification d'un conditionnement secondaire	MNS	
	Changement du site de conditionnement	MS	
2.2.5 Autres modifications relatives à la qualité du PE ou du placebo			
	Retrait ou modification d'un filtre placé sur la ligne de perfusion lors de l'administration du médicament	MS	Ex. : cas d'un anticorps monoclonal
	Certificats d'analyse de nouveaux lots cliniques	MNS	Sauf si la transmission des certificats d'analyse a été expressément demandée par l'ABMed.
2.3	Modifications relatives aux données de sécurité virale		
	Modifications relatives aux données de sécurité virale	MS	
3	MODIFICATIONS RELATIVES A LA PARTIE NON CLINIQUE DU DOSSIER		
	NATURE DE LA MODIFICATION	TYPE	COMMENTAIRES
			Ex. nouvelles données



	Modification du protocole par suite d'un fait nouveau non clinique	MS	toxicologiques ou nouvelle interprétation de ces données, susceptible(s) d'avoir des incidences sur l'évaluation du rapport bénéfices / risques de l'essai.
	Nouvelles données non cliniques ayant un impact sur la sécurité des personnes et/ou sur le protocole de l'essai	MS	
	Nouvelles données non cliniques sans impact sur la sécurité des personnes et/ou sur le protocole de l'essai	MNS	
	Mise à jour annuelle de la brochure pour l'investigateur	MNS	Toutefois, il relève de la responsabilité du promoteur de vérifier si la mise à jour est liée à des modifications qu'il convient de considérer comme substantielles. Dans ce cas, les règles de notification des MS s'appliquent à ces modifications.
	Modifications apportées aux données non cliniques versées dans la brochure pour l'investigateur ayant un impact sur : - la sécurité des patients, - et/ou les informations de référence sur la sécurité (IRS) destinées au rapport annuel de sécurité.	MS	En cas de modifications substantielles des données non cliniques de la brochure pour l'investigateur, il appartient au promoteur de vérifier si de telles modifications ont un impact sur le protocole de l'essai et si ce dernier doit être modifié ou non afin de garantir la sécurité des participants de l'essai.
	Nouvelles données toxicologiques ou pharmacologiques versées dans la brochure pour l'investigateur ou nouvelle interprétation de ces données pertinentes	MS	



	pour l'investigateur		
4	MODIFICATIONS RELATIVES A LA PARTIE CLINIQUE DU DOSSIER		
	NATURE DE LA MODIFICATION		TYPE
4.1.	Informations générales concernant le protocole		
	Changement du signataire du protocole pour le promoteur	MNS	
	Mise à jour des coordonnées du directeur médical dans le protocole	MNS	
	Clarifications mineures	MNS	
4.2	Objectifs de l'essai / Critères d'évaluation / Design de l'essai		
	Modification de l'objectif principal de l'essai	MS	
	Ajout d'une étude ancillaire interventionnelle	MS	Ex. : sous-étude de Pharmacocinétique ou de pharmacogénétique.
	Modification du critère d'évaluation primaire ou secondaire susceptible d'avoir des incidences importantes sur la sécurité ou sur la valeur scientifique de l'essai	MS	Ex. : ajout d'un test invasif. NB : l'item E.5 du FAEC est à mettre à jour en cas de modification du critère principal d'évaluation.
	Modification du design de l'essai	MS	Ex. : ajout d'un bras / ajout d'un groupe placebo)
	Utilisation d'une nouvelle mesure pour le critère d'évaluation primaire	MS	
	Changement de la conception de l'étude, susceptible d'avoir des incidences importantes sur l'évaluation du rapport bénéfices/risques	MS	
	Ajout ou suppression de critères d'évaluation tertiaires ou exploratoires	MNS	
	Modification des analyses statistiques détaillées dans le protocole	MS	
4.3	Sélection des participants à l'essai		
	Modification des critères d'inclusion et/ ou de non-inclusion (y compris de l'âge des participants) susceptibles d'avoir des	MS	



	incidences importantes sur la sécurité ou sur la valeur scientifique de l'essai		
	Prolongation de la durée de recrutement	MS	
4.4	Traitement(s) administré(s)		
	Modification des modalités d'administration des ME	MS	
	Modification de la dose du ME	MS	
	Ajout de paliers de doses du ME	MS	
	Modification de la durée d'exposition au ME	MS	
	Changement de PE(y compris du comparateur)	MS	Dans certains cas ce changement peut être considéré par l'ABMed comme un nouvel essai clinique
	Modification de la liste des traitements concomitants interdits et/ou autorisés	MS	
4.5	Modalités de surveillance des personnes se prêtant à la recherche		
	Réduction du nombre de visites de surveillance	MS	Ex : suppression d'examens cliniques, biologiques, de visites
	Modification d'une procédure de diagnostic ou de surveillance médicale susceptible d'avoir des incidences importantes sur la sécurité ou sur la valeur scientifique de l'essai clinique	MS	
	Surveillance de la sécurité supplémentaire ne s'inscrivant pas dans le cadre d'une mesure urgente de sécurité mais réalisée à titre de précaution	MNS	
4.6	Suivi de l'essai clinique		
	Retrait ou Modification d'un comité indépendant de surveillance des données	MS	Ex : changement de la composition ou des modalités de fonctionnement du comité de surveillance indépendant
4.7	Autres modifications du protocole		
	Arrêt temporaire de l'essai clinique (en dehors d'une mesure urgente de sécurité)	MS	



	Reprise de l'essai clinique après son arrêt temporaire	MS	
	Nouvelles données cliniques de sécurité relatives au PE recueillies au cours d'un essai clinique ou en dehors d'un essai clinique ayant un <u>impact</u> sur la sécurité des personnes et/ou sur le protocole de l'essai clinique	MS	
	Nouvelles données cliniques de sécurité relatives au PE recueillies au cours d'un essai clinique ou en dehors d'un essai clinique, <u>sans impact</u> sur la sécurité des personnes et / ou sur le protocole de l'essai	MNS	
	Nouvelles données pertinentes toxicologiques ou pharmacologiques ou nouvelle interprétation de ces données, susceptible d'avoir des incidences sur l'évaluation du rapport bénéfices/risques	MS	
	Modification de la définition de la fin d'essai	MS	La modification de la définition de la fin de l'essai est une MSA, même si l'essai peut être déjà terminé.

5 MODIFICATIONS DE LA BROCHURE DE L'INVESTIGATEUR (BI)

	NATURE DE LA MODIFICATION	TYPE	COMMENTAIRES
	Mise à jour annuelle de la brochure pour l'investigateur (BI)	MNS	Toutefois, il relève de la responsabilité du promoteur de vérifier si la mise à jour est liée à des modifications qu'il convient de considérer comme substantielles. Dans ce cas, les règles de notification des MS s'appliquent à ces modifications.
	Modifications apportées aux données non cliniques ou cliniques versées dans la BI ayant		En cas de MS des données non cliniques ou cliniques de la BI, il



	<p>un impact sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la sécurité des patients, - et/ou les informations de référence sur la sécurité (IRS) destinées au rapport annuel de sécurité. 	MS	appartient au promoteur de vérifier si de telles modifications ont un impact sur le protocole de l'essai et si ce dernier doit être modifié ou non afin de garantir la sécurité des participants de l'essai.
	Nouvelles données toxicologiques ou pharmacologiques ou nouvelle interprétation de ces données pertinentes pour l'investigateur	MS	
6	MODIFICATIONS CONCERNANT LA VIGILANCE DE L'ESSAI CLINIQUE		
6.1	Rapport annuel de sécurité		
	Il relève de la responsabilité du promoteur de vérifier si les données présentées dans le RAS/DSUR nécessitent de modifier les documents présentés à l'appui de la demande d'AEC. Si ces modifications sont substantielles, les règles de notification des MS s'appliquent alors.		
6.2	Informations de référence sur la sécurité		
	<p>Les IRS peuvent changer au cours d'un essai clinique. Il est fortement recommandé de mettre à jour les IRS contenues dans la BI seulement une fois par an au moment de la transmission à l'ABMed du rapport annuel de sécurité (RAS ou DSUR).</p> <p>Les changements dans les IRS sont considérés comme des MS. Lors de la demande de MS à l'ABMed, le promoteur précisera les raisons de la soumission d'un changement des IRS (par exemple, modification des IRS lors de la soumission du dernier DSUR, modification du RCP, fait nouveau).</p>		

Annexe 20 : Délais de traitement des documents soumis à l'ABMed

Activités	Délais ****
Traitement des demandes d'autorisation d'essai cliniques - procédure de routine	60 jours
Traitement des demandes d'autorisation d'essais cliniques – procédure accélérée	30 jours



Traitement des demandes d'autorisation d'essais cliniques – procédure en situation d'urgence	10 jours à 15 jours
Traitement des autorisations d'importation de produits expérimentaux	5 jours
Traitement des rapports d'avancement et de sécurité	15 jours
Notification de la réception des soumissions électroniques, y compris les rapports EIG	5 jours
Communication des résultats de l'inspection des BPC	30 jours
Traitement des demandes d'amendement au protocole	30 jours
Traitement des rapports finaux des essais cliniques	30 jours

**** Les délais indiqués sont exprimés en jours ouvrables et ne comprennent pas les temps d'arrêt, sauf pour la communication des résultats de l'inspection des BPC, qui est exprimée en jours calendaires.

Annexe 21 : Exigences détaillées pour la présentation des données du module 2

Les données du module 2 doivent être organisées comme suit :

2.2. Introduction au CTD

Cette sous-section ne s'applique pas aux demandes d'autorisation d'essai clinique. Cette section est réservée à l'utilisation lors de la préparation de la demande à des stades ultérieurs du développement du nouveau produit expérimental (par exemple, nouvelles demandes d'autorisation de mise sur le marché) et est maintenue pour assurer une numérotation cohérente des sections suivantes.

2.3. Résumé global de la qualité du produit expérimental

Le résumé global de la qualité (QOS) est un résumé qui suit le champ d'application et les grandes lignes de l'ensemble des données du module 3. Le QOS ne doit pas inclure d'informations, de données ou de justifications qui n'ont pas déjà été incluses dans le module 3 ou dans d'autres parties du CTD. Pour les essais contrôlés où un placebo est utilisé, une liste qualitative des ingrédients du placebo doit être soumise.

Le QOS doit inclure suffisamment d'informations de chaque section pour donner à l'évaluateur de la qualité une vue d'ensemble du module 3. Il doit également mettre l'accent sur les paramètres clés critiques du produit et fournir, par exemple, une justification dans les cas où les directives n'ont pas été



suivies.

2.4. Aperçu non clinique

L'aperçu non clinique doit fournir une analyse globale intégrée des informations contenues dans le Document Technique Commun. En général, l'aperçu non clinique ne doit pas dépasser 30 pages.

L'aperçu non clinique doit être présenté dans l'ordre suivant :

- Aperçu de la stratégie d'essai non clinique ;
- Pharmacologie ;
- Pharmacocinétique ;
- Toxicologie ;
- Vue d'ensemble intégrée et conclusions ;
- Liste des références bibliographiques.

Les études menées pour établir les effets pharmacodynamiques, le mode d'action et les effets secondaires potentiels doivent être évaluées et une attention doit être accordée à toute question soulevée ou situation rencontrées durant ces études.

L'aperçu non clinique et les conclusions doivent définir clairement les caractéristiques du produit pharmaceutique humain telles que démontrées par les études non cliniques et aboutir à des conclusions logiques et bien argumentées justifiant la sécurité du produit pour l'utilisation clinique prévue. Les implications des résultats non cliniques pour une utilisation sûre du produit pharmaceutique chez les sujets humains doivent être discutées en tenant compte des résultats des études de pharmacologie, de pharmacocinétique et de toxicologie.

Le demandeur est tenu de se référer à la directive de l'ICH M4S pour plus d'orientation concernant le format et le contenu de cette section.

2.5. Aperçu clinique

Cette section s'applique généralement aux essais cliniques qui sont dans la dernière phase de développement. Les données et les détails disponibles porteront principalement sur les études de sécurité réalisées pour le même produit expérimental dans d'autres populations. Les essais cliniques de phase I consistant à la première administration à l'homme du produit expérimental (First in Human trials, (FIH)) pour lesquelles aucune donnée n'est disponible sur l'effet du produit expérimental chez l'homme, sont dispensés de fournir des détails sur cette partie.

L'aperçu clinique est destiné à fournir une analyse critique des données cliniques contenues dans le document technique commun. Cet aperçu fera référence aux données fournies dans le résumé clinique



complet, les rapports d'études cliniques individuelles (ICH E3) et d'autres rapports pertinents, mais il doit principalement présenter les conclusions et les implications de ces données et ne doit pas les récapituler. Plus précisément, le résumé clinique doit fournir un résumé factuel détaillé des informations cliniques contenues dans le CTD, et l'aperçu clinique doit fournir une discussion et une interprétation succinctes de ces résultats, ainsi que toute autre information pertinente.

L'aperçu clinique doit être présenté dans l'ordre suivant :

- Raison d'être du développement du produit ;
- Aperçu de la biopharmaceutique (le cas échéant) ;
- Aperçu de la pharmacologie clinique ;
- Aperçu de l'efficacité (le cas échéant) ;
- Aperçu de l'innocuité ;
- Conclusions sur les avantages et les risques ;
- Références bibliographiques. (Suivre les formats bibliographiques reconnus)

Le demandeur est tenu de se référer à la directive de l'ICH M4S pour plus d'orientation concernant le format et le contenu de cette section.

2.6. Résumés écrits et tabulés non cliniques

L'ordre suivant est recommandé :

- Introduction ;
- Résumé écrit de la pharmacologie ;
- Résumé tabulé de la pharmacologie ;
- Résumé écrit de la pharmacocinétique ;
- Résumé tabulé de la pharmacocinétique ;
- Résumé écrit sur la toxicologie ;
- Résumé tabulé de la toxicologie.

Se référer au guide ICH M4S pour les orientations sur le format et le contenu de cette partie.

Cette section est applicable aux essais cliniques de phase I, II et III qui impliquent de nouveaux produits expérimentaux.

Les essais cliniques utilisant des médicaments ayant déjà reçu une autorisation de mise sur le marché au Benin, mais utilisés comme produits expérimentaux sont exemptés de soumettre les informations requises dans cette partie.

Les essais cliniques qui ont été menés au Benin dans les phases précédentes sont également exemptés



de cette partie. Une mise à jour de la brochure de l'investigateur suffira.

2.7. Résumé clinique

Il s'agit d'un résumé des données concernant l'expérience acquise lors de l'utilisation du produit expérimental chez l'humain. Cette section est destinée à fournir un résumé détaillé et factuel de toutes les informations cliniques contenues dans le CTD. Cela comprend les informations fournies dans les rapports d'études cliniques ICH E3, les informations obtenues à partir de méta-analyses ou d'autres analyses croisées d'études pour lesquelles des rapports complets ont été inclus dans le module 5. Les essais cliniques de phase I consistant à la première administration à l'homme du produit expérimental pour lesquelles aucune donnée n'est disponible sur l'effet du produit expérimental chez l'homme sont dispensés de fournir des détails sur cette partie.

Le demandeur est tenu de se référer à la directive de l'ICH M4S pour plus d'orientation concernant le format et le contenu de cette section.

Annexe 22 : Exigences détaillées pour la présentation des données du module 3

Les données du module 3 doivent être organisées comme suit :

3.2.S Substance active

Il se peut que le promoteur n'ait pas accès à certaines des informations figurant dans la section « S Substance active ». Si tel est le cas, le fabricant de la substance active peut déposer une fiche maîtresse de médicament (FMM) directement auprès de l'ABMed. Le fabricant de la substance active sera alors considéré comme le détenteur de la FMM. Cette FMM sera conservée de façon strictement confidentielle et ne sera utilisée à l'appui de la demande que sur réception d'une autorisation écrite du fournisseur/titulaire de la FMM propre à la substance active (c.-à-d. par le biais d'une lettre d'accès).

Le promoteur devrait être en mesure de fournir la plupart des renseignements sur la substance active, sauf peut-être les renseignements exclusifs qui se trouvent dans la partie fermée de la fiche maîtresse du médicament (par exemple les sections S.2.2, S.2.4 et S.2.6 (voir ci-dessous)). Il incombe au promoteur d'obtenir tous les autres renseignements auprès du fournisseur de la substance active et de les inclure dans la demande. Les renseignements de la partie ouverte de la FMM doivent être inclus dans le QOS.

Peu importe les renseignements fournis par le fournisseur de la substance active, le fabricant de la forme galénique a la responsabilité de s'assurer que des spécifications acceptables et des méthodes d'analyse correctement validées pour la substance active sont élaborées et mise en œuvre dans les installations du fabricant. Il doit ainsi fournir les résultats des analyses de lots effectués dans les



installations du fabricant.

Pour plus de détails sur les exigences relatives aux FMM, voir le règlement relatif aux procédures d'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain au Benin selon le règlement de l'UEMOA.

3.2. S.1 Informations générales

3.2. S.1. 1 Nomenclature

Des informations sur la nomenclature de la substance active doivent être fournies, par exemple :

- Dénomination commune internationale (DCI) ;
- Dénomination officinale, si nécessaire ;
- Nom (s) chimique (s) ;
- Code de la société ou du laboratoire ;
- Autre (s) dénomination (s) commerciale (s) admise (s) ;
- Numéro de registre du Chemical Abstracts Service (CAS).

3.2. S.1.2 Structure

La formule structurale, y compris la stéréochimie relative et absolue, la formule moléculaire et la masse moléculaire relative doivent être fournies.

Ces renseignements doivent être conformes à ceux fournis à la section S.1.1. Pour les substances actives existant sous forme de sels, la masse moléculaire de la base libre doit également être fournie.

3.2. S 1.3 Propriétés générales

La structure, la formule moléculaire, le poids moléculaire et la formule développée sont spécifiés. Les centres chiraux, le cas échéant, sont identifiés.

Voir lignes directrices d'ICH Q6A et Q6B.

3.2.S.2 Fabrication

3.2.S.2.1 Fabricant (s)

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

Les installations participant à la fabrication, à l'emballage, à l'étiquetage, à l'essai et à l'entreposage de la substance active doivent être énumérées. Si certaines entreprises ne sont responsables que de certaines étapes précises du processus (par exemple, le broyage de la substance active), cela doit être clairement indiqué. La liste des fabricants/entreprises doit préciser les adresses réelles du ou des sites de production ou de fabrication concernés (y compris le ou les blocs et les unités), plutôt que les



bureaux administratifs. Le(s) numéro(s) de téléphone, le(s) numéro(s) de fax et l'(s) adresse(s) électronique(s) doivent être fournis.

3.2.S.2.2 Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours

La description du processus de fabrication doit fournir plus de détails de manière progressive de la phase I à la phase III. Les promoteurs doivent fournir un flow chart, accompagné d'une description narrative (applicable pour les phase II et phase III seulement), résumant le processus de synthèse de la substance active. Les substances actives qui sont broyées ou micronisées doivent être indiquées comme tels. Un résumé des données attendues et devant être fourni pour chaque phase est fourni ci-dessous.

Dans le cas des substances actives fabriquées sous forme de substances stériles, une description complète de la méthode de stérilisation doit être fournie. Les mesures de contrôle mises en place pour assurer la stérilité pendant le transport et l'entreposage doivent également être résumées.

Demande d'autorisation d'essais cliniques de phase I

Le promoteur doit fournir un flow chart du ou des processus de synthèse qui comprend les structures et les configurations chimiques des matières premières, des produits intermédiaires et de la substance active. De plus, tous les réactifs (y compris les formules chimiques), les solvants et les catalyseurs doivent être précisés dans le diagramme de flux.

Demande d'autorisation d'essais cliniques de phase II

En plus l'organigramme, une description narrative par étapes du processus de fabrication de la substance active doit être fournie. L'utilisation de tous les réactifs, solvants, catalyseurs et matières auxiliaires doit être résumée dans la description du procédé de fabrication. Les contrôles pertinents du processus doivent être indiqués lorsque des étapes critiques de la synthèse ont été identifiées.

La description du procédé de fabrication à la phase II doit être suffisamment détaillée pour répondre aux questions relatives à la qualité et à la sécurité sans être trop restrictive pour l'optimisation du procédé.

Dans le cas de processus de fabrication ou de technologies non standard ou nouveaux, plus de détails concernant la description narrative de Phase II doivent être fournis pour mettre en évidence les paramètres de contrôle critiques, ainsi que les problèmes de sécurité.

Demande d'autorisation d'essai cliniques de phase III

Un flow chart détaillé et une description narrative du procédé doivent être fournis. La description détaillée fournie à la phase III doit inclure les étapes critiques identifiées dans le processus et les



contrôles de processus pertinents (par exemple, les temps de réaction, le pH, les températures, etc.), y compris toutes les étapes de purification.

En plus des renseignements ci-dessus, les données fournies pour une substance active produite par fermentation doivent comprendre :

- (a) la source et le type de micro-organisme utilisé ;
- (b) la composition des milieux ;
- (c) les précurseurs ;
- (d) des détails supplémentaires sur la façon dont les conditions de réaction sont contrôlées (par exemple, temps, températures, taux d'aération, etc.) ;
- (e) le nom et la composition des agents de conservation.

Pour les substances actives d'origine végétale, il faut inclure une description de l'espèce végétale et de la partie du végétal utilisée, l'origine géographique et, le cas échéant, la période de l'année de la récolte. La nature des engrains chimiques, des pesticides, des fongicides, etc. doit être enregistrée, s'ils ont été utilisés pendant la culture. Il peut être nécessaire d'inclure des limites de résidus résultant de ces traitements dans les spécifications de la substance active. Il peut également s'avérer nécessaire de confirmer l'absence de métaux toxiques et de radioactivité.

3.2.S 2.3 Contrôle des matières

Les substances actives ou les matières d'origine animale utilisées dans la synthèse doivent être exemptes des agents de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) et de l'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST), et une attestation le confirmant doit être fournie soit sous forme d'annexe, soit directement dans le QOS, le cas échéant.

Demande d'autorisation de mise en œuvre d'essais cliniques de phase II et de phase III

Les promoteurs doivent fournir des informations détaillées sur les matières premières utilisées pour la synthèse de la substance active. Plus l'étape de la synthèse se rapproche de la substance active finale, plus le niveau de détails concernant les contrôles sur les matières premières devra être important. En général, la « matière première de synthèse » est :

- un précurseur de synthèse d'une ou plusieurs étapes de synthèse avant l'intermédiaire final ;
- une substance bien caractérisée, isolée et purifiée dont la structure est entièrement élucidée ;



- une substance contrôlée par des spécifications bien définies qui comprennent un ou plusieurs tests d'identité spécifiques, ainsi que des tests et des limites concernant la puissance, les impuretés spécifiées et non spécifiées et les impuretés totales.

Les acides, les bases, les sels et les esters (ou des dérivés similaires) de la substance active, et le racémate d'une substance active énantiomère unique, ne sont pas considérés comme des intermédiaires finaux.

Pour les matières premières qui sont achetées dans le commerce, la source et une copie des spécifications provisoires sont généralement considérées comme acceptables. Pour les « matières premières de la synthèse » qui sont fabriquées en interne, une copie du diagramme de flux et des spécifications provisoires de la matière première doit être fournie.

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

[Les informations de cette section ne sont pas requises pour les demandes d'essais cliniques de phase I ou II]

Demande d'autorisation de mise en œuvre d'essais cliniques de phase III

Le promoteur doit fournir un résumé des étapes critiques identifiées dans la synthèse ainsi que les tests et les critères d'acceptation provisoires pour leur contrôle. Les contrôles en cours de fabrication ou les spécifications provisoires pour les produits intermédiaires isolés peuvent être résumés dans cette section.

3.2.S.3 Caractérisations

3.2. S.3.1 Élucidation de la structure et d'autres caractéristiques

3.2.S.3.2 Impuretés

Les tableaux du modèle de résumé global de la qualité peuvent être utilisés pour résumer les noms, les structures et l'origine des impuretés. L'origine fait référence à la façon dont l'impureté a été introduite (par exemple, « Intermédiaire synthétique de l'étape 4 de la synthèse », « Sous-produit potentiel dû à un réarrangement de l'étape 6 de la synthèse », etc.). Il faut également indiquer si l'impureté est un métabolite de la substance active.

Les résultats de la recherche de l'impureté doivent être fournis. Pour les tests quantitatifs, il faut s'assurer que des résultats numériques réels sont fournis plutôt que des déclarations vagues telles que « dans les limites » ou « conforme ». Dans les cas où un grand nombre de lots ont été testés, il est acceptable de résumer le nombre total de lots testés avec une gamme de résultats analytiques.

Pour les demandes d'essais cliniques de phase I



La structure (ou un autre identificateur, si elle n'est pas caractérisée structurellement) ainsi que l'origine doivent être incluses dans le tableau des impuretés de la substance active.

Pour les demandes d'essais cliniques de phase II et III

Le nom de l'impureté, la structure (si elle est caractérisée) et l'origine doivent être indiqués dans le tableau pour toutes les impuretés spécifiées.

Les niveaux d'impureté pour les lots non cliniques et cliniques fabriqués précédemment peuvent également être résumés dans cette section.

3.2. S.4. Contrôle de la substance active

3.2.S.4.1. Spécification

[Les informations de cette section ne sont pas requises pour les demandes d'autorisation d'essais cliniques de phase I.]

Un résumé de la spécification de la substance active doit être fourni. La spécification est une liste de tests, de références aux procédures analytiques et de critères d'acceptation, qui sont des limites numériques, des plages ou d'autres critères pour les tests décrits. Cela comprend les tests de description, d'identification, de pureté et d'activité, ainsi que d'autres tests spécifiques à la substance active.

Les spécifications peuvent être résumées selon le tableau du modèle de résumé global de la qualité, y compris les essais, les types de méthode (y compris la source) et les critères d'acceptation. Le type de méthode doit indiquer le type de procédure analytique utilisée (par exemple, visuelle, IR, UV, CLHP, diffraction laser, etc.) et la source, c'est-à dire l'origine de la procédure analytique (par exemple, USP, Ph.Eur., BP, In House, etc.).

Demande d'autorisation d'essais cliniques de phase II

Les spécifications sont considérées comme provisoires car elles sont basées sur un nombre limité de lots de développement. Un degré de flexibilité plus élevé sera autorisé dans les spécifications avec une justification scientifique suffisante (voir la section S.4.5 - Justification de la spécification).

Demande d'autorisation d'essais cliniques de phase III

Il est attendu que les spécifications de qualité du produit expérimental fassent l'objet d'une réévaluation avant l'initiation des essais cliniques de phase III.

Cette révision doit tenir compte de :

- l'expérience de fabrication accumulée au cours des phases précédentes ;



- les résultats supplémentaires d'études de stabilité ;
- et toute évolution du procédé de fabrication ou du conditionnement pouvant influencer la qualité du produit fini.

Les nouvelles spécifications doivent être progressivement alignées sur celles envisagées pour la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

L'objectif est d'assurer la continuité et la cohérence entre les lots cliniques et les futurs lots commerciaux, tout en garantissant la reproductibilité, la pureté et la stabilité du produit expérimental conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et aux directives de l'ICH Q6A/Q1A.

3.2.S.4.2. Procédures analytiques

[Les informations de cette section ne sont pas requises pour les demandes d'autorisation d'essais cliniques de phase I].

Pour les demandes de mise en œuvre d'essais cliniques de phase II et III, une brève description des méthodes d'analyse utilisées pour la substance active doit être fournie pour tous les tests inclus dans les spécifications de la substance active (par exemple, type de méthode, taille de la colonne, etc.). Les descriptions détaillées des procédures analytiques étape par étape ne doivent pas être soumises pour les demandes d'essais cliniques, mais doivent être disponibles sur demande.

3.2.S.4.3. Validations des procédures analytiques

Demandes d'autorisation d'essais cliniques de phase I

Pour les demandes d'autorisation d'essais cliniques de phase I, la soumission d'informations relatives à la validation des méthodes analytiques n'est pas requise, à condition que le promoteur démontre que les analyses réalisées reposent sur des méthodes scientifiquement justifiées et appropriées à la nature exploratoire de l'essai.

Demandes d'autorisation d'essais cliniques de phases II et III

Pour les demandes d'autorisation d'essais cliniques de phases II et III, le dossier doit inclure :

- une description de la pertinence et de la robustesse des méthodes d'analyse utilisées pour le contrôle de la substance active et du produit fini ;
- et un résumé sous forme de tableau présentant les principaux résultats de validation obtenus, notamment :
 - la spécificité ;
 - la linéarité et les intervalles de linéarité ;



- l'exactitude ;
- la précision (répétabilité et précision intermédiaire) ;
- la limite de détection (LOD) et la limite de quantification (LOQ), lorsque cela est applicable.

Les rapports complets de validation ne sont pas requis dans le cadre d'une demande d'autorisation d'essai clinique, mais doivent être tenus à disposition du promoteur et de l'établissement de fabrication pour consultation sur demande de l'ABMed.

NB : Substances conformes à une monographie officielle

Dans le cas où la substance active ou le produit fini est conforme à une monographie figurant à l'Annexe B de la Pharmacopée nationale ou internationale reconnue (ex. Pharmacopée Européenne, USP, BP), un renvoi explicite à ladite monographie est jugé suffisant, à condition que le promoteur démontre la traçabilité et la conformité de la qualité du lot utilisé à celle définie dans la monographie.

Remarques additionnelles

L'ABMed se réserve le droit de demander des preuves supplémentaires de validation lorsque :

- les méthodes analytiques ont été développées en interne et ne sont pas couvertes par une monographie officielle ;
- des changements de méthode ou de matériel analytique sont intervenus depuis la dernière validation.

3.2. S.4.4. Analyses de lots

Une description des lots et des résultats des analyses de lots doit être fournie.

La discussion des résultats doit se concentrer sur les observations notées pour les différents tests, plutôt que de rapporter des commentaires tels que « tous les tests sont conformes aux spécifications ». Il peut s'agir des fourchettes de résultats d'analyse et de toute tendance observée. Pour les tests quantitatifs (par exemple, comme dans les tests d'impuretés individuelles et totales et les tests d'activité), il faut s'assurer que des résultats numériques réels sont fournis plutôt que des déclarations vagues telles que « dans les limites » ou « conforme ». Pour la présentation des résultats d'analyse, il est important de préciser la méthode utilisée pour chaque test (y compris le type et la source).

Les résultats d'analyse des lots de la substance active peuvent être fournis soit dans le QOS, soit en fournissant une copie du certificat d'analyse. Le numéro de lot, la taille des lots, ainsi que les dates et les sites de production doivent être indiqués pour tous les lots.



Pour les demandes d'autorisation d'essais cliniques de phase I

Les résultats d'analyse du ou des lots qui seront utilisés dans l'essai clinique proposé doivent être fournis.

Pour les demandes d'essais cliniques de phase II

Les résultats d'analyse du ou des lots qui seront utilisés dans l'essai clinique proposé doivent être fournis. Si les analyses des lots réels qui seront utilisés dans l'étude proposée ne sont pas disponibles au moment du dépôt de la demande, les résultats de lots représentatifs de la substance active peuvent être fournis à titre de données d'appui, avec l'engagement que l'analyse de lot pour le lot spécifique à utiliser dans ce protocole sera soumise avant le démarrage de l'essai clinique.

Pour les demandes d'autorisation d'essais cliniques de phase III

Les résultats d'analyse du ou des lots qui seront utilisés dans l'essai clinique proposé, ou de lots représentatifs de ceux-ci, doivent être fournis.

Remarques : Dans la présente ligne directrice, un « lot représentatif » est défini comme un lot de substance active ou de produit pharmaceutique fini (PPF) qui est fabriqué en utilisant la même formulation (pour le PPF), la même méthode de fabrication et le même équipement, les mêmes spécifications et le même système de fermeture du contenant que le lot clinique proposé, avec une taille de lot similaire. Toutes les références ultérieures au « lot représentatif » dans ce document d'orientation doivent être interprétées selon cette définition.

3.2.S.4.5. Justification des spécifications

[L'information contenue dans cette section n'est pas requise pour les demandes d'autorisation de d'essais cliniques de phase I].

Le promoteur doit veiller à ce que les spécifications comprennent tous les tests et les critères d'acceptation propres à la substance active, et à ce que des limites raisonnables soient établies pour les impuretés et les solvants résiduels. Les critères d'acceptation doivent être basés sur l'expérience de fabrication, les données de stabilité et les considérations de sécurité.

3.2.S.6. Système de fermeture du contenant

Une description du ou des systèmes de fermeture du contenant doit être fournie, y compris l'identité des matériaux de fabrication de chaque composant d'emballage primaire.

Pour les composants d'emballage secondaire non fonctionnels (c'est-à-dire ceux qui n'offrent pas de protection supplémentaire), seule une brève description doit être requise. Pour les composants d'emballage secondaires fonctionnels, des informations supplémentaires doivent être fournies.



3.2.S.7. Stabilité

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.

Les tableaux du modèle de résumé global de la qualité peuvent être utilisés pour résumer les informations sur les lots utilisés dans les études de stabilité. Il n'est pas nécessaire de fournir des données complètes sur la stabilité à long terme au moment du dépôt de la demande, à condition de disposer de données préliminaires sur la stabilité de lots représentatifs et de s'engager à surveiller la stabilité des échantillons d'essais cliniques ou des lots représentatifs conformément au protocole de stabilité jusqu'à ce que la période de contre-essais soit établie.

La discussion des résultats doit être centrée sur les observations notées pour les différents tests, plutôt que de rapporter des commentaires tels que « tous les tests sont conformes aux spécifications ». Cela peut inclure les fourchettes de résultats analytiques et toute tendance observée. Pour les tests quantitatifs (par exemple, comme dans les tests de produits de dégradation individuels et totaux et les tests d'activités), il faut s'assurer que des résultats numériques réels sont fournis plutôt que des déclarations vagues telles que « dans les limites » ou « conforme ».

Les données disponibles sur la stabilité à long terme et accélérée de la substance active doivent être fournies à chaque phase du développement afin de justifier son entreposage (conditions et période de contre-essai) et son utilisation dans la fabrication du PPF.

Les conditions d'entreposage et la période de contre-essai (ou la durée de conservation, selon le cas) proposées pour la substance active doivent être indiquées.

Essais sous contrainte :

Les essais sous contrainte de la substance active peuvent aider à identifier les produits de dégradation probables, ce qui peut à son tour aider à établir les voies de dégradation, la stabilité intrinsèque de la molécule et valider les méthodes d'analyse utilisées quant à leur capacité d'évaluation de la stabilité. Le type d'essais sous contraintes est choisi en fonction de la substance active individuelle et du type de PPF développé.

3.2.S.7.2. Protocole de stabilité et engagement concernant la stabilité

Si des données complètes sur la stabilité à long terme appuyant la période de contre-essais ne sont pas disponibles au moment du dépôt, il faut fournir un engagement selon lequel la stabilité des échantillons de l'essai clinique, ou des lots jugés représentatifs de ceux-ci, sera contrôlée conformément au protocole de stabilité. Il faut également fournir un résumé du protocole de stabilité (sous forme de tableau, résumant la fréquence des tests, les tests à effectuer, etc.).



3.2.S.7.3. Données sur la stabilité

Les résultats des études de stabilité (par exemple études à long terme, études accélérées et sous contraintes, etc.) doivent être présentés dans les tableaux, accompagné d'un texte narratif. Les résultats réels de stabilité (c.-à-d. les données brutes) utilisés pour appuyer l'essai clinique doivent être fournis dans une pièce jointe distincte. Pour les essais quantitatifs (par exemple., comme dans les essais de produits de dégradation individuels et totaux et les essais d'activité), il faut s'assurer que des résultats numériques réels sont fournis plutôt que des déclarations vagues comme « dans les limites » ou « conforme ».

Pour les demandes d'autorisation d'essais cliniques de phase II et III

Dans les cas où les procédures analytiques ne sont utilisées que dans les études de stabilité (c.-à-d. méthode d'essai indiquant la stabilité) et n'ont pas été résumées dans la section 2.3.S.4, une brève description de la procédure analytique ainsi qu'un résumé tabulé des informations de validation doivent être fournis conformément aux instructions des sections S.4.2 et S.4.3.

3.2. P PRODUIT PHARMACEUTIQUE FINI (PPF)

3.2. P.1 Description et composition du PPF

Une description du PPF et de sa composition doit être fournie. L'information fournie doit comprendre :

- (a) Description de la forme galénique ;

La description de la forme galénique doit comprendre la description physique, les concentrations disponibles, le mécanisme de libération, ainsi que toute autre caractéristique distinctive (par exemple, « Le PPF proposé est présenté sous forme de comprimé enrobé en dispersion aqueuse, ovale ou rond, à libération immédiate, en trois concentrations (5 mg, 10 mg et 20 mg) »).

- (b) Composition, c'est-à-dire la liste de tous les composants de la forme galénique, leur quantité par unité (y compris les excédents, le cas échéant) et une référence à leurs normes de qualité (par exemple monographies officinales ou spécifications du fabricant) ;

La composition doit exprimer la quantité de chaque composant sur une base unitaire (par exemple mg par comprimé, mg par ml, mg par flacon, etc.) et en pourcentage, y compris une déclaration du poids total ou de la mesure de l'unité posologique. Ceci devrait inclure tous les composants utilisés dans le processus de fabrication, qu'ils apparaissent ou non dans le PPF final. Si le PPF est formulé à l'aide d'une fraction active, la composition de la substance active doit être clairement indiquée (par exemple, « 1 mg de substance active de base = 1,075 mg de chlorhydrate de substance active »).

Tous les excédents doivent être clairement indiqués (par exemple « Contient un excédent de 2% de



la substance active pour compenser les pertes de fabrication »).

Les composants doivent être déclarés par leur nom propre ou commun, les normes de qualité (par exemple USP, Ph.Eur., In House, etc.) et, le cas échéant, leur grade (par exemple « Cellulose microcristalline NF (PH 102) »). La fonction de chaque composant (par exemple diluant-excipient, liant, désintégrant, lubrifiant, agent de glissement, solvant de granulation, agent d'enrobage, conservateur antimicrobien, etc.).

La composition qualitative doit être fournie pour tous les composants ou mélanges exclusifs (par exemple les enveloppes de capsules, les mélanges de colorants, les encres d'impression, etc.).

(c) Description du ou des diluants de reconstitution, le cas échéant ;

- Énumérer tous les solvants/diluants de reconstitution qui seront utilisés dans l'étude clinique proposée.
- Si le solvant/diluant de reconstitution est fabriqué en interne, une section distincte du PPF (par exemple, les sections P.1-P.8) doit être remplie pour les informations sur la chimie et la fabrication du solvant/diluant de reconstitution.

(d) Type de système de fermeture pour récipient utilisé pour accompagner le diluant de reconstitution, le cas échéant.

Une brève description du ou des systèmes de fermeture du contenant utilisés pour le diluant de reconstitution qui l'accompagne doit être fournie, s'il y a lieu (pour les diluants achetés dans le commerce, fournir des renseignements uniquement si le conditionnement primaire a été modifié) ;

(e) Liste qualitative des composants des échantillons placebo utilisés dans les essais cliniques, s'ils sont différents des composants énumérés à la section P.1 (b).

3.2.P.2. Développement pharmaceutique

La section développement pharmaceutique doit contenir des informations sur les études de développement menées pour établir que la forme galénique, la formulation, le procédé de fabrication, le système de fermeture du contenant, les caractéristiques microbiologiques et les instructions d'utilisation sont appropriés pour l'usage spécifié dans la demande. De plus, cette section doit identifier et décrire les attributs de la formulation et du procédé (paramètres critiques) qui peuvent influencer la reproductibilité des lots, la performance du produit et la qualité du PPF.

Lorsque les produits stériles reconstitués doivent être dilués davantage, la compatibilité doit être démontrée avec tous les diluants potentiels sur une gamme de dilution. Ces études, y compris les tests de pureté, d'activité, de particules subvisibles, de pH, etc., doivent de préférence être effectuées sur



des échantillons vieillis. Lorsque le type de contenant n'est pas spécifié, la compatibilité doit être démontrée dans des contenants appropriés. Si un ou plusieurs contenants sont identifiés, la compatibilité des adjuvants doit être démontrée uniquement dans les contenants spécifiés.

Pour les demandes d'autorisation d'essais cliniques de phase I

Cette section ne doit être remplie que pour les produits stériles. Les résumés des études de compatibilité avec les diluants et les contenants doivent être inclus dans cette section.

Pour les demandes d'essais cliniques de phase II et III

Dans la mesure du possible, les informations relatives aux aspects suivants du développement pharmaceutique doivent être soumises :

- (a) La compatibilité de la substance active avec les excipients énumérés au point P.1 doit être discutée. Dans le cas des produits mixtes, il faut présenter un résumé des études sur la compatibilité des substances actives entre elles.
- (b) Un bref résumé décrivant le développement du PPF doit être fourni, en tenant compte de la voie d'administration et de l'utilisation proposées. Les différences entre les formulations cliniques antérieures et la formulation (c.-à-d. la composition) décrite dans la section P.1 doivent être discutées, le cas échéant.
- (c) Le choix du procédé de fabrication décrit dans P.3.3, en particulier ses aspects critiques, doit être expliqué. Le cas échéant, la méthode de stérilisation doit être expliquée et justifiée.
- (d) La compatibilité du PPF avec le(s) diluant(s) de reconstitution ou les dispositifs d'administration (par exemple précipitation de la substance active dans la solution, absorption sur les dispositifs d'injection, stabilité) doit être abordée afin de fournir des informations appropriées et complémentaires pour l'étiquetage.

3.2.P 3. Fabrication

3.2.P 3.1. Fabricant(s)

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

Cela inclut les installations impliquées dans la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, les tests, l'importation, le stockage et la distribution du PPF pour les lots utilisés dans les études cliniques. Si certaines entreprises ne sont responsables que d'étapes spécifiques (par exemple la fabrication d'un produit intermédiaire), cela doit être indiqué. La liste des fabricants doit préciser le(s) site(s) de production ou de fabrication réel(s) concerné(s), plutôt que le(s) bureau(x) administratif(s).



Une attestation doit être fournie dans le résumé global de la qualité ou en annexe, confirmant que le PPF utilisé dans l'étude locale a été fabriqué conformément aux bonnes pratiques de fabrication.

3.2.P.3.2. Formule des lots de fabrication

Il faut fournir une formule de lot qui comprend une liste de tous les composants de la forme galénique à utiliser dans le processus de fabrication, leurs quantités par lot, y compris les excédents, et une référence à leurs normes de qualité.

La formule de lot doit exprimer la quantité de chaque composant par lot, y compris une déclaration du poids ou de la mesure totale du lot. Cette formule doit inclure tous les composants utilisés dans le processus de fabrication, qu'ils apparaissent ou non dans le PPF final. Si le PPF est formulé à l'aide d'une fraction active, la composition de la substance active doit être clairement indiquée (par exemple « 1 mg de substance active de base = 1,075 mg de chlorhydrate de substance active »). Tous les excédents doivent être clairement indiqués (par exemple « 5kg d'ingrédient pharmaceutique actif en trop pour compenser les pertes de fabrication »). Les tableaux de formules de lots doivent être représentatifs des lots destinés à être utilisés dans l'essai clinique proposé.

Les composants doivent être déclarés par leur nom propre ou commun, les normes de qualité (par exemple USP, Ph. Eur., In House, etc.) et, le cas échéant, leur grade (par exemple, « Cellulose microcristalline NF (PH 102) »).

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

La description du procédé de fabrication doit être progressivement plus détaillée de la phase I à la phase III. Les promoteurs doivent fournir un organigramme, accompagné d'une description narrative (phase II et phase III seulement), résumant le processus de fabrication du PPF. Le niveau de détail attendu à chaque phase de la demande d'essai clinique est indiqué ci-dessous.

Pour les produits stériles, une description narrative complète du processus de fabrication doit également être soumise, quelle que soit la phase de l'essai clinique. En outre, les détails des procédures de stérilisation et de lyophilisation (le cas échéant) doivent être fournis pour toutes les demandes d'essai clinique.

Pour les demandes d'autorisation d'essais cliniques de phase I

Un organigramme du processus de fabrication indiquant clairement l'ordre d'addition des composants et un résumé des opérations unitaires (par exemple mélange, tamisage, etc.) doit être fourni.

Pour les demandes d'autorisation d'essais cliniques de phase II

Un organigramme et une description narrative du procédé de fabrication doivent être fournis. Des



résumés détaillés des contrôles du procédé (par exemple temps de mélange, points finaux des opérations de séchage, etc.) ne sont pas requis, à l'exception de la taille du tamis/écran pour les formes galéniques orales solides à libération immédiate.

La description du procédé de fabrication à la phase II doit être suffisante pour décrire complètement le procédé sans être restrictive pour la poursuite du développement et de l'optimisation du procédé.

Pour les procédés de fabrication ou les technologies non standard ou nouveaux, un niveau de détail plus élevé dans la description narrative qui aborde les contrôles critiques du procédé, ainsi que les problèmes de sécurité et de biodisponibilité, doit être fourni à la phase II.

Pour les demandes d'autorisation de d'essais cliniques de phase III

Un organigramme et une description narrative détaillée du processus doivent être fournis. Un résumé des contrôles en cours de fabrication et des paramètres du procédé (par exemple temps de mélange, température, pH pour les préparations de solutions) doit être fourni. Les étapes critiques, les contrôles du procédé, les tests intermédiaires et les contrôles du produit final doivent être identifiés et décrits de manière plus détaillée. L'équipement doit, au minimum, être identifié par type (par exemple mélangeur à tambour, homogénéisateur en ligne) et par capacité de fonctionnement, le cas échéant.

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

La description du procédé de fabrication doit être progressivement plus détaillée de la phase I à la phase III. Les promoteurs doivent fournir un organigramme, accompagné d'une description narrative (phase II et phase III seulement), résumant le processus de fabrication du PPF. Le niveau de détail attendu à chaque phase de la demande d'essai clinique est indiqué ci-dessous.

Pour les produits stériles, une description narrative complète du processus de fabrication doit également être soumise, quelle que soit la phase de l'essai clinique. En outre, les détails des procédures de stérilisation et de lyophilisation (le cas échéant) doivent être fournis pour toutes les demandes d'essai clinique.

Pour les demandes d'autorisation d'essais cliniques de phase I

Un organigramme du processus de fabrication indiquant clairement l'ordre d'addition des composants et un résumé des opérations unitaires (par exemple mélange, tamisage, etc.) doit être fourni.

Pour les demandes d'autorisation d'essais cliniques de phase II

Un organigramme et une description narrative du procédé de fabrication doivent être fournis. Des résumés détaillés des contrôles du procédé (par exemple temps de mélange, points finaux des opérations de séchage, etc.) ne sont pas requis, à l'exception de la taille du tamis/écran pour les formes



galéniques orales solides à libération immédiate.

La description du procédé de fabrication à la phase II doit être suffisante pour décrire complètement le procédé sans être restrictive pour la poursuite du développement et de l'optimisation du procédé.

Pour les procédés de fabrication ou les technologies non standard ou nouveaux, un niveau de détail plus élevé dans la description narrative qui aborde les contrôles critiques du procédé, ainsi que les problèmes de sécurité et de biodisponibilité, doit être fourni à la phase II.

Pour les demandes d'autorisation de d'essais cliniques de phase III

Un organigramme et une description narrative détaillée du processus doivent être fournis. Un résumé des contrôles en cours de fabrication et des paramètres du procédé (par exemple temps de mélange, température, pH pour les préparations de solutions) doit être fourni. Les étapes critiques, les contrôles du procédé, les tests intermédiaires et les contrôles du produit final doivent être identifiés et décrits de manière plus détaillée. L'équipement doit, au minimum, être identifié par type (par exemple mélangeur à tambour, homogénéisateur en ligne) et par capacité de fonctionnement, le cas échéant.

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

[Les informations de cette section ne sont pas requises pour les demandes d'autorisation d'essais cliniques de phase I ou II]

Demandes d'autorisation d'essais cliniques de phase III

Dans la mesure du possible, au moment de la soumission, les promoteurs doivent fournir des informations sur les points suivants :

Les étapes critiques : Tests et critères d'acceptation provisoires pour les contrôles des étapes critiques du processus de fabrication du PPF, lorsqu'ils sont identifiés.

Intermédiaires : Informations sur la qualité et les contrôles provisoires des produits intermédiaires isolés au cours du processus, le cas échéant.

3.2.P.4 Contrôle des excipients

3.2.P.4.1 Spécifications

Il s'agit des spécifications de tous les excipients, y compris ceux qui ne figurent pas dans le PPF final (par exemple les solvants). Si la norme revendiquée pour un excipient est une monographie officinale visée par l'annexe B, il suffit d'indiquer que l'excipient est testé selon les exigences de cette norme, plutôt que de reproduire les spécifications trouvées dans la monographie officinale.

Si la norme revendiquée pour un excipient n'est pas une monographie officinale visée par l'annexe B



(par exemple une norme interne) ou si elle comporte des tests s'ajoutant à ceux qui sont prévus dans la monographie officinale visée par l'annexe B, il faut fournir sous forme de pièce jointe distincte une copie des spécifications relatives à l'excipient.

Il convient de confirmer qu'aucun des excipients figurant dans le PPF n'est interdit.

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

Pour les excipients d'origine humaine ou animale, il faut fournir des renseignements sur les agents adventices (par exemple sources, spécifications, description des tests effectués, données sur la sécurité virale).

Ces informations doivent inclure la source biologique, le pays d'origine, le fabricant et une brève description de l'adéquation de l'utilisation en fonction des contrôles proposés.

Pour la gélatine destinée à être utilisée dans des produits pharmaceutiques, il convient de fournir des données confirmant que la gélatine est exempte d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) / d'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST). Si le fournisseur de la gélatine a une FMM enregistrée auprès de l'ABMed, une lettre d'accès doit être fournie.

Les informations justificatives pour les excipients d'origine humaine ou animale doivent être fournies dans une pièce jointe séparée.

3.2.P.4.6 Excipients nouveaux

Pour les excipients utilisés pour la première fois dans un PPF ou pour une nouvelle voie d'administration, des détails complets sur la fabrication, la caractérisation et les contrôles doivent être fournis, avec des références croisées aux données de sécurité à l'appui (non cliniques et/ou cliniques) en utilisant les sections pertinentes du résumé global de la qualité, selon la substance médicamenteuse et/ou la forme du PPF.

3.2.P.5 Contrôle du PPF

3.2.P.5.1 Spécification(s)

[Les informations de cette section ne sont pas requises pour les demandes d'autorisation d'essais cliniques de phase I].

Un résumé de la ou des spécifications du PPF doit être fourni. La spécification est une liste de tests, de références à des procédures analytiques et de critères d'acceptation, qui sont des limites numériques, des plages ou d'autres critères pour les tests décrits. Cela comprend les tests de description, d'identification, de pureté et d'activité ainsi que d'autres tests spécifiques à la forme galénique.



Les spécifications peuvent être résumées conformément modèle de résumé global de la qualité de l'ABMed, y compris les tests, les types de méthodes, les sources et les critères d'acceptation. Le type de méthode doit indiquer le type de procédure analytique utilisée (par exemple visuelle, IR, UV, CLHP, etc.) et la source fait référence à l'origine de la procédure analytique (par exemple USP, BP, In House, etc.).

Pour les demandes d'autorisation d'essais cliniques de phase II

Les spécifications sont considérées comme provisoires car elles sont basées sur un nombre limité de lots de développement. Un degré de flexibilité plus élevé sera autorisé dans les spécifications avec une justification scientifique suffisante (veuillez-vous référer à la section P.5.6 - Justification de la spécification).

Pour les demandes d'autorisation d'essais cliniques de phase III

Les spécifications doivent être réévaluées avant la soumission de la demande d'autorisation de mise en œuvre de la phase III et refléter celles prévues pour la demande de mise sur le marché, sur la base d'une expérience de fabrication supplémentaire et d'informations sur la stabilité.

3.2.P.5.2 Procédures analytiques

[Les informations de cette section ne sont pas requises pour les demandes d'autorisation d'essais cliniques de phase I]

Pour les demandes d'autorisation d'essais cliniques de phases II et III

Une brève description des méthodes analytiques utilisées pour le PPF doit être fournie pour tous les tests inclus dans les spécifications du PPF (par exemple CLHP en phase inverse, CG, etc.). Les descriptions détaillées des procédures analytiques étape par étape ne doivent pas être soumises pour les demandes d'essais cliniques, bien que ces informations doivent être disponibles sur demande. Sauf modification, il n'est pas nécessaire de fournir une copie des procédures officinale de l'annexe B.

3.2.P.5.3 Validation des procédures analytiques

[L'information contenue dans cette section n'est pas requise pour les demandes d'autorisation de d'essais cliniques de phase I.]

Pour les demandes d'autorisation d'essais cliniques de phases II et III

La pertinence des méthodes d'analyse et un résumé sous forme de tableau récapitulatif des données de validation doivent être fournis (c'est-à-dire les résultats ou les valeurs pour la spécificité, la linéarité, la gamme de linéarité, l'exactitude, la précision, la robustesse, la limite de détection et la limite de quantification, le cas échéant). Les rapports de validation complets ne doivent pas être soumis pour les



demandes d'essais cliniques, bien que ces informations doivent être disponibles sur demande.

Pour les substances qui sont conformes à une monographie de l'annexe B, la référence à la monographie sera considérée comme suffisante pour toutes les demandes d'essais cliniques.

3.2.P.5.3 Validation des procédures analytiques

[L'information contenue dans cette section n'est pas requise pour les demandes d'autorisation de d'essais cliniques de phase I.]

Pour les demandes d'autorisation d'essais cliniques de phases II et III

La pertinence des méthodes d'analyse et un résumé sous forme de tableau récapitulatif des données de validation doivent être fournis (c'est-à-dire les résultats ou les valeurs pour la spécificité, la linéarité, la gamme de linéarité, l'exactitude, la précision, la robustesse, la limite de détection et la limite de quantification, le cas échéant). Les rapports de validation complets ne doivent pas être soumis pour les demandes d'essais cliniques, bien que ces informations doivent être disponibles sur demande.

Pour les substances qui sont conformes à une monographie de l'annexe B, la référence à la monographie sera considérée comme suffisante pour toutes les demandes d'essais cliniques.

3.2.P.5.4 Analyses des lots de fabrication

Une description des lots et des résultats des analyses de lots doit être fournie.

La discussion des résultats doit se concentrer sur les observations notées pour les différents tests, plutôt que de rapporter des commentaires tels que « tous les tests sont conformes aux spécifications ». Cela peut inclure les fourchettes des résultats d'analyse et toute tendance observée. Pour les tests quantitatifs (par exemple comme dans les tests de produits de dégradation individuels et totaux et les tests d'activité), il faut s'assurer que des résultats numériques réels sont fournis plutôt que des déclarations vagues telles que « dans les limites » ou « conforme ». Lors de la communication des résultats d'analyse, il est important d'identifier la méthode utilisée (y compris le type et la source).

Les résultats d'analyse des lots pour le PPF peuvent être fournis soit dans le résumé global de la qualité, soit en fournissant une copie du certificat d'analyse. Dans tous les cas, il faut fournir les numéros de lot, la taille des lots, les dates et les sites de production, ainsi que les lots des substances actives.

Pour les demandes d'autorisation d'essais cliniques de phase I

Les résultats d'analyse du ou des lots qui seront utilisés dans l'essai clinique proposé doivent être fournis.

Pour les demandes d'autorisation d'essais cliniques de phase II



Les résultats d'analyse du ou des lots qui seront utilisés dans l'essai clinique proposé doivent être fournis. Si les analyses des lots réels à utiliser dans l'étude proposée ne sont pas disponibles au moment du dépôt, les résultats de lots représentatifs du PPF peuvent être fournis comme données justificatives, avec un engagement selon lequel les résultats de l'analyse du lot devant être utilisé dans ce protocole seront fournis avant l'administration aux participants dans l'étude.

Pour les demandes d'autorisation d'essais cliniques de phase III

Les résultats d'analyse du ou des lots qui seront utilisés dans l'essai clinique proposé, ou du ou des lots considérés comme représentatifs, doivent être fournis.

3.2.P.5.5 Caractérisation des impuretés

Il faut fournir des renseignements sur la caractérisation des impuretés, s'ils n'ont pas déjà été résumés à la section « S.3.2 – Impuretés ».

Ces renseignements comprennent les produits de dégradation (par exemple provenant de l'interaction de la substance active avec les excipients ou le système de fermeture du contenant), les solvants utilisés dans le processus de fabrication du PPF, etc. Les tableaux du modèle de qualité global de la qualité de la section S.3.2 peuvent être utilisés pour résumer ces informations.

Cette section peut également être utilisée pour signaler toute nouvelle impureté découverte dans le PPF lors des essais sous contraintes (par exemple les tests de photo-stabilité).

3.2.P.6 Justification de la (des) spécification(s)

[Les informations de cette section ne sont pas requises pour les demandes d'autorisation de d'essais cliniques de phase I].

Le promoteur doit s'assurer que la ou les spécifications comprennent tous les essais et critères d'acceptation appropriés pour le PPF et que des limites raisonnables pour les produits de dégradation ont été établies. Les critères d'acceptation doivent être basés sur l'expérience de fabrication, les données de stabilité et les considérations de sécurité. Pour les impuretés ou les produits de dégradation qui sont propres au PPF, les critères d'acceptation doivent être appuyés par des études toxicologiques et de sécurité appropriée.

3.2.P.7 Système de fermeture du contenant

Une description du ou des systèmes de fermeture du contenant qui seront utilisés dans l'essai clinique doit être fournie, y compris les matériaux de fabrication de chaque composant d'emballage. Cela comprend les éléments d'emballage qui sont :



- (a) des surfaces de contact avec le produit ;
- (b) utilisés comme barrière protectrice pour aider à assurer la stabilité ou la stérilité ;
- (c) utilisés pour l'administration de médicaments ;
- (d) nécessaires pour assurer la qualité du PPF pendant le transport.

Pour les produits stériles, les méthodes de lavage, de la stérilisation et de pyrogénéation doivent être présentées dans cette section.

Pour les formes galéniques qui présentent un potentiel plus élevé d'interaction entre le remplissage et le système de fermeture du contenant (par exemple produits parentéraux, ophtalmiques, solutions orales), des détails supplémentaires peuvent être requis.

3.2.P.8 Stabilité

3.2.P.8.1 Résumé et conclusions sur la stabilité

Les types d'études menées, les protocoles utilisés et les résultats des études doivent être résumés.

Les tableaux du modèle de qualité global de la qualité peuvent être utilisés pour résumer l'information sur les lots utilisés dans les études de stabilité. Il n'est pas nécessaire de fournir des données complètes sur la stabilité à long terme au moment du dépôt de la demande, à condition de disposer de données préliminaires sur la stabilité de lots représentatifs et de s'engager à surveiller la stabilité des échantillons des essais cliniques (ou des lots représentatifs) conformément au protocole de stabilité jusqu'à ce que la durée de conservation du PPF soit établie avec certitude.

La discussion des résultats doit se concentrer sur les observations notées pour les différents tests, plutôt que de rapporter des commentaires tels que « tous les tests sont conformes aux spécifications ». Cela peut inclure les gammes de résultats analytiques et toute tendance observée. Pour les tests quantitatifs (par exemple comme dans les tests de produits de dégradation individuels et totaux et les tests d'activités), il faut s'assurer que des résultats numériques réels sont fournis plutôt que des déclarations vagues telles que « dans les limites » ou « conforme ».

Pour les produits stériles, la stérilité doit être signalée au début et à la fin de la durée de conservation. Au cours du développement, il est prévu que la stérilité soit contrôlée de façon régulière (par exemple sur une base annuelle) jusqu'à ce que la durée de conservation ait été déterminée avec certitude. Pour les produits parentéraux, les particules subvisibles doivent être signalées à chaque intervalle de test jusqu'à ce qu'une durée de conservation ait été établie. Les endotoxines bactériennes ne doivent être signalées qu'à l'intervalle de test initial.

Pour les PPF qui sont reconstitués ou dilués avant l'administration, des études de stabilité et de



compatibilité couvrant toute la période d'utilisation doivent être fournies. De plus, pour les produits qui sont dilués ou reconstitués dans un système de conditionnement secondaire (c.-à-d., trousse de perfusion), des données de compatibilité doivent être soumises pour appuyer les conditions d'utilisation dans ce système de conditionnement spécifique.

Les données disponibles sur la stabilité à long terme et accélérée doivent être fournies pour le PPF à chaque étape du développement afin d'appuyer ses conditions d'entreposage et sa durée de conservation.

Essais sous-contrainte :

Pour certains PPF, des essais sous-contraintes des formes galéniques peuvent être appropriés pour évaluer le potentiel de changement des propriétés physiques et/ou chimiques du PPF. La nature des essais sous contraintes dépendra du type de PPF développé.

Conditions d'entreposage et durée de conservation proposées :

Les conditions d'entreposage proposées avec des tolérances appropriées (par exemple, une plage de température avec des critères supérieurs et inférieurs) et la durée de conservation du PPF doivent être fournies. D'autres conditions de stockage peuvent être acceptables avec des données scientifiques à l'appui.

Selon les résultats de l'évaluation de la stabilité, d'autres précautions de stockage peuvent être justifiées (par exemple « ne pas réfrigérer », « protéger de la lumière », « protéger de l'humidité »).

3.2.P.8.2 Protocole de stabilité et engagement en matière de stabilité

Si des données complètes sur la stabilité à long terme appuyant la durée de conservation proposée ne sont pas disponibles au moment du dépôt, les promoteurs doivent fournir un engagement selon lequel la stabilité des échantillons de l'essai clinique, ou des échantillons considérés comme représentatifs des lots cliniques, sera surveillée pendant toute la durée de l'essai clinique. Il faut fournir un résumé du protocole de stabilité (par exemple sous forme de tableau résumant la fréquence des tests, les tests à effectuer, etc.).

3.2.P.8.2 Protocole de stabilité et engagement en matière de stabilité

Si des données complètes sur la stabilité à long terme appuyant la durée de conservation proposée ne sont pas disponibles au moment du dépôt, les promoteurs doivent fournir un engagement selon lequel la stabilité des échantillons de l'essai clinique, ou des échantillons considérés comme représentatifs des lots cliniques, sera surveillée pendant toute la durée de l'essai clinique. Il faut fournir un résumé du protocole de stabilité (par exemple sous forme de tableau résumant la fréquence des tests, les tests à



effectuer, etc.).

3.2.P.8.3 Données sur la stabilité

Les résultats des études de stabilité (par exemple études à long terme et accélérées) doivent être présentés dans un format approprié.

Les résultats réels de stabilité (c.-à-d. les données brutes) utilisés pour appuyer l'essai clinique doivent être fournis en annexe. Pour les essais quantitatifs (par exemple les essais de produits de dégradation individuels et totaux et les essais d'activité), il faut s'assurer que des résultats numériques réels sont fournis plutôt que des déclarations vagues telles que « dans les limites » ou « conforme ».

Pour les demandes d'autorisation d'essais cliniques de phase II et III

Dans les cas où les procédures analytiques ne sont utilisées que dans les études de stabilité (c.-à-d. méthode d'essai indiquant la stabilité) et n'ont pas été résumées précédemment, les détails de la procédure analytique ainsi qu'un résumé tabulé des informations de validation doivent être fournis conformément aux instructions des sections P.5.2 et P.5.3.

Remarques : Pièces jointes

Une liste des pièces jointes doit être fournie (par exemple résultats réels de stabilité (données brutes), spécifications des excipients, lettres d'accès aux FMM, lettres d'attestation de matériel exempt d'ESB/EST, etc.)

Annexe 23 : Formulaire de demande de destruction des produits expérimentaux

Annexe 24 : Formulaire d'attestation de destruction des produits expérimentaux