



REPUBLIQUE DU SENEGAL

Un Peuple - Un But - Une Foi



Ministère de la Santé et de l'Action Sociale



Agence sénégalaise de
Réglementation
pharmaceutique

**LIGNE DIRECTRICE RELATIVE A LA
CONDUITE D'ESSAIS CLINIQUES AU
SENEGAL**

Septembre 2023 Dakar, Sénégal



SOMMAIRE

AVANT-PROPOS.....	3
ABREVIATIONS.....	4
GLOSSAIRE.....	5
INTRODUCTION.....	9
MODULE 1 : Informations administratives et générales.....	10
1.1. Table des matières.....	10
1.2. Réunion de pré-soumission de la demande d'autorisation de mise en œuvre d'essai clinique (Facultative).....	10
1.3. Soumission officielle.....	10
1.4. Autres conditions.....	11
1.5. Amendements au protocole.....	12
1.6. Paiement des redevances.....	14
1.7. Processus d'examen des demandes de mise en œuvre d'essai clinique et d'amendement.....	14
MODULE 2 : RÉSUMÉS DES DONNÉES NON-CLINIQUES, CLINIQUES ET DE QUALITÉ.....	26
2.1. Table des matières du module 2.....	26
2.2. Introduction au CTD.....	26
2.3. Résumé global de la qualité du produit expérimental.....	26
2.4. Aperçu non clinique.....	27
2.5. Aperçu clinique.....	27
2.6. Résumés écrits et tabulés non cliniques.....	28
2.7. Résumé clinique.....	28
MODULE 3 : DONNEES SUR LA QUALITE DU PRODUIT EXPERIMENTAL.....	29
3.1. Table des matières du module.....	29
3.2. Corps des données.....	29
MODULE 4 : RAPPORTS D'ÉTUDES NON CLINIQUES.....	45
MODULE 5 : RAPPORTS D'ÉTUDES CLINIQUES.....	47
5.1. Table des matières du module 5.....	47
5.2. Liste tabulaire de toutes les études cliniques.....	47
5.3. Rapports d'études cliniques.....	47
5.4. Références bibliographiques.....	48
MODULE 6 : DISPOSITIFS MÉDICAUX ET PRODUITS DE DIAGNOSTIC.....	49
ANNEXES.....	51
Annexe 1 : Checklist.....	52
Annexe 2 : Formulaire de demande d'essai clinique.....	54
Annexe 3 : Contenu du protocole d'étude.....	61



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

Annexe 4 : Table des matières de la brochure de l'investigateur (exemple).....	64
Annexe 5 : Formulaire de déclaration d'un événement indésirable grave	65
Annexe 6 : Déclaration du demandeur	68
Annexe 7: Déclaration de l'investigateur principal	69
Annexe 8 : Déclaration des co-investigateurs et autres membres du personnel participant à l'essai clinique ...	70
Annexe 9 : Déclaration du moniteur régional.....	71
Annexe 10 : Déclaration financière conjointe signée entre le promoteur et l'investigateur principal.....	72
Annexe 11: Indemnisation des sites et des investigateurs par le promoteur (Formulation suggérée)	73
Annexe 12 : Format de CV recommandé pour le personnel chargé des essais cliniques	74
Annexe 13 : Documents essentiels pour la conduite d'un essai clinique	75
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	86
Annexe 16 : traitement des documents soumis à l'ARP	88



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

AVANT-PROPOS

L'Agence sénégalaise de Réglementation pharmaceutique (ARP) est en charge d'assurer le contrôle des essais cliniques conduits sur le territoire sénégalais. Ce mandat légal mentionné dans la loi n° 2009-17 portant Code d'Éthique pour la Recherche en Santé a été repris dans le Décret 2022 – 824 portant création et fixant les règles d'organisation et de fonctionnement de l'Agence sénégalaise de Réglementation pharmaceutique.

Afin d'assurer cette importante fonction réglementaire, l'ARP a développé les présentes lignes directrices pour définir les exigences assignées aux investigateurs et promoteurs lors de la conduite des essais cliniques au Sénégal. Elles ont pour but de garantir que tout sujet participant à un essai clinique soit protégé contre tout préjudice pouvant résulter de sa participation à celui-ci.

L'ARP envisage de mettre à jour régulièrement ces lignes directrices afin de répondre au mieux aux évolutions liées aux connaissances scientifiques. A cet effet, les parties prenantes sont invitées et encouragées à partager toutes suggestions jugées pertinentes et qui pourraient aider à améliorer la version actuelle des lignes directrices avec l'ARP.

Dr Oumy Kalsoum Ndiaye NDAO
Directeur général



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

ABREVIATIONS

AQ - Assurance Qualité
ARP - Agence sénégalaise de Réglementation pharmaceutique
BI - Brochure de l'Investigateur
BPC - Bonnes Pratiques Cliniques
BPCL- Bonnes Pratiques Cliniques et de Laboratoire
BPF - Bonnes Pratiques de Fabrication
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 - Formulaire 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)
DMF - Drug Master File (Fiche maîtresse du médicament)
EIG - Événement Indésirable Grave
EIGI - Effets Indésirables Graves Inattendus
EIM - Effet Indésirable Médicamenteux
ESB - Encéphalopathie Spongiforme Bovine
EST - Encéphalopathie Spongiforme Transmissible
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
QC - Contrôle de la Qualité
RCP - Résumé des Caractéristiques du Produit
SOPs - Standard Operating Procedures (Procédures opérationnelles standard)
USP - United States Pharmacopoeia (Pharmacopée américaine)



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

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 ;
- ✓ **Autorité**, Agence sénégalaise de Réglementation pharmaceutique ou son acronyme « ARP ».
- ✓ **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 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-divulgateion, 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 influencer 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 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'Autorité 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 excrété 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 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 ;



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

- ✓ **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)**, 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 ;
- ✓ **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 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 ne qui participe à un essai clinique, que ce soit dans le groupe expérimental ou dans le groupe témoin ;
- ✓ **Personne qualifiée**, personne ne 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 ;



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

- ✓ **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'Autorité 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 ;

 Agence sénégalaise de Réglementation pharmaceutique	Support documenté	Référence : DIHS-ESC SD 001
	Ligne directrice relative à la conduite d'essais cliniques au Sénégal	Indice : 01
		Date : 21/09/2023
		Page 9/88

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.

L'Agence sénégalaise de Réglementation pharmaceutique (ARP) est l'autorité réglementaire du Sénégal chargée d'approuver la conduite d'essais cliniques. 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.

Ces directives ont été élaborées pour aider les demandeurs à préparer les demandes d'autorisation de mise en œuvre d'essai clinique au Sénégal. Le document est divisé en modules comme suit :

Module 1 : Informations administratives et générales

Module 2 : Aperçu et résumés

Module 3 : Données sur la qualité du produit expérimental

Module 4 : Rapports d'études non cliniques

Module 5 : Rapports d'études cliniques

Module 6 : Essais cliniques sur les dispositifs médicaux et les produits de diagnostic

Les demandeurs doivent soumettre leur demande conformément aux modules du document technique commun (CTD) décrit dans les présentes lignes directrices. Les informations contenues dans ces modules doivent être présentées dans les sections correspondantes.

Tous les essais cliniques portant sur des produits expérimentaux doivent répondre aux exigences des modules 1 à 5. Les essais cliniques portant sur des dispositifs médicaux et des produits de diagnostic devront se conformer aux modules 1 et 6. Pour les essais cliniques impliquant des médicaments génériques bien établis, la soumission des données cliniques et non cliniques des modules 2, 4 et 5 sera exemptée, sauf en cas de changement d'indication.



MODULE 1 : Informations administratives et générales

Cette section décrit les procédures administratives relatives à la demande d'autorisation de mise en œuvre d'essai clinique. Il est donc conseillé aux demandeurs de lire attentivement cette section avant de constituer les dossiers à soumettre à l'ARP. Les documents doivent être classés dans l'ordre indiqué ci-dessous (checklist pages 53-).

Toutes les demandes et tous les documents annexes contenus dans le CTD doivent être rédigés en français. Les fiches d'information des participants et les formulaires de consentement éclairé (FCE) doivent être rédigés en français.

Les données seront présentées en format électronique en un seul fichier sur clés USB.

1.1. Table des matières

La table des matières doit comprendre une liste complète de tous les documents fournis dans la demande. Dans la table des matières, l'emplacement de chaque document doit être identifié en se référant aux numéros de page.

1.2. Réunion de pré-soumission de la demande d'autorisation de mise en œuvre d'essai clinique (Facultative)

1.2.1. Les demandeurs peuvent demander une réunion de pré-soumission afin de discuter des questions pertinentes avant les soumissions officielles.

1.2.2. Lors de la demande, le demandeur devra indiquer :

- l'objet de la réunion ;
- les noms et fonctions des membres de l'équipe chargée de l'étude qui doivent rencontrer l'Autorité ;
- le synopsis de l'essai clinique concerné ;
- les questions ou sujets devant être discutés.

1.2.3 . La demande de réunion de pré-soumission doit être faite par le biais d'une lettre officielle adressée au Directeur général de l'ARP.

1.2.3. L'Autorité examine la demande et y répond de manière appropriée.

1.3. Soumission officielle

Les demandeurs doivent joindre une lettre de demande adressée au Directeur de l'ARP. Une copie de la lettre doit être placée au début, avant la table des matières.

1.3.1. Les demandeurs doivent joindre une lettre de demande adressée au Directeur de l'ARP. Une copie de la lettre doit être placée au début, avant la table des matières.

1.3.2. La demande d'autorisation de mise en œuvre d'essai clinique (3 clés USB) doit être déposée au siège de l'ARP situé à la Rue A X Rue 6, Point E - Résidence Missia, Dakar, Sénégal. Elle doit comprendre tous les éléments de la liste de contrôle (checklist) présentée ci-dessous et en annexe.

- La lettre de demande ;
- Le formulaire de demande d'essai clinique rempli et signé ;

 <p>Agence sénégalaise de Réglementation pharmaceutique</p>	Support documenté	Référence : DIHS-ESC SD 001
	Ligne directrice relative à la conduite d'essais cliniques au Sénégal	Indice : 01
		Date : 21/09/2023
		Page 11 / 88

- Le protocole d'essai clinique en français ;
- La version originale du protocole (anglais, français) ;
- La lettre d'information et le formulaire de consentement éclairé en français ;
- L'avis favorable du comité 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 ;
- La brochure de l'investigateur ;
- Le formulaire de notification d'événements indésirables graves à utiliser dans l'étude ;
- Une ou plusieurs copies des annonces publicitaires de recrutement (le cas échéant) et des questionnaires ;
- Les informations sur le produit et le certificat d'analyse du traitement auxiliaire et du traitement de secours ;
- La proposition d'étiquetage et de notice pour tous les produits expérimentaux en français ;
- Le certificat de BPF pour les sites de production des produits expérimentaux ;
- Le ou les certificat(s) d'analyse des produits médicaux expérimentaux ;
- Le ou les certificat(s) d'accréditation des laboratoires centraux ;
- Les déclarations de l'investigateur principal, des co-investigateurs & personnel participant à l'essai clinique et du/des moniteurs ;
- Les curriculum vitae signés de tous les personnels clés qui participent à l'essai clinique ;
- 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 ;
- La preuve de l'enregistrement de l'essai clinique dans le registre panafricain des essais cliniques (PACTR) ;
- La preuve de l'enregistrement des principaux investigateurs auprès d'un organisme professionnel statutaire ;
- La copie certifiée conforme de la couverture d'assurance couvrant les participants à l'étude ;
- Le budget détaillé de l'étude en francs CFA ;
- La preuve de paiement des frais de soumission ;
- La charte et la composition du CICD (le cas échéant) ;
- Le résumé général de la qualité du produit expérimental ;
- Le résumé général des données non cliniques ;
- Le résumé général des données cliniques.

1.4. 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 doit également signer le formulaire de demande ;
- Si l'essai clinique fait partie d'une étude internationale, des informations concernant les autres pays participants doivent être fournies ;



- L'ARP ne traitera une demande que lorsqu'elle aura reçu une demande dûment remplie accompagnée des frais prescrits ;
- Aucune approbation ne sera accordée tant que le demandeur n'aura pas soumis une autorisation éthique favorable du Comité National d'Éthique pour la Recherche en Santé (CNERES) ;
- L'ARP 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 Sénégal est membre. Cette reconnaissance peut s'étendre aux décisions, rapports, informations et guides développés par l'OMS ou d'autres organismes internationaux.

1.5. Amendements au protocole

- 1.5.1.** 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'Autorité avant d'être mise en œuvre.
- 1.5.2.** 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'Autorité par un appel téléphonique immédiat, suivi d'un rapport écrit dans les quarante-huit (48) heures.
- 1.5.3.** Toutes les modifications donnent lieu à une redevance qui est déterminée conformément au barème des redevances de l'ARP.
- 1.5.4.** 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'Autorité les raisons et le contenu de ces modifications.
- 1.5.5. La notion d'« amendement »**

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

- 1.5.5.1.** Une modification de la documentation soumise à l'Autorité pendant l'évaluation continue de la demande d'autorisation par l'Autorité ;
- 1.5.5.2.** Une modification de la documentation soumise au Comité d'éthique pendant l'évaluation continue de la demande d'autorisation par le comité d'éthique ;
- 1.5.5.3.** Le rapport de sécurité (RS) n'est pas en soi une modification et ne doit donc pas être notifié comme une modification substantielle à l'Autorité. 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 ;
- 1.5.5.4.** 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'Autorité est informée de ce changement dans les meilleurs délais, afin de permettre à l'Autorité d'exercer sa fonction de surveillance.



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

1.5.6. La notion de « substantiel »

1.5.6.1. 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.

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

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

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

1.5.6.5. 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.

1.5.6.6. 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.

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

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

1.5.7. Format et contenu de la notification

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

1.5.7.1. 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.

1.5.7.2. Une description de la modification :

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

1.5.7.3. Informations à l'appui, y compris, le cas échéant :

- des résumés des données ;
- une évaluation globale actualisée des risques/bénéfices ;
- les conséquences possibles pour les participants déjà inclus dans l'essai ;
- les conséquences éventuelles pour l'évaluation des résultats.



1.6. Paiement des redevances

Les demandes d'autorisation de mise en œuvre d'essai clinique et d'amendements doivent être accompagnées des frais de redevance prescrits. Toute demande qui ne sera pas accompagnée des droits appropriés ne sera pas acceptée.

Les frais doivent être payés en faveur de l'ARP directement à la banque du Crédit du Sénégal sur le compte n° SN12SN0600103090000147289055 - Code BIC : BCMASNDA.

Tous les frais bancaires sont à la charge du demandeur, qui veillera également à soumettre une preuve de paiement (relevé de virement bancaire).

1.7. Processus d'examen des demandes de mise en œuvre d'essai clinique et d'amendement

1.7.1. Évaluation

L'ARP examine le dossier de demande soumis pour évaluer la qualité des produits et déterminer que l'utilisation du produit expérimental durant et après l'essai clinique ne met pas en danger la santé des participants à l'essai clinique ou d'autres personnes, que les objectifs de l'essai clinique peuvent être atteints.

L'évaluation des demandes se fait sous la supervision du service en charge des essais cliniques selon leur ordre d'enregistrement en suivant le principe du « premier arrivé, premier servi », à moins que le produit ne réponde aux critères de la procédure accélérée en cas d'urgence de santé publique tels que définis dans les présentes lignes directrices.

L'évaluation des demandes d'essais cliniques par l'ARP peut faire appel à des évaluateurs internes ou externes regroupés au sein du comité consultatif technique.

Au cours de l'évaluation, l'Autorité peut requérir des clarifications, des certificats et/ou des échantillons par le biais d'une lettre de notification. Une fois que la requête a été notifiée au demandeur, le processus d'évaluation s'arrête jusqu'à ce que l'ARP reçoive une réponse écrite. Une fois notifié, le demandeur dispose d'un délai de 90 jours au maximum pour répondre. Les réponses à toutes les requêtes émises dans une même lettre de notification doivent être soumises ensemble en une seule fois.

La non-conformité aux exigences prescrites dans les présentes directives en matière de contenu et de format entraînera le rejet de la demande de mise en œuvre de l'essai clinique.

L'Autorité se réserve le droit de demander des informations ou du matériel, ou de définir des conditions qui ne sont pas spécifiquement décrites dans les présentes lignes directrices, afin de lui permettre d'évaluer de manière adéquate la sécurité, l'efficacité ou la qualité du produit expérimental.

Tous les dossiers de demande de mise en œuvre d'essais cliniques seront évalués par l'ARP selon les mêmes critères.

1.7.2. 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. Les certificats BPF doivent être fournis. Cette provision s'applique aussi aux médicaments auxiliaires n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché de l'ARP, le cas échéant. Le certificat BPF doit contenir au moins les éléments suivants :



- 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.

1.7.3. Délais

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

1.7.3.1. Évaluation de nouvelles demandes

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

1.7.3.2. Évaluation accélérée

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 30 jours ouvrables 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 (Annexe 16).
- Dans ces cas, le demandeur s'acquittera des frais de demande d'essai clinique prescrits.

1.7.4. Validité de l'autorisation d'essais cliniques

L'autorisation de mise en œuvre d'essai clinique sera valide jusqu'à la durée proposée de l'étude indiquée dans la demande. Toutefois, la validité ne s'étendra pas au-delà de deux (2) ans.

Si l'essai proposé doit être réalisé pendant plus de 2 ans, le demandeur devra demander une prolongation. L'ARP délivrera une autorisation actualisée. La demande de prolongation est renouvelable.

1.7.5. Refus d'autorisation

L'autorité 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'Autorité d'évaluer la sécurité et les risques du produit expérimental ou de l'essai clinique ;
- les questions posées par l'Autorité 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 un 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 ;

 <p>Agence sénégalaise de Réglementation pharmaceutique</p>	Support documenté	Référence : DIHS-ESC SD 001
	Ligne directrice relative à la conduite d'essais cliniques au Sénégal	Indice : 01
		Date : 21/09/2023
		Page 16 / 88

- tout autre motif raisonnable déterminé par l'Autorité.

À la suite de l'autorisation de mise en œuvre 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.

1.7.6. Enregistrement des essais cliniques

L'ARP est tenue d'enregistrer toutes les demandes de mise en œuvre d'essais cliniques 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 l'Autorité.

1.7.7. Qualifications des investigateurs

1.7.7.1. L'investigateur principal en charge d'un essai clinique doit être un médecin, un pharmacien ou un dentiste, résidant au Sénégal, enregistré à l'ordre national des médecins ou des pharmaciens ou des dentistes du Sénégal 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.

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

1.7.7.3. Tous les investigateurs d'un essai clinique ainsi que le moniteur de l'essai doivent avoir suivi une formation officielle sur les bonnes pratiques cliniques (BPC) au cours des deux dernières années. Une preuve de participation à un cours sur les BPC doit également être soumise

1.7.7.4. L'investigateur doit s'assurer qu'il dispose de suffisamment de temps pour mener et achever 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. Le nombre maximum d'essais cliniques qu'un investigateur principal est autorisé à superviser en même temps est de deux (2).

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

1.7.8.1. 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 ;

- l'étude est réalisée dans une population potentiellement fragile 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'ARP.

1.7.8.2. 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.

1.7.8.3. Le promoteur doit soumettre une charte du DSMB au moment des demandes d'avis favorables du CNERS et d'autorisation de mise en œuvre de l'essai.

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 ;
- 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'ARP.

1.7.8.4. 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.



1.7.9. Exigences concernant les essais cliniques impliquant des populations spéciales

1.7.9.1. Personnes et groupes vulnérables

Il s'agit de toute personne dont la volonté de participer à un essai clinique peut être indûment influencée par l'attente, justifiée ou non, de bénéfices associés à la participation, ou d'une réaction de représailles de la part de supérieurs hiérarchiques en cas de refus de participer. Il s'agit par exemple de personnes analphabètes, marginalisées en raison de leur statut social ou de leur comportement, ou vivant dans un environnement pénitentiaire ou une institution, des chômeurs, certaines minorités ethniques et raciales, des sans-abris, des nomades, des réfugiés ou des personnes déplacées, des personnes vivant avec un handicap, des personnes atteintes d'affections ou de maladies incurables ou stigmatisées et des personnes confrontées à une fragilité physique. Les directives de la Déclaration d'Helsinki et du CIOMS doivent être prises en compte lors de la réalisation d'essais cliniques sur des groupes ou des individus vulnérables.

1.7.9.2. Femmes

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

1.7.9.2.1. 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.

1.7.9.2.2. Il est recommandé 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.

1.7.9.2.3. 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 évaluées.

1.7.9.2.4. 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.

1.7.9.2.5. Population pédiatrique

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

1.7.9.2.6. 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 menés 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.

1.7.10. Conduite des essais cliniques (exigences après autorisation de mise en œuvre)

Les essais cliniques doivent être menés conformément à la loi n°2023-06 relative aux médicaments, aux autres produits de santé et à la pharmacie, au décret fixant les conditions de mise en œuvre des essais cliniques, aux bonnes pratiques cliniques (ICH-E6) et conformément aux dispositions du présent guide.

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 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).

1.7.11. 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'ARP et du CNEPS.

1.7.12. Importation et exportation de produits de recherche

Le promoteur ou son représentant légal est tenu d'obtenir une autorisation d'importation pour l'importation de produits expérimentaux.

L'autorisation d'importation du produit expérimental est délivrée par l'ARP.

La demande d'autorisation d'importation du produit expérimental est déposée auprès de l'ARP après la réception de l'autorisation de mise en œuvre de l'essai.

Le dossier de demande d'importation comprend :

- a) Lettre de demande
- b) Nom et adresse (à la fois physique et postale) du promoteur ou de son représentant légal ;
- c) Nom, adresse (à la fois physique et postale) et coordonnées de l'investigateur principal, y compris
 - ii. numéro de téléphone ; et
 - iii. adresse e-mail ;
- d) L'essai clinique pour lequel la demande est faite ;
- e) Les sites d'essais cliniques prévus et le nombre prévu de sujets sur les sites ;
- f) Description du ou des produits expérimentaux par nom ou code, dosage et forme galénique ;
- g) Unité de délivrance, quantité totale, numéro de lot et dates de péremption des produits ;



- h) Échantillon des étiquettes des conditionnement primaire et secondaire ;
- i) Information sur le retour planifié des produits expérimentaux non utilisés au promoteur ou destruction sur le site de l'essai clinique ;
- j) Nom et adresse du fabricant ;

En cas d'exportation des produits d'expérimentaux, le demandeur doit obtenir un permis d'exportation de l'ARP. Les pièces à fournir pour les demandes d'exportation sont les mêmes que celles listées ci-dessus.

1.7.13. Demande d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte et étiquetage des produits expérimentaux

Le promoteur ou son représentant légal est tenu d'obtenir une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte pour l'utilisation de produits expérimentaux, même si le produit est fabriqué au Sénégal.

La demande d'ATU de cohorte est déposée auprès de l'ARP après la réception de l'autorisation de mise en œuvre de l'essai. L'ATU de cohorte est délivrée par l'ARP.

Le dossier de demande d'ATU de cohorte comprend :

- la lettre de demande
- le nom et l'adresse (à la fois physique et postale) du promoteur ou de son représentant légal ;
- le nom, l'adresse (à la fois physique et postale) et les coordonnées de l'investigateur principal, y compris le numéro de téléphone et l'adresse e-mail ;
- l'essai clinique pour lequel la demande est faite ;
- les sites d'essais cliniques prévus et le nombre prévu de participants sur les sites ;
- la description du ou des produits expérimentaux par nom ou code, dosage et forme galénique ;
- l'unité de délivrance, quantité totale, numéro de lot et dates de péremption des produits ;
- l'échantillon des étiquettes des conditionnement primaire et secondaire ;
- l'information sur le retour planifié des produits expérimentaux non utilisés au promoteur ou destruction sur le site de l'essai clinique ;
- le nom et l'adresse du fabricant ;
- En cas d'exportation des produits d'expérimentaux, le demandeur doit obtenir un permis d'exportation de l'ARP. Les pièces à fournir pour les demandes d'exportation sont les mêmes que celles listées ci-dessus.

1.7.14. 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 informe la structure en charge de la Réglementation pharmaceutique, sans délai, et sous format libre, de la date effective de début de la recherche, de préférence par courrier électronique, sur l'adresse e-mail dédiée.

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

1.7.15.1. 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 à l'ARP dans les 24 heures par téléphone ou par courrier électronique, et faire l'objet d'un rapport complet



dans les 7 jours civils suivant leur apparition. 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.

- 1.7.15.2.** 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'ARP dès que possible, mais au plus tard 14 jours civils 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.
- 1.7.15.3.** La transmission des informations sur les EIG et EIGI à l'ARP doit se faire au travers d'un formulaire spécifique à l'essai ou d'un formulaire établi par l'ARP (Annexe 5). Les détails spécifiques à l'essai tels que les numéros d'identification des participants et/ou le numéro de protocole doivent être inclus.
- 1.7.15.4.** Les événements indésirables et/ou les anomalies mises en évidence 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'ARP s'il est établi qu'ils ont pu être causés par le produit expérimental.
- 1.7.15.5.** 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'ARP.
- 1.7.15.6.** La relation entre les EIG et EIGI et le produit expérimental doit à chaque fois être évaluée, clarifiée et soumise à l'ARP pour une évaluation plus approfondie.

1.7.16. Soumission des rapports d'avancements

Le promoteur et/ou l'investigateur principal doit soumettre des rapports d'avancement à l'ARP sur une base semestrielle à partir de la date de début de l'essai clinique. Le contenu doit être conforme aux directives ICH-E3.

1.7.17. Inspections

- 1.7.17.1.** L'ARP peut inspecter les sites d'essais cliniques pour s'assurer que les principes généralement reconnus de bonnes pratiques cliniques sont respectés.
- 1.7.17.2.** Les objectifs de l'inspection seront les suivants :
- 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 conseil à l'appui des demandes de recherche ou de commercialisation ;
 - Évaluer la conformité avec les directives et les règlements de la commission régissant la conduite des essais cliniques ;
 - Fournir une évaluation en temps réel des essais en cours.
- 1.7.17.3.** L'Autorité peut inspecter les sites d'essais cliniques (investigateurs) selon ce que l'Autorité jugera approprié, afin de s'assurer du respect des règlements applicables, des bonnes pratiques cliniques et du protocole d'essai clinique.
- 1.7.17.4.** Afin de pouvoir démontrer la conformité au protocole et à la réglementation applicable, un dossier principal (clinical 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.



- 1.7.17.5.** Le dossier principal de l'essai clinique doit être archivé de manière appropriée afin de permettre une supervision après la fin de l'essai clinique.
- 1.7.17.6.** 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'ARP.
- 1.7.17.7.** L'investigateur doit, à la demande d'un agent ou d'un employé dûment autorisé de l'ARP, 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.
Ces inspections peuvent avoir lieu avant le début de l'essai, ou à des intervalles prédéterminés, selon les besoins.
- 1.7.17.8.** Les inspections de routine seront annoncées au moins deux semaines avant la date de l'inspection. Ceci peut 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.
- 1.7.17.9.** L'ARP a le droit de mener une inspection inopinée à sa discrétion.
- 1.7.17.10.** L'inspection de suivi est effectuée spécifiquement pour contrôler le résultat des actions correctives du site suite à la ou les 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.
- 1.7.17.11.** Les objectifs de l'inspection seront de s'assurer que les principes généralement acceptés des bonnes pratiques cliniques sont respectés, de valider la qualité des données générées et de vérifier la conformité aux règlements relatifs aux essais cliniques.
- 1.7.17.12.** L'ARP 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.
- 1.7.17.13.** Lors des inspections, l'équipe d'inspection s'attend à ce que les dossiers soient accessibles, disponibles et organisés.
- 1.7.17.14.** Les inspections comprendront - mais ne seront pas limitées à :
- les installations et le personnel utilisés pour l'essai tel qu'approuvé par l'ARP dans le protocole ;
 - la conformité avec le protocole approuvé, les BPC et les règlements applicables ;
 - tous les amendements au protocole ont été approuvés ;
 - des registres exacts, complets et à jour conformément au protocole ;
 - les EIGI/EIG sont signalés comme l'exige le protocole ;
 - les inspections de surveillance et d'audit sont effectuées comme requis par le protocole.
- 1.7.17.15.** L'équipe d'inspection prépare un rapport d'inspection qui comprend toutes sortes d'observations dans les 20 jours ouvrables suivant la fin de l'inspection. Les observations de l'inspection sont classées comme (critiques, majeures ou mineures).
- 1.7.17.16.** Le candidat doit préparer le plan d'actions correctives et préventives (CAPA) dans les 20 jours ouvrables suivant la réception du rapport d'inspection de l'ARP. En cas de retard, la question sera portée devant le conseil suprême qui prendra la décision finale quant au statut de l'essai clinique en cours. Si les CAPA sont satisfaisantes, l'Autorité émettra la lettre de clôture de l'inspection. Cependant, si les CAPA ne sont pas satisfaisantes, des actions supplémentaires seront demandées par l'Autorité et si nécessaire,



une inspection de suivi pourra être menée pour vérification. L'autorité peut prévoir une période de préavis plus courte.

1.7.17.17. Après inspection des essais cliniques, l'Autorité 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 ;
- interrompre définitivement l'essai ;
- dépôt d'une plainte auprès de la police pour une procédure judiciaire.

1.7.17.18. Toute personne lésée par une décision de l'Autorité en rapport avec une constatation faite lors de l'inspection d'essais cliniques peut faire appel auprès de l'Autorité conformément aux délais fixés dans les règlements relatifs aux essais cliniques au Sénégal.

1.7.18. Arrêt de l'essai clinique

1.7.18.1. Arrêt prématuré

Si un essai clinique est interrompu par l'investigateur principal ou le promoteur dans sa totalité, l'investigateur principal ou le promoteur doit informer l'ARP au plus tard 15 jours après la date de l'interruption ; et doit :

1.7.18.1.1. Fournir à l'ARP 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'ARP, la confirmation et les mesures prises pour arrêter l'importation et/ou la distribution du produit expérimental.

1.7.18.1.2. 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.

1.7.18.1.3. Veiller à ce que les patients continuent à recevoir des soins médicaux nécessaires tels que prévus dans le protocole.

1.7.18.2. Suspension, cessation ou retrait d'un essai clinique par l'Autorité

1.7.18.2.1. L'Autorité 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 ;
- 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.

1.7.18.2.2. Toute suspension temporaire ou définitive d'un essai clinique sera notifiée par écrit au promoteur ou à son représentant légal.

1.7.18.2.3. Une fois notifié, le promoteur ou son représentant légal dispose d'un délai de trente jours pour faire appel de cette décision.

1.7.18.2.4. L'appel se fera par courrier adressé à l'ARP. Le courrier devra préciser les raisons de l'appel et présenter un argumentaire clair.



1.7.18.2.5. Passé le délai de 30 jours, les procédures de recours seront caduques.

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

1.7.18.3.1. Après la réalisation et la clôture de l'essai, le promoteur et/ou l'investigateur principal doit soumettre un rapport de clôture dans les 60 jours. Ce rapport doit être suivi d'un rapport final d'étude dans les six 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.

1.7.18.3.2. 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.

1.7.19. Élimination des produits expérimentaux

1.7.19.1. Les produits expérimentaux ne doivent pas être détruits sans l'autorisation écrite préalable de l'ARP.

1.7.19.2. Le promoteur est responsable de la destruction des produits expérimentaux non utilisés et/ou retournés.

1.7.19.3. 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 chaque période d'essai, la quantité de produits expérimentaux utilisés et non utilisés.

1.7.19.4. Les produits expérimentaux non utilisés peuvent être retournés au promoteur. Si le promoteur n'est pas basé au Sénégal, une autorisation d'exportation sera nécessaire et requise auprès de l'ARP par le demandeur.

1.7.19.5. Les produits expérimentaux non utilisés peuvent être détruits au Sénégal. Dans ce cas, une demande de destruction de produits expérimentaux sera requise par le demandeur auprès de l'ARP.

1.7.19.6. 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 toute 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'ARP.

1.7.19.7. La demande d'élimination des produits expérimentaux doit être adressée à l'ARP.

1.7.19.8. Le processus de destruction est authentifié par un inspecteur de l'ARP et un certificat de destruction daté est délivré au promoteur. Ces documents doivent clairement identifier, ou permettre de retracer, les lots et/ou les numéros de patients concernés et les quantités effectivement détruites.

1.7.19.9. 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.

1.7.20. 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'ARP.



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

1.7.21. 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 sein un investigateur 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'ARP et le CNERS.

1.7.22. Appels

Le demandeur peut faire appel des décisions de l'ARP relatives à la demande de mise en œuvre d'essai clinique. L'appel doit se faire dans un délai de soixante jours à partir de la date de notification de la décision par courrier recommandé adressé au directeur de l'ARP. Passé ce délai, l'ARP considère le dossier comme classé.

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

Toute information supplémentaire ou nouvelle qui n'a pas été soumise précédemment ne sera prise en compte que lors de la soumission d'une nouvelle demande.

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



MODULE 2 : RÉSUMÉS DES DONNÉES NON-CLINIQUES, CLINIQUES ET DE QUALITÉ

Ce module s'applique 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 Sénégal, mais utilisés comme produits expérimentaux sont exemptés de soumettre les informations requises dans cette partie. Une mise à jour de la brochure de l'investigateur et le résumé des caractéristiques du produit (RCP) suffiront. L'organisation des résumés des données non-cliniques, cliniques et de qualité 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.

2.1. Table des matières du module 2

Une table des matières pour le module 2 doit être fournie.

2.2. Introduction au CTD

Cette sous-section ne s'applique pas aux demandes d'autorisation de mise en œuvre 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 (c.-à-d., comme applicable à l'étiquetage) 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.

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

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 ;



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

- 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.

Se référer au guide ICH M4E pour les orientations sur le format et le contenu de cette partie.

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 Sénégal, mais utilisés comme produits expérimentaux sont exemptés de soumettre les informations requises dans cette partie.

Les essais cliniques qui ont été menés au Sénégal 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.



MODULE 3 : DONNEES SUR LA QUALITE DU PRODUIT EXPERIMENTAL

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 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 autorité 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. Table des matières du module

Il convient de fournir une table des matières qui énumère tous les rapports et indique l'emplacement de chaque rapport d'étude dans le document technique commun.

3.2. Corps des données

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'ARP. 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 la circulaire relative aux procédures d'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain au Sénégal 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) recommandée ;
- 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 les entrepreneurs, 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 organigramme, 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 de mise en œuvre d'essais cliniques de phase I

Le promoteur doit fournir un organigramme 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 de mise en œuvre d'essais cliniques de phase II

En plus de 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 de mise en œuvre d'essais cliniques de phase III

Un organigramme 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 engrais 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

Pour toutes les demandes d'autorisation de mise en œuvre d'essais cliniques

La confirmation de la structure basée sur la voie de synthèse et les analyses spectrales doivent être fournies. Des copies des spectres réels ne sont pas requises pour les demandes d'essais cliniques, mais doivent être disponibles sur demande.

Le résumé global de la qualité doit inclure une liste des études réalisées et une conclusion de ces études (par exemple, si les résultats appuient la structure proposée, les interprétations spectrales).

Les études réalisées pour élucider et/ou confirmer la structure chimique des nouvelles entités chimiques comprennent normalement des analyses élémentaires, des études dans l'infrarouge (IR), l'ultraviolet (UV), la résonance magnétique nucléaire (RMN), la diffraction des rayons X (DRX) et le spectre de masse (SM).

Lorsqu'une substance active est chirale, il faut préciser si des stéréoisomères spécifiques ou un mélange de stéréoisomères ont été utilisés dans les études cliniques.

Il faut inclure une discussion sur les isomères possibles qui peuvent résulter du processus de fabrication, les étapes auxquelles ils ont été introduits, et un résumé des résultats des études menées pour étudier les propriétés physiques, chimiques et biologiques de ces isomères.

S'il existe un isomère ou un mélange d'isomères préférés, les spécifications de la substance active doivent inclure un test pour garantir l'identité et la pureté des isomères.

Si la substance active est un isomère spécifique ou un rapport fixe d'isomères, le promoteur doit fournir la justification de cette décision. Pour les médicaments existants (par exemple, les génériques), inclure un résumé de toute étude comparative effectuée.

Pour les substances actives qui contiennent un centre asymétrique, lorsqu'aucune information n'a été fournie



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

concernant la fabrication du produit de départ par lequel il a été introduit, un résumé des résultats d'une étude comparative entre les deux produits introduits, il faut soumettre un résumé des résultats d'une étude démontrant que les matières existent sous forme de mélange racémique (par exemple, rotation optique spécifique).

Il est reconnu que certains médicaments (par exemple, certains antibiotiques, enzymes et peptides) présentent des difficultés en ce qui concerne l'étude de la structure. Dans de tels cas, il faut mettre davantage l'accent sur la purification et la spécification de la substance active. Si une substance active est constituée de plus d'un composant, il faut soumettre la caractérisation physicochimique des composants et leur ratio.

Si, d'après la structure de la substance active, il n'y a pas de risque d'isomérisation, il peut être suffisant d'inclure une déclaration à cet effet.

Polymorphisme :

Si le risque de polymorphisme constitue une préoccupation, les promoteurs doivent fournir un résumé des recherches sur la substance active, recristallisée à partir de plusieurs solvants, afin de déterminer si la substance active existe sous plusieurs formes cristallines. Si les résultats des études menées sur les propriétés physiques et chimiques des diverses formes cristallines indiquent qu'il existe un polymorphe préféré, des critères doivent être incorporés dans les spécifications de la substance active afin de s'assurer que le polymorphe souhaité est celui qui est obtenu.

Distribution de la taille des particules :

Pour les substances actives très peu solubles, la distribution de la taille des particules peut avoir un effet sur le comportement in vitro et/ou in vivo de la substance active. La taille des particules peut également être importante pour la performance des formes de dosage (comme les produits d'inhalation), l'obtention d'une uniformité de contenu dans les comprimés à faible dose, l'onctuosité souhaitée dans les préparations ophtalmiques et la stabilité des suspensions.

Si la taille des particules est jugée pertinente à l'égard du rendement du PPF, les résultats d'analyse de plusieurs lots de développement doivent être fournis, et des contrôles appropriés de la distribution de la taille des particules doivent être inclus dans les spécifications.

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

Il est prévu que les spécifications soient réévaluées avant la demande de phase III et qu'elles reflètent celles prévues pour la demande de mise sur le marché, sur la base d'une expérience de fabrication et d'informations sur la stabilité supplémentaire.

3.2. S.4.2. Procédures analytiques

[Les informations de cette section ne sont pas requises pour les demandes d'autorisation de mise en œuvre 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

[Informations de cette section non requises pour les demandes d'autorisation de mise en œuvre d'essais cliniques de phase I]

Demandes d'autorisation de mise en œuvre d'essais cliniques de phases II et III

La pertinence des méthodes d'analyse et un résumé sous forme de tableau de la validation effectuée doivent être fournis (par exemple, les résultats ou les valeurs concernant la spécificité, la linéarité, les intervalles de linéarité, l'exactitude, la précision, la précision intermédiaire, la limite de détection et la limite de quantification, le cas échéant).

Les rapports de validation complets ne doivent pas être fournis pour les demandes d'autorisation de mise en œuvre d'essais cliniques.

Dans le cas des substances qui sont conformes à une monographie de l'annexe B, un renvoi à la monographie sera jugé suffisant.

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 de mise en œuvre 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 dosage.

Pour les demandes d'autorisation de mise en œuvre 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 mise en œuvre 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.4.6. 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.5. Stabilité

3.2. S.5.1. 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



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

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.5.2. 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.5.3. 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 un format approprié, tel un tableau, un graphique ou un exposé 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 de mise en œuvre 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 ;



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

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 sous visibles, de pH, etc., doivent de préférence être effectuées sur des échantillons vieilliss. 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 de mise en œuvre 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 de mise en œuvre 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 de mise en œuvre 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 mise en œuvre 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 de mise en œuvre d'essais cliniques de phase I ou II]

Demandes d'autorisation de mise en œuvre 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 que l'usage dans un médicament d'aucun des excipients figurant dans le PPF n'est interdit.

3.2. P.4.2. 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'ARP, 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.4.3. 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 de mise en œuvre 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'ARP, 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, House, etc.).



Pour les demandes d'autorisation de mise en œuvre 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 de mise en œuvre 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 de mise en œuvre d'essais cliniques de phase I]

Pour les demandes d'autorisation de mise en œuvre 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 officielles 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 mise en œuvre d'essais cliniques de phase I.]

Pour les demandes d'autorisation de mise en œuvre 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 de mise en œuvre 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 de mise en œuvre 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 le dosage.

Pour les demandes d'autorisation de mise en œuvre 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 mise en œuvre 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 :

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

Pour les produits stériles, les méthodes de lavage, de la stérilisation et de la dépyrogénéation 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 sous-visibles 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.8.3 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 ».



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

Pour les demandes d'autorisation de mise en œuvre des 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 de 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.)



MODULE 4 : RAPPORTS D'ÉTUDES NON CLINIQUES

Les objectifs de l'évaluation de la sécurité préclinique/non clinique comprennent généralement une caractérisation des effets toxiques en ce qui concerne les organes cibles, la dépendance à la dose, la relation à l'exposition et, le cas échéant, la réversibilité potentielle. Ces informations sont utilisées pour estimer une dose initiale sûre et une gamme de doses pour les essais sur l'homme et pour identifier les paramètres de surveillance clinique des effets indésirables potentiels. Les études de sécurité non cliniques, bien que généralement limitées au début du développement clinique, doivent être suffisantes pour caractériser les effets indésirables potentiels qui pourraient survenir dans les conditions de l'essai clinique à soutenir.

Les données doivent être organisées comme suit :

- Table des matières du module 4
- Rapports d'étude
- Pharmacologie
 - Pharmacodynamique primaire
 - Pharmacodynamique secondaire
 - Pharmacologie de la sécurité
 - Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques
- Pharmacocinétique
 - Méthodes analytiques et rapports de validation (si des rapports séparés sont disponibles)
 - Absorption
 - Distribution
 - Métabolisme
 - Excrétion
 - Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques (non cliniques)
 - Autres études pharmacocinétiques
- Toxicologie
 - Génotoxicité
 - Cancérogénicité
 - Toxicité pour la reproduction et le développement
 - Tolérance locale
 - Autres études de toxicité
 - Références bibliographiques

4.1. 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.

4.2. Les données soumises à l'ARP 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.

4.3. Le demandeur doit soumettre la preuve de la conformité aux BPL par une lettre de déclaration signée par le directeur de l'installation de recherche attestant qu'il a mené les études dans le respect des BPL pour chaque étude, et la déclaration d'assurance qualité (AQ) doit énumérer toutes les activités d'AQ et confirmer que le rapport d'étude reflète les données brutes.



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

4.4. L'installation d'essai elle-même doit faire partie d'un programme national de vérification de la conformité dans le pays d'origine et être répertoriée comme installation conforme. Si cette dernière condition préalable ne peut être respectée en raison de l'absence d'un programme national de vérification de la conformité, l'ARP peut, à sa discrétion, organiser des inspections pour confirmer la conformité aux BPL.

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

4.6. Brochure de l'investigateur

4.6.1. Les informations 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).

4.6.2. Le contenu de la BI doit être approuvé par les disciplines qui ont généré les données décrites et une personne médicalement qualifiée doit généralement participer à la rédaction d'une brochure d'information.

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

4.6.4. 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.

4.6.5. 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.



MODULE 5 : RAPPORTS D'ÉTUDES CLINIQUES

Ce module fournit des orientations sur l'organisation de ces rapports d'étude, des autres données cliniques et des références à inclure dans le CTD pour l'enregistrement d'un produit pharmaceutique à usage humain. Ces éléments devraient faciliter la préparation et l'examen d'une demande d'AMM.

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.

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

Les données doivent être organisées comme indiqué ci-dessous.

5.1. Table des matières du module 5

La table des matières doit énumérer tous les documents inclus dans le module 5.

5.2. Liste tabulaire de toutes les études cliniques

Le cas échéant, si des données sont disponibles ou ont été demandées, elles doivent être présentées sous forme de tableau afin de faciliter la compréhension et l'évaluation des résultats.

5.3. Rapports d'études cliniques

L'efficacité du produit ainsi que les informations sur la sécurité d'utilisation doivent être abordées dans cette section.

- a) Rapports d'études biopharmaceutiques
- b) Rapports d'études pertinentes pour la pharmacocinétique utilisant des biomatériaux humains le cas échéant,
 - i. Rapports d'études de liaison aux protéines plasmatiques
 - ii. Rapports d'études sur le métabolisme hépatique et les interactions médicamenteuses
- iii. Rapports d'études utilisant d'autres biomatériaux humains
- c) Rapports d'études pharmacocinétiques (PC) humaines, le cas échéant,
 - i. Rapports d'études pharmacocinétiques et de tolérance initiale de sujets sains
 - ii. Rapports d'études pharmacocinétiques et de tolérance initiale chez des patients
- iii. Rapports d'études pharmacocinétiques sur les facteurs intrinsèques
- iv. Rapports d'études pharmacocinétiques sur les facteurs extrinsèques
- v. Rapports d'études pharmacocinétiques de population
- d) Rapports d'études pharmacodynamiques (PD) humaines
 - i. Rapports d'études PD et PK/PD de sujets sains
- e) Rapports d'études PD et PK/PD de patients Rapports d'études d'efficacité et d'innocuité
 - i. Rapports d'études cliniques contrôlées pertinentes pour l'indication revendiquée.
 - ii. Rapports d'études cliniques non contrôlées



- iii. Rapports d'analyse de données provenant de plus d'une étude
- iv. Autres rapports d'études cliniques
- f) Rapports d'expérience post-commercialisation, si disponibles
- g) Formulaires de rapport de cas et listes de patients individuels. Se référer aux lignes directrices de l'ICH sur les études d'essais cliniques

Remarque : Pour des conseils sur le contenu de cette section, se référer au guide de l'ICH - M4E et pour la structure et le contenu du rapport d'étude clinique, se référer aux lignes directrices de l'ICH - E3.

5.4. Références bibliographiques

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



MODULE 6 : DISPOSITIFS MÉDICAUX ET PRODUITS DE DIAGNOSTIC

Ce module donne des orientations sur les dispositions relatives à la réglementation des essais cliniques portant sur les dispositifs médicaux et produits de diagnostic au Sénégal.

- 6.1. Les essais cliniques impliquant des dispositifs médicaux expérimentaux, y compris les diagnostics, doivent être approuvés par l'ARP 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, pourrait causer des dommages physiques permanents ou une déficience, ou nécessiterait une intervention médicale pour prévenir ces dommages.
- 6.2. 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.
- 6.3. Un avis du CNRES doit toujours être sollicité pour un essai clinique portant sur un dispositif médical.
- 6.4. 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.

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'ARP:

- 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.

6.5. Procédure de demande

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 le module 1 des présentes directives. En outre, les documents suivants sont requis :

- 6.5.1. Description, conception et matériel du dispositif, y compris le manuel de l'utilisateur, le catalogue de IFU de l'appareil.



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

- 6.5.2. Historique de la commercialisation
- 6.5.3. Évaluation des risques et liste des normes
- 6.5.4. Toxicologie et sécurité biologique
- 6.5.5. Validation de la stérilisation
- 6.5.6. Sécurité électrique
- 6.5.7. Sécurité et utilité de la substance médicinale
- 6.5.8. Sécurité et pertinence de l'utilisation des tissus d'origine animale
- 6.5.9. Protocole signé et approuvé avec des données compilées comme prescrit dans l'annexe 3 et les normes ISO en vigueur.
- 6.5.10. Certificat d'audit ISO/Qualité (ISO 13485) pour la fabrication du dispositif, le cas échéant.
- 6.5.11. Le dossier du produit expérimental avec les données compilées.
- 6.6. Conduite d'essais cliniques impliquant des dispositifs médicaux 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.
- 6.7. **Importation de dispositifs expérimentaux et de diagnostics**
Les dispositifs doivent être étiquetés « pour usage expérimental uniquement ». Les directives de l'ARP pour l'importation et l'exportation de dispositifs médicaux, y compris les produits de diagnostic in vitro, doivent être suivies.

21 SEP 2023



Dr Oumy Kalsoum
Adjointe NLAC



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

ANNEXES

- Annexe 1 : Liste de contrôle (Checklist)
- Annexe 2 : an de demande d'essai clinique
- Annexe 3 : Contenu du protocole d'étude
- Annexe 4 : Table des matières de la brochure de l'investigateur (exemple)
- 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 : Déclaration financière conjointe signée entre le promoteur et l'investigateur principal
- Annexe 11: Indemnisation des sites et des investigateurs par le promoteur (Formulation suggérée)
- Annexe 12 : Format de CV recommandé pour le personnel chargé des essais cliniques
- Annexe 13 : Documents essentiels pour la conduite d'un essai clinique
- Annexe 14 : Procédure de routine de traitement des demandes d'autorisation de mise en œuvre 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)
- Annexe 16 : Traitement des documents soumis à l'ARP



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

Annexe 1 : Checklist

N ^{os}	Conditions requises	Observations	
		OUI	NON
1	La lettre de demande		
2	Le formulaire de demande d'essai clinique rempli et signé		
3	Le protocole d'essai clinique en français		
4	La version originale du protocole (anglais, français...)		
5	La lettre d'information et le formulaire de consentement éclairé en français		
6	L'avis favorable du comité 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		
7	Les formulaires de rapport de cas vierges		
8	La brochure de l'investigateur		
9	Le formulaire de notification d'événements indésirables graves à utiliser dans l'étude		
10	Une ou plusieurs copies des formulaires de consentement remplis (le cas échéant) et des questionnaires		
11	Les informations sur le produit et le certificat d'analyse du traitement auxiliaire et du traitement de secours		
12	La proposition d'étiquetage et de notice pour tous les produits expérimentaux en français		
13	Le certificat de BPF pour les sites de production des produits expérimentaux		
14	Le ou les certificat(s) d'analyse des produits médicaux expérimentaux		
15	Le ou les certificat(s) d'accréditation des laboratoires centraux (le cas échéant)		
16	La déclaration signée par le demandeur ou la procuration permettant au demandeur d'agir pour le compte du promoteur lorsque le demandeur n'est pas le promoteur		
17	Déclarations de l'investigateur principal, des co-investigateurs & personnel participant à l'essai clinique et du/des moniteurs		
18	Les formulaires sur le volume de travail des investigateurs		
19	Les curriculum vitae signés de tous les personnels clés qui participent à l'essai clinique		
20	La preuve que tous les personnels clés ont suivi des formations de base sur les BPC au cours des deux dernières années.		



21	La déclaration financière conjointe signée entre le promoteur et l'investigateur principal		
22	La preuve de l'enregistrement de l'essai clinique dans le registre panafricain des essais cliniques (PACTR)		
23	La preuve de l'enregistrement des principaux investigateurs auprès d'un organisme professionnel statutaire (le cas échéant)		
24	La copie certifiée conforme de la couverture d'assurance couvrant les participants à l'étude		
25	Le budget détaillé de l'étude en francs CFA		
26	La preuve de paiement des frais de soumission		
27	La charte et la composition du DSMB (le cas échéant)		
28	Le résumé général de la qualité du produit expérimental		
29	Le résumé général des données non cliniques		
30	Le résumé général des données cliniques		

Pour les essais cliniques impliquant des dispositifs médicaux et produits de diagnostics in-vitro, les points 1-12 ; 17-29 et les documents supplémentaires suivants doivent être soumis.

N ^{os}	Conditions requises	Observations	
		Oui	Non
1	Description du dispositif, conception et matériel, y compris le manuel de l'utilisateur, le catalogue ou l'IFU du dispositif.		
2	L'Histoire de commercialisation		
3	L'évaluation des risques et liste des normes		
4	La toxicologie et la sécurité biologique		
5	La validation de la stérilisation		
6	La sécurité électrique		
7	La sécurité et l'utilité de la substance médicamenteuse		
8	Sécurité et pertinence de l'utilisation des tissus d'origine animale		
9	Le protocole signé et approuvé avec des données compilées comme prescrit dans l'annexe 3 et les normes ISO actuelles.		
10	Le dossier du produit expérimental avec les données compilées dans un modèle de soumission commun (CSDT) tel que prescrit dans les lignes directrices de l'ARP pour la soumission de la documentation pour l'enregistrement des dispositifs médicaux et des produits de diagnostics in vitro.		



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

Annexe 2 : Formulaire de demande d'essai clinique¹

Section 1. Identification de l'essai clinique²	
Pays auxquels la demande est soumise	
Numéro d'enregistrement au registre panafricain des essais cliniques ³	
Titre de l'essai clinique	
Titre abrégé si possible	
Numéro, date et version du protocole ⁴	
Phase de l'essai clinique	
S'il y a lieu, numéro d'enregistrement dans d'autres bases : OMS, clintrials.gov, la base de données européenne sur les essais cliniques, etc.	
Section 2. Données liées à la réglementation	
Nom des autres autorités de réglementation ou comités d'éthique auxquels ou une demande a été soumise, et/ou approuvée pour le même essai	
Si nécessaire, expliquer pourquoi l'essai ne sera pas effectué dans le pays hôte du demandeur ou du promoteur	
Si nécessaire, indiquer les autres autorités de réglementation ou comités d'éthique qui ont rejeté cet essai et expliquer pourquoi	
Si nécessaire, fournir des détails et expliquer pourquoi cet essai a été interrompu à une étape donnée par d'autres autorités de réglementation	
Section 3. Identification du promoteur responsable de la demande	
<u>Promoteur</u>	
Nom de l'organisation	
Nom de l'interlocuteur	
Adresse	
Numéro de téléphone	

¹ Ce formulaire servira uniquement pour les nouvelles demandes d'essais cliniques

² Mettre la mention sans objet si un élément ne s'applique pas

³ Registre panafricain des essais cliniques

⁴ Toute traduction du protocole doit porter la même date et la même version que celles du document original



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

Numéro de fax	
Adresse électronique	
Représentant légal du promoteur dans les pays où l'approbation est requise	
Nom de l'organisation	
Nom de l'interlocuteur	
Adresse	
Numéro de téléphone	
Numéro de fax	
Courrier électronique	
Statut du promoteur	
Commercial	
Non-commercial	
Section 4. Identification du requérant	
Indiquez qui soumet la demande : promoteur, représentant légal du promoteur, personne ou organisation autorisé(e) par le promoteur à soumettre la demande	
Nom de l'organisation	
Nom de l'interlocuteur	
Adresse	
Numéro de téléphone	
Numéro de fax	
Adresse électronique	
Section 5. Coordonnées des chercheurs	
Investigateur principal (le cas échéant)	
Nom	
Profession (médecin ⁵ , dentiste, autre)	
Adresse professionnelle ⁶	

⁵ Médecin

⁶ Inclure les noms de l'institution et du département si possible



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

Numéro de téléphone	
Numéro de fax	
Adresse électronique	
Investigateur principal national (échéant)	
Nom	
Profession (médecin, dentiste, autre)	
Adresse professionnelle	
Numéro de téléphone	
Numéro de fax	
Adresse électronique	
Investigateur principal international (selon le cas)	
Nom	
Profession (médecin, dentiste, autre)	
Adresse professionnelle	
Numéro de téléphone	
Numéro de fax	
Adresse électronique	
Co-investigateur (selon le cas)	
Nom	
Profession (médecin, dentiste, autre)	
Adresse professionnelle	
Numéro de téléphone	
Numéro de fax	
Adresse électronique	
Moniteur (régional, national)	
Nom	
Adresse	
Numéro de téléphone	
Numéro de fax	
Adresse électronique	
Section 6. Informations sur les sites d'essais cliniques	
Cordonnées du/des sites : nom, adresse, contacts, numéro de téléphone et adresse électronique de l'interlocuteur	
Informations sur le personnel, notamment leur nombre, leurs noms et professions et leurs expériences professionnelles	
Informations et données probantes sur les compétences des laboratoires : <ul style="list-style-type: none">collecte et traitement des échantillons en vue de leur expédition à des installations	



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

<p>d'essais centralisées ;</p> <ul style="list-style-type: none">• tests au chevet du patient ou au point de contact et détails sur la formation du personnel;• dépistage et tests d'innocuité des échantillons cliniques au cours de l'essai ;• tests d'évaluation spécialisés, c'est-à-dire virologie, immunologie, analyse des cytokines ;• nom de l'organisation ;• département ;• nom de l'interlocuteur ;• adresse ;• numéro de téléphone ;• numéro de fax ;• adresse électronique.	
Section 7. Informations⁷ relatives aux produits expérimentaux⁸	
Indiquer si les informations se rapportent au produit expérimental à l'essai ou au produit expérimental utilisé comme médicament de comparaison ⁹ , répéter au besoin	
<u>Statut du produit expérimental</u>	
Le produit expérimental qui est utilisé pour l'essai est-il enregistré dans un pays africain ou ailleurs ?	
Si tel est le cas, fournir le nom commercial, le nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et le pays qui a accordé l'enregistrement	
L'enregistrement ¹⁰ en Afrique est-il envisagé ?	
Dans le cadre de cet essai, le produit expérimental a-t-il été modifié par rapport à sa version enregistrée ?	
Dossier du produit expérimental ¹¹ soumis : <ul style="list-style-type: none">• dossier complet du produit expérimental¹²;	

⁷ Prière de bien vouloir fournir ces informations pour chacun des produits expérimentaux à utiliser dans l'essai

⁸ Produit expérimentaux

⁹ Inclure une justification quant au choix de ce comparateur

¹⁰ Dans le cas où plus d'un produit expérimental font l'objet d'un essai, prière de préciser pour quel produit expérimental l'enregistrement est envisagé

¹¹ Dossier du produit expérimental

¹² Le dossier de produit expérimental fournit des informations sur la qualité de tout médicament expérimental, y compris le produit de référence et le placebo, la fabrication et le contrôle du médicament expérimental, ainsi que des données provenant d'études non cliniques et de son utilisation clinique.



<ul style="list-style-type: none">résumé des caractéristiques du produit uniquement¹³ ;	
Ce produit expérimental a-t-il déjà été autorisé dans un essai clinique mené par le promoteur en Afrique ? Si tel est le cas, veuillez fournir le nom de l'autorité, la date et le numéro.	
d'approbation, le titre de l'essai et le numéro du protocole, l'investigateur principal [national], et la date du rapport final	
Description du produit expérimental	
Nom du produit ¹⁴ si possible	
Code de classification ATC ¹⁵ si officiellement enregistré ¹⁶	
Forme pharmaceutique	
Formulation pédiatrique ? Oui/Non	
Durée maximale de traitement d'un patient ou participant selon le protocole	
Posologie recommandée : <ul style="list-style-type: none">première posologie pour les essais cliniques sur des sujets humains, préciser la posologie journalière ou totale, les unités et voie d'administration ;posologie maximale recommandée, préciser la posologie journalière ou totale, les unités et voie d'administration ;	
Quantité du produit expérimental nécessaire pour l'essai (y compris l'excédent ¹⁷)	
Voie d'administration	
Nom de chaque substance active (Dénominations communes internationales ¹⁸ ou dénominations communes internationales recommandées si possible)	

Des détails sur la composition et la structure sont fournis dans : les directives sur les exigences relatives à la documentation sur la qualité chimique et pharmaceutique concernant cinq médicaments expérimentaux dans les essais cliniques (EMA/CHMP/QWP/834816/2015).

¹³ Un résumé des caractéristiques du produit peut être soumis en lieu et place d'un dossier de produit expérimental si celui-ci a été homologué par une autorité de réglementation stricte et sera utilisé tel que défini dans ce document, ou si le produit expérimental est pré-qualifié par l'OMS. Fournir les données probantes correspondantes si le produit est pré-qualifié. Il convient de noter que l'OMS a entamé un processus visant à remplacer l'expression « autorité de réglementation stricte » par « autorités inscrites sur la liste de l'OMS ». -. Ce terme sera ajouté à ce formulaire de demande une fois que l'OMS aura achevé le processus

¹⁴ À fournir seulement lorsqu'il n'y a pas de nom commercial. C'est le nom couramment utilisé par un promoteur pour identifier le produit expérimental dans la documentation CT (protocole, BI)

¹⁵ Classification ATC – anatomique, thérapeutique et chimique est une classification internationalement

¹⁶ Reconnue pour les médicaments approuvés par l'OMS

¹⁷ Fournir une justification si l'excédent est supérieur à 20

¹⁸ Disponible dans le résumé des caractéristiques du produit



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

Résistance (préciser toutes les résistances à utiliser) :	
<ul style="list-style-type: none">• unité de concentration ;• type de concentration (nombre exact, intervalle, plus de, ou jusqu'à) ;• concentration (nombre)	
Type de produit expérimental	
Le produit expérimental contient-il une substance active d'origine chimique, biologique ou biotechnologique ?	
Le produit expérimental est-il :	
<ul style="list-style-type: none">• un produit immunologique (vaccin, allergène, sérum immunitaire) ;• un produit dérivé du plasma ;• un produit recombinant ;• un produit radiopharmaceutique ;• un produit à base de plantes ;• Autre, préciser	
Section 8. Pathologie ou maladie faisant l'objet d'une recherche	
Pathologie ou maladie à examiner ; résumer la situation de l'épidémiologie locale (au plus 100 mots)	
Domaine thérapeutique	
Section 9. Portée de l'essai clinique	
Diagnostic	
Prophylaxie	
Thérapie	
Sécurité	
Efficacité	
Autre, expliquer	
Section 10. Type d'essai	
Pharmacologie humaine (Phase I) Première étude menée sur des sujets humains, Bioéquivalence, Autre, préciser	
Études thérapeutiques préliminaires (Phase II)	
Études thérapeutiques de confirmation (Phase III)	
Usage thérapeutique (Phase IV)	
Section 11. Durée de l'essai clinique et recrutement	



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

Durée totale de l'étude, y compris le-suivi	
Nombre de participants prévu à l'échelle mondiale	
Nombre de participants prévu à l'échelle nationale	
Nombre de participants prévu par site dans le pays auquel la demande est soumise	

Section 12. Charge de travail actuelle du ou des investigateurs

Indiquer le nombre d'études actuellement menées par les investigateurs principaux et co-investigateurs, ainsi que le nombre total de patients participant à ces études. Présenter les engagements des investigateurs en ce qui concerne les travaux se rapportant aux essais cliniques et aux autres activités.

Format recommandé pour la réponse :

Investigateur (Nom et désignation)			
Nombre total d'essais actuellement entrepris par l'investigateur	Nombre	Date de commencement : Date prévue pour la fin de l'étude	
Nombre total de patients ou de participants dont est responsable l'investigateur principal à la date indiquée	Nombre	Date	
Estimation de la durée hebdomadaire [dénominateur 168 heures]		Heures	(%)
Essais cliniques	Travail clinique (contact avec les patients)		
	Tâches administratives		
Organisation (Cabinet/Université/employeur)	Travaux cliniques		
Enseignement			
Rédaction de travaux pour :			
Publication et présentation			
Lecture et recherche d'informations			
Autre, préciser			



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 (R2).

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.

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'ARP.

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



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

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.

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

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,



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

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'ARP, donnant un accès direct aux données/documents sources.

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'ARP.

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

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



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

- 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 :

1. Publications
2. Rapports

Ces références se trouvent à la fin de chaque chapitre.

Annexes (le cas échéant)



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

RAPPORT D'EFFET INDESIRABLE GRAVE												

I. INFORMATIONS SUR L'EFFET

1. INITIAL ES DU PATIENT	1a. PAYS	2. DATE DE NAISSANCE			2. AGE	3. SEXE	4-6 DEBUT DE L'EFFET			8-12 A L'EFFET INDE SIRABLE	COCHEZ TOUTES LES CASES APPROPRIEES A L'EFFET INDESIRABLE
		Jour	Mois	Année			Jour	Mois	Année		
7 + 13 DECRIRE L'EFFET (y compris les éventuels examens et / ou résultats de laboratoire)										<input type="checkbox"/> DECES <input type="checkbox"/> HOSPITALISATION OU PROLONGATION D'HOSPITALISATION <input type="checkbox"/> INVALIDITE OU INCAPACITE <input type="checkbox"/> SUSCEPTIBLE DE METTRE LA VIE EN DANGER	



II. INFORMATIONS SUR LE(S) MEDICAMENT(S) SUSPECTS

14. MEDICAMENT(S) SUSPECT(S)		20. DISPARITION DE L'EFFET APRES ARRET DU TRAITEMENT ? <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> NA
15. POSOLOGIE	16. VOIE(S) D'ADMINISTRATION	21. REAPPARITION DE L'EFFET APRES REINTRODUCTION ? <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> NA
17. INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)		
18. DATES DU TRAITEMENT (du / au)	19. DUREE DU TRAITEMENT	

III. MEDICAMENT(S) ASSOCIE(S) ET ANTECEDENTS

22. MEDICAMENT(S) ASSOCIE(S) ET DATES D'ADMINISTRATION (à l'exclusion de ceux utilisés pour traiter l'effet observé).



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

23. ANTECEDENTS PERTINENTS (par ex : maladies, allergies, grossesse avec date des dernières règles)

IV. INFORMATIONS SUR LE PROMOTEUR

24a. ADRESSE DU PROMOTEUR		
	24b. NUMERO D'IDENTIFICATION DE L'EFFET PAR LE PROMOTEUR	
24c. DATE DE RECEPTION PAR LE PROMOTEUR	24d. ORIGINE DU RAPPORT <input type="checkbox"/> étude <input type="checkbox"/> littérature <input type="checkbox"/> profession de santé	
DATE DE RAPPORT	25. TYPE DE RAPPORT <input type="checkbox"/> initial <input type="checkbox"/> suivi	



Annexe 6 : Déclaration du demandeur

Titre de l'essai clinique :

Numéro de protocole :

Numéro de version :

Date du protocole :

Produit expérimental :

Nous, soussignés, reconnaissons avoir soumis tous les documents requis et nécessaires et avoir communiqué tous les renseignements qui pourraient influencer l'approbation de cette demande.

Nous déclarons par la présente que tous les renseignements fournis, ou faisant objet de référence, sont complets et exacts et ne sont ni faux ni frauduleux.

Nous, soussignés, veillerons à ce que l'essai clinique cité ci-dessus, s'il est approuvé, soit mené conformément au protocole soumis et à toutes les exigences juridiques, éthiques, réglementaires et de bonnes pratiques cliniques applicables.

Principal requérant (coordonnées locales)

Date

Adjoint (coordonnées locales)

Date



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

Annexe 7: Déclaration de l'investigateur principal

Nom :

Titre de l'essai clinique :

Numéro du protocole :

Numéro de la version :

Date du protocole :

Produit expérimental : Site :

1. Je reconnais avoir lu et compris les devoirs et responsabilités de l'investigateur tels que décrits dans les lignes directrices relatives aux bonnes pratiques cliniques ICHE6R2 ou la dernière version modifiée.
2. J'ai notifié l'autorité de réglementation de tous les aspects des directives susmentionnées auxquelles je ne suis pas en mesure de me conformer. Le cas échéant, veuillez le joindre à la présente déclaration.
3. Je reconnais avoir soigneusement lu, compris et analysé avec un esprit critique le protocole et toute la documentation pertinente, notamment la brochure de l'investigateur, les feuillets d'information, prospectus du patient, et le formulaire de consentement éclairé.
4. Je mènerai l'essai conformément au protocole.
5. Au meilleure de ma connaissance, j'ai le potentiel, sur les sites dont je suis responsable, de recruter le nombre requis de participants appropriés dans les délais impartis.
6. Je ne commencerai pas l'essai avant que le comité d'éthique compétent et l'autorité de réglementation n'aient donné leur autorisation écrite.
7. J'obtiendrai le consentement éclairé de tous les participants ou de leurs représentants légaux s'ils sont légalement inaptes.
8. Je veillerai à ce que chaque participant soit traité en tout temps avec dignité et respect, y compris les membres de sa famille.
9. En me référant à la définition d'ordre général du conflit d'intérêts ci-dessous, je déclare que je n'ai aucune relation financière ou personnelle qui pourrait m'influencer de façon inappropriée durant la conduite de cet essai clinique.
[Il y a conflit d'intérêts lorsqu'un investigateur (ou l'organisation de l'investigateur) a des relations financières ou personnelles avec d'autres personnes ou organisations qui influencent (biaisent) ses actions de façon inappropriée.]
Modifié d'après : Davidoff F, et al. Sponsorship, Authorship, and Accountability. (Editorial) JAMA Volume 286 number 10 (September 12, 2001)
10. J'ai* / je n'ai jamais (biffer la mention inutile) été l'investigateur principal d'un site qui a été fermé en raison du non-respect des bonnes pratiques cliniques *Joindre les détails.
11. J'ai* / je n'ai jamais (biffer la mention inutile) participé à un essai qui a été clos en raison de pratiques contraires à l'éthique. *Joindre les détails.
12. Je soumettrai tous les rapports requis dans les délais impartis.

Signature :

Date

Témoin :

Date :



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

Nom :	
Titre de l'essai clinique :	
Numéro du protocole :	
Numéro de version :	
Date du protocole :	
Étude de produit médical expérimental :	
Nom de l'investigateur principal :	
Site :	
Désignation:	
<p>1. Je m'acquitterai de mon rôle dans l'essai conformément au protocole.</p> <p>2. Je n'entamerai pas ma tâche dans l'essai avant d'avoir obtenu l'autorisation écrite du comité d'éthique ainsi que de l'autorité de réglementation.</p> <p>3. Si cela s'applique à mon rôle dans l'essai, je m'assurerai d'obtenir le consentement éclairé de tous les participants, ou de leurs représentants légaux s'ils ne sont pas légalement compétents.</p> <p>4. Je veillerai à ce que chaque participant soit à tout moment traité avec dignité et respect, y compris les membres de sa famille.</p> <p>5. En me référant à la définition d'ordre général du conflit d'intérêts ci-dessous, je déclare que je n'ai aucune relation financière ou personnelle qui pourrait m'influencer de façon inappropriée dans la réalisation de cet essai clinique.</p> <p>[Il y a conflit d'intérêts lorsqu'un investigateur (ou l'organisation de l'investigateur) a des relations financières ou personnelles avec d'autres personnes ou organisations qui influencent ses actions de façon inappropriée.] *</p> <p>Modifié à partir de : Davidoff F, et al. Sponsorship, Authorship, and Accountability. (Editorial) JAMA Volume 286 number 10 (September 12, 2001)</p> <p>6. J'ai* / je n'ai jamais (biffer la mention inutile) participé à un essai clinique qui a été clos en raison du non-respect des bonnes pratiques cliniques *Joindre les détails.</p> <p>7. Je soumettrai tous les rapports requis dans les délais impartis.</p>	
Signature :	Date :



Annexe 9 : Déclaration du moniteur régional

Nom :

Titre de l'essai clinique :

Numéro du protocole :

Version N°:

Date du protocole :

Étude de produit expérimental :

Nom de l'investigateur principal :

Site :

Désignation

:

1. Je reconnais avoir lu et compris les devoirs et responsabilités du chercheur tels que décrits par la dernière version modifiée des lignes directrices relatives aux bonnes pratiques cliniques ICHE6R2.
2. J'ai notifié l'autorité de réglementation de tous les aspects des directives susmentionnées auxquelles je ne suis pas en mesure de me conformer. Joindre à cette déclaration si nécessaire.
3. Je m'acquitterai de mes responsabilités conformément au protocole de l'essai et à toutes les lignes directrices applicables.
4. En me référant à la définition d'ordre général du conflit d'intérêts ci-dessous, je déclare que je n'ai aucune relation financière ou personnelle qui pourrait m'influencer de façon inappropriée durant la réalisation de cet essai clinique.
[Il y a conflit d'intérêts lorsqu'un chercheur (ou l'organisation du chercheur) a des relations Financières ou personnelles avec d'autres personnes ou organisations qui influencent ses actions de façon inappropriée.] *
Modifié d'après : Davidoff F, et al. Sponsorship, Authorship, and Accountability. (Editorial) JAMA Volume 286 number 10 (September 12, 2001)
5. J'ai* / je n'ai jamais (biffer la mention inutile) été moniteur dans un essai clinique qui a été clos en raison du non-respect des bonnes pratiques cliniques *Joindre les coordonnées.
6. J'ai* / je n'ai jamais (biffer la mention inutile) participé à un essai clinique qui a été clos en raison de pratiques contraires à l'éthique. *Joindre les coordonnées.
7. Je soumettrai tous les rapports requis dans les délais prescrits.

Signature :

Date :



Annexe 10 : Déclaration financière conjointe signée entre le promoteur et l'investigateur principal

Titre de l'essai clinique :

Numéro de protocole :

Numéro de version :

Date du protocole :

Produit expérimental :

Moi, <nom complet>, représentant <promoteur ou représentant et
moi, <nom complet>, chercheur principal national ou chercheur principal

déclarons par la présente que des fonds suffisants ont été mis à disposition pour mener à bien l'essai
cité ci-dessus.

Signé :

Date

Promoteur (ou représentant)

Nom :

Adresse :

Contacts :

Signé :

Date

Investigateur principal

Nom :

Adresse :

Contacts :



Annexe 11: Indemnisation des sites et des investigateurs par le promoteur (Formulation suggérée)

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.



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

Annexe 12 : 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.
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].
Signature : Date :



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

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 réglementaires 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 réglementaires, et doivent être disponibles à cette fin.

Avant le début de la phase clinique de l'essai

Durant cette phase de planification, les documents suivants doivent être générés et classés avant le début officiel de l'essai.



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

N°	Titre du document	But	Classé dans les dossiers Investigateur Promoteur
	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
	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
	Informations données au participant à l'essai ; Formulaire de consentement informé (y compris toutes les traductions applicables) ; Toute autre information écrite ; Publicité pour le recrutement (s'il y a lieu)	Faire état du consentement éclairé Prouver que les participants recevront des informations écrites appropriées (contenu et formulation) leur permettant de donner un consentement pleinement éclairé. Prouver que les mesures de recrutement sont appropriées et non coercitives.	X X X X X
	Aspect 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
	Déclaration d'assurance (s'il y a lieu)	Prouver que les sujets seront indemnisés pour toute séquelle liée à l'essai	X X
	Accord signé entre les parties impliquées, exemple Investigateur/institution and promoteur ; Investigateur/institution et CRO ; Promoteur et CRO ; Investigateur/institution et autorités (s'il y a lieu).	Faire état des ententes	X X (S'il y a lieu) X X X X X X



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

	Approbation/avis favorable du comité d'examen institutionnel (irb)/comité d'éthique indépendant (cei) des éléments suivants : Protocole et ses modifications ; CRF (s'il y a lieu) ; Formulaire de consentement éclairé ; Tout autre document d'information à fournir aux participants ; Publicité pour le recrutement des participants (s'il y a lieu)	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
	Composition du comité de révision institutionnel/comité d'éthique indépendant	Prouver que le CEE/CEI est constitué conformément aux BPC	X
	Autorisation/Approbation 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 (S'il y a lieu)
	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 (S'il y a lieu)
	Valeurs/intervalles normaux s'appliquant aux interventions médicales /méthodes de laboratoire/ techniques et aux analyses prévues dans le protocole	Faire état des valeurs/intervalles normaux pour les analyses	X X



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

	Interventions médicales/méthodes 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 X
	Échantillon d'étiquettes attachée aux contenants 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 X
	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
	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
	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
	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



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

	Liste de contrôle de la randomisation	Faire état de la méthode de randomisation des participants à l'essai	X X (tiers le cas échéant)
	Rapport de surveillance avant l'essai.	Prouver que le site est adapté à l'essai (peut être combiné avec 20).	X
	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

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 les dossiers Investigateur Promoteur
	Mises à jour de la brochure de l'investigateur	Prouver que l'investigateur est informé rapidement des renseignements pertinents dès qu'ils sont disponibles.	X X
	Toute révision de : protocole/amendement(s) et crf formulaire de consentement éclairé tout autre document d'information fourni aux participants publicité pour le recrutement des patients (s'il y a lieu)	Faire état des révisions qui ont été effectuées sur ces documents au cours de l'essai.	X X



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

	Approbation datée et écrite/avis favorable du comité d'examen de l'établissement /comité d'éthique indépendant (CEI) concernant : Modifications du protocole Révisions apportées : au formulaire de consentement éclairé à tout autre document d'information fourni aux participants 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
	Autorisations/ approbations/ avis requis des organismes de réglementation concernant : Amendements au protocole et autres documents	Prouver que les exigences réglementaires applicables sont respectées.	X X (s'il y a lieu)
	Curriculum vitae des nouveaux investigateurs principaux et/ou investigateurs adjoints	(Voir 10)	X X
	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
	Mises à jour des interventions médicales/méthodes de laboratoire/ techniques et analyses Certificat ou Accréditation ou Contrôle de la qualité interne ou évaluation de la qualité externe ou Autre mode de validation (s'il y a lieu)	Prouver que les analyses demeurent adéquates tout au long de la période d'essai (voir 12)	X X (s'il y a lieu)



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

	Documentation de l'expédition des produits expérimentaux et des matériaux liés à l'essai.	(Voir 15)	X X
	Certificats d'analyse des nouveaux lots de produits expérimentaux	(Voir 16)	X X
	Rapports sur les visites de surveillance.	Faire état des visites effectuées par le moniteur et des conclusions s'y rattachant	X X
	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
	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
	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
	Documents concernant les corrections apportées aux CRF	Faire état de tous les changements/ajouts ou corrections apportées au CRF après l'enregistrement des données initiales.	X X (copie originale)
	Documents concernant les corrections apportées aux CRF	Faire état de tous les changements/ajouts ou corrections apportées au CRF après l'enregistrement des données initiales.	X X (copie originale)



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

	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'ARP sur la conduite d'essais cliniques au Sénégal	X X
	Notification par le promoteur et/ou l'investigateur, le cas échéant, aux autorités réglementaires et aux IRB(S)/IEC(S) des réactions aux médicaments et d'autres informations relatives à la sécurité	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 aux médicaments et d'autres informations relatives à la sécurité conformément aux points 3.3.14 et 3.2.12.8 des lignes directrices de l'ARP sur les BPC au Sénégal et 1.7.13 des lignes directrices de l'ARP sur la conduite des essais cliniques au Sénégal.	X X (s'il y a lieu)
	Notification aux investigateurs par le promoteur de l'information sur la sécurité	Notification par le promoteur aux investigateurs des informations relatives à la sécurité des découvertes susceptibles de nuire à la sécurité des participants, d'avoir une incidence sur le déroulement de l'essai ou de modifier l'approbation/l'avis favorable du CEE/CEI pour la poursuite de l'essai.	X X
	Rapports provisoires ou annuels fournis au CEE/CEI et aux autorités	Rapports provisoires ou annuels fournis au CEE/CEI conformément aux exigences de CEE/CEI et aux autorités conformément aux points 3.5.1.2 et 3.5.1.3 des lignes directrices de l'ARP pour la conduite d'essais cliniques au Sénégal.	X X (s'il y a lieu)
	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)



**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

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
Registre d'inscription des participants	Faire état de l'inscription chronologique des participants par numéro d'essai.	X
Comptabilisation des produits expérimentaux sur les lieux	Prouver que les produits expérimentaux ont été utilisés conformément au protocole	X X
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
Registre des échantillons des liquides organiques/tissus conservés (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

Après la fin ou l'arrêt de l'essai

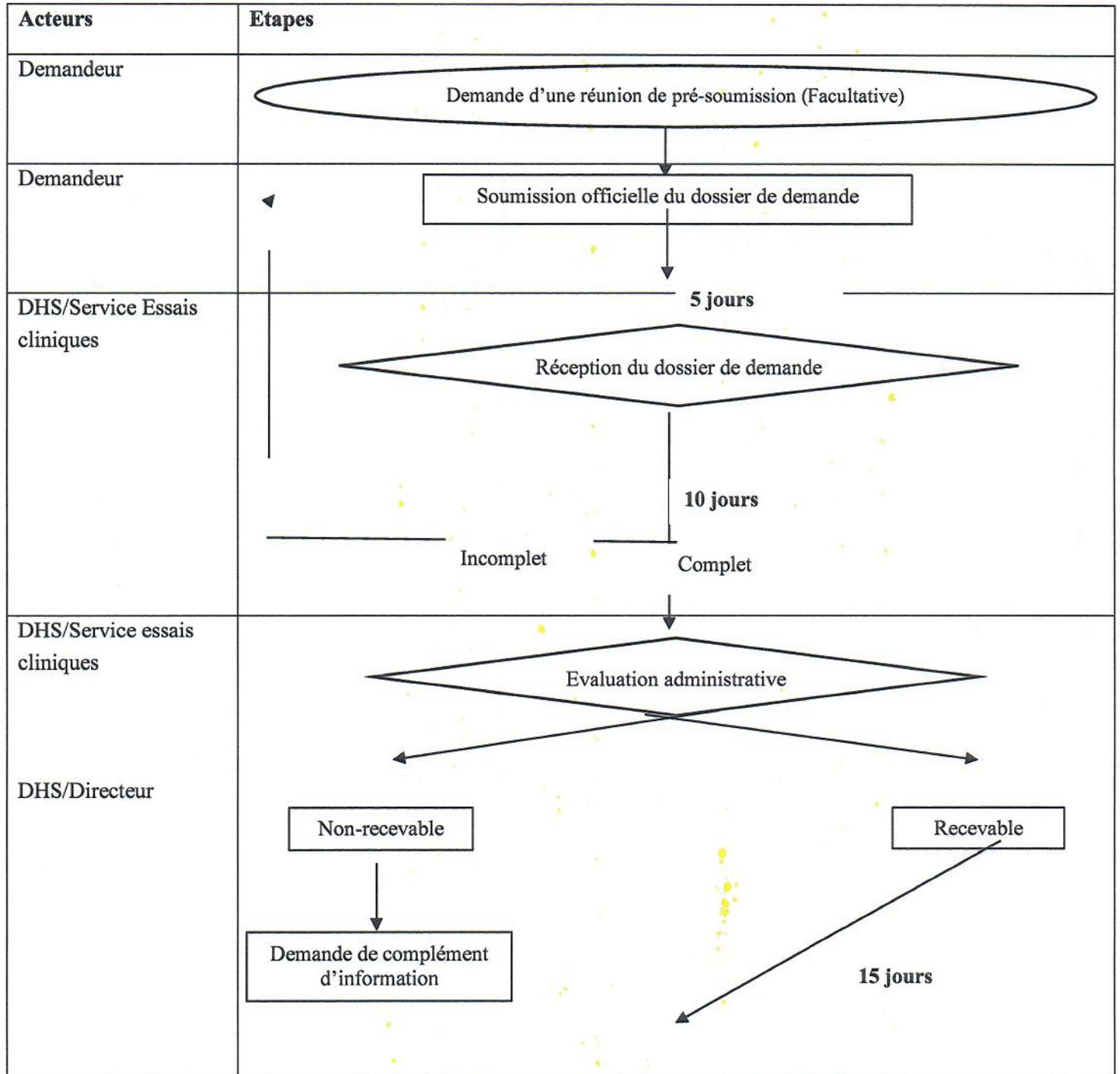
Après la fin ou l'arrêt de l'essai, tous les documents identifiés dans les sections 2 et 3 de l'annexe XV doivent être classés, ainsi que les documents suivants



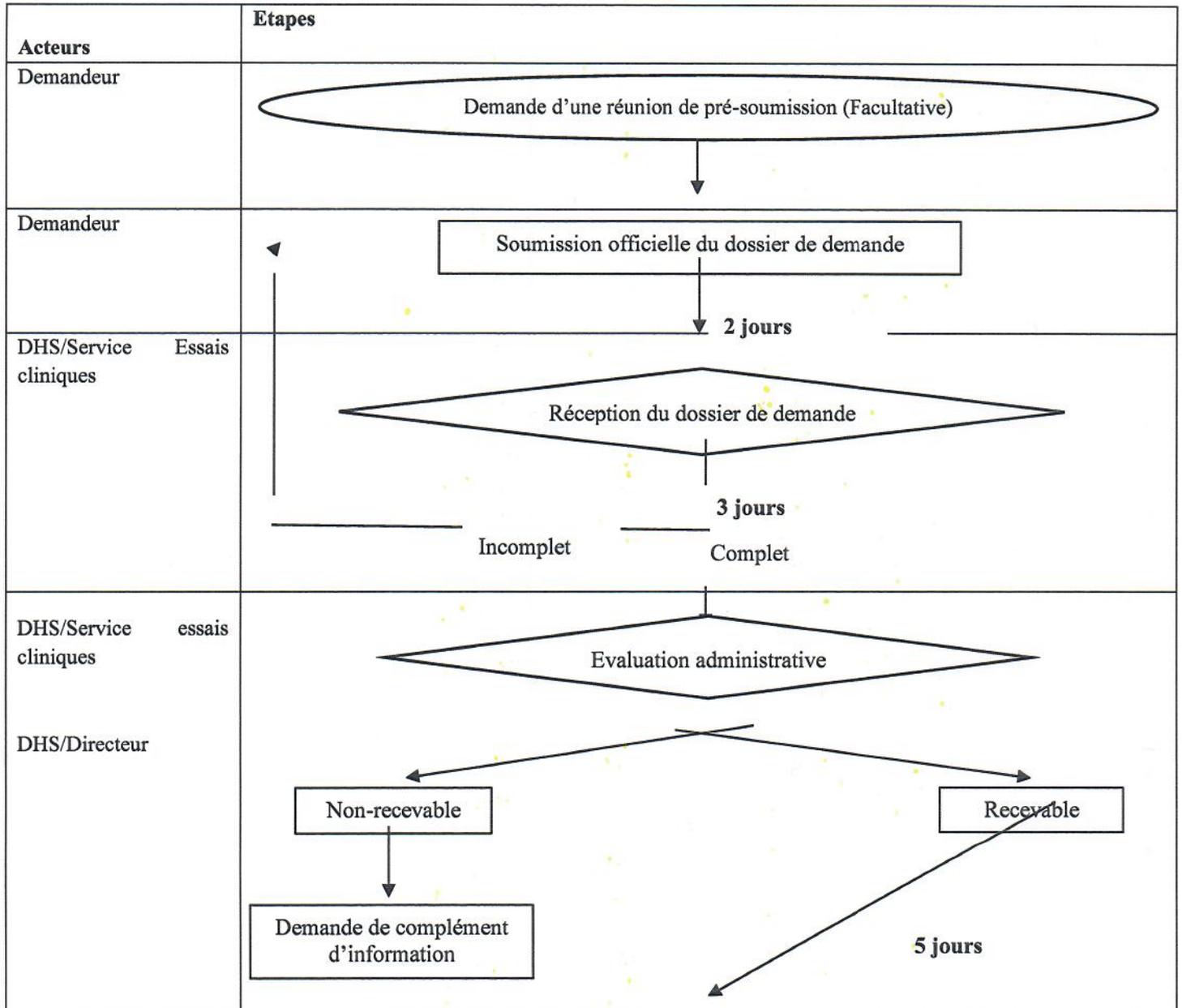
**Ligne directrice relative à la conduite d'essais
cliniques au Sénégal**

N°	Titre du document	But	Classé dans les dossiers Investigateur Promoteur
	Comptabilisation des produits expérimentaux 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
	Documentations concernant la destruction des produits expérimentaux	Faire état des révisions qui ont été effectuées sur ces documents au cours de l'essai.	X X (s'ils sont détruits sur place)
	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 doit rester confidentielle pendant une durée déterminée	X
	Certificat de vérification (le cas échéant)	Prouver qu'une vérification a été effectuée	X
	Rapport final de surveillance de la clôture de l'essai	To document that all activities required for trial close-out are completed, and copies of essential documents are held in the appropriate files	X
	Documentation sur l'affectation et le décodage des traitements	Documents retournés au promoteur pour faire état de tout décodage survenu.	X
	Rapport final de l'investigateur au CEE/CEI si nécessaire, et le cas échéant, à l'autorité réglementaire	Faire état de la clôture de l'essai	X
	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 de mise en œuvre d'essais cliniques (maximum 60 jours ouvrables, hors temps d'arrêt)

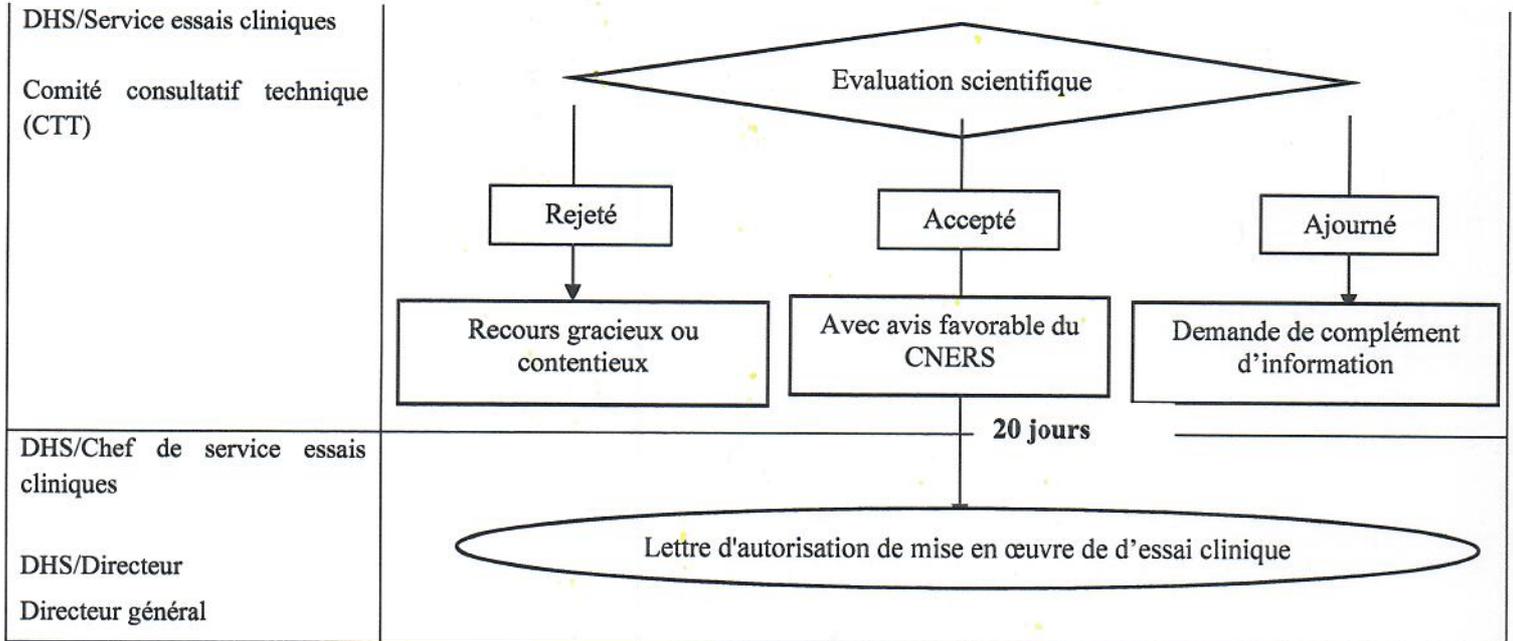


Annexe 15 : Procédure accélérée de traitement des demandes d'autorisation de mise en œuvre d'essais cliniques (maximum 30 jours ouvrables, hors temps d'arrêt)





Ligne directrice relative à la conduite d'essais cliniques au Sénégal





Annexe 16 : traitement des documents soumis à l'ARP

Activités	Délais****
Traitement des demandes d'autorisation de mise en œuvre d'essais cliniques - procédure de routine	60 jours
Traitement des demandes d'autorisation de mise en œuvre d'essais cliniques – procédure accélérée	30 jours
Traitement des demandes d'autorisation de mise en œuvre d'essais cliniques – procédure en situation d'urgence	10-15 jours
Traitement des autorisations d'importation de produits expérimentaux	5 jours
Traitement des rapports trimestriels 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	20 jours
Traitement des demandes d'amendement au protocole	30 jours
Traitement des rapports finaux des essais cliniques	30 jours

**** Les délais indiqués sont des jours ouvrables et ne comprennent pas les temps d'arrêt