



**REPUBLIQUE DU SENEGAL**

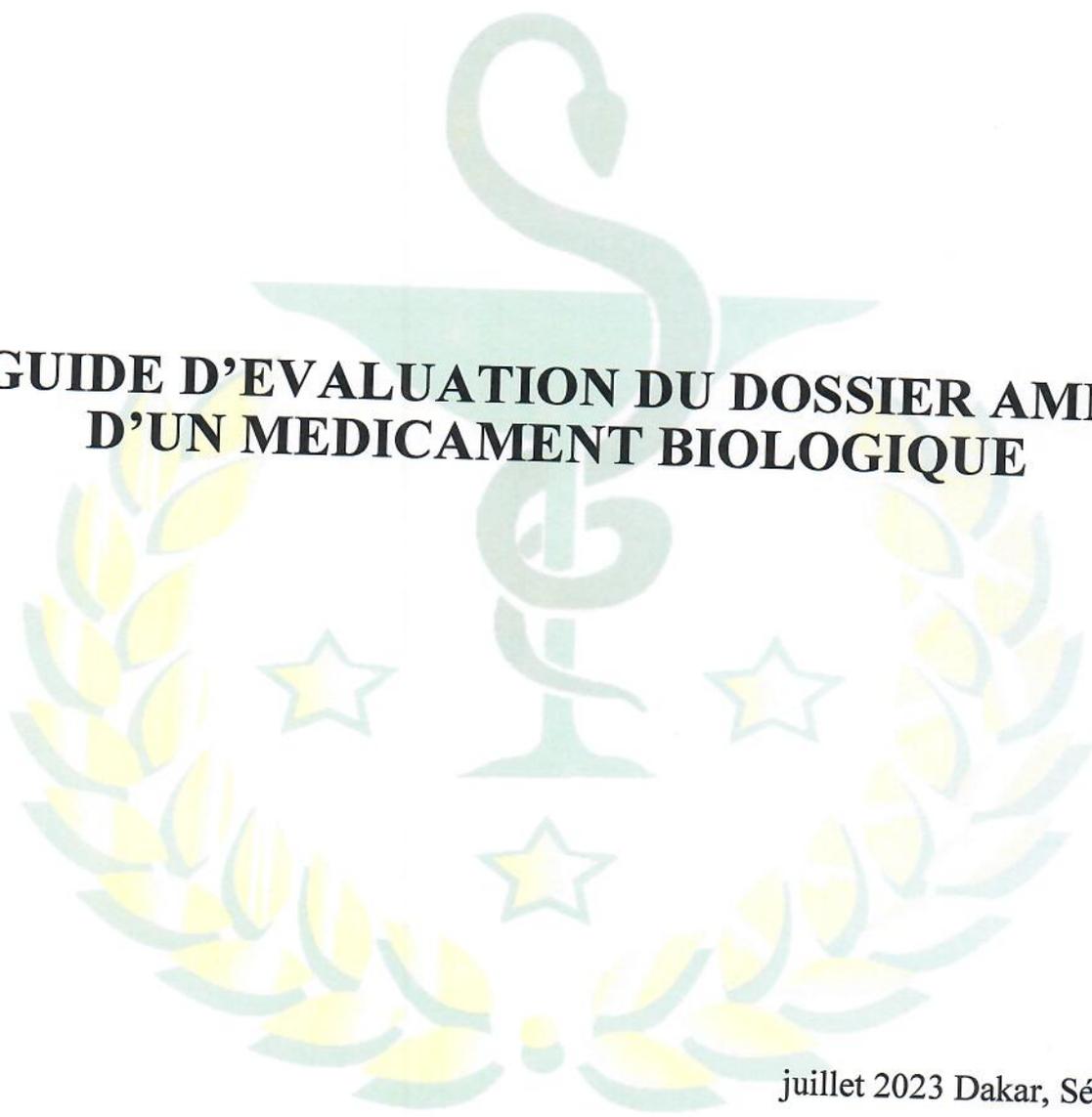
*Un Peuple - Un But - Une Foi*



**Ministère de la Santé et de l'Action Sociale**



Agence sénégalaise de  
Réglementation  
pharmaceutique



**GUIDE D'EVALUATION DU DOSSIER AMM  
D'UN MEDICAMENT BIOLOGIQUE**

juillet 2023 Dakar, Sénégal

 Agence sénégalaise de Réglementation pharmaceutique	<b>Support documenté</b>	Référence : DIHS-HOM SD 004
	<b>Ligne directrice pour l'évaluation des produits biologiques</b>	Indice : 01
		Date : 17/07/2023
		Page 2 / 19

## SOMMAIRE

I.	Module 1- évaluation administrative.....	4
II.	Module 3- qualite : evaluation de la qualite .....	4
II.1.	PROCEDE DE FABRICATION .....	4
II.2.	CONTROLE DES MATERIAUX DE DEPART ET DES MATIERES PREMIERES.....	4
II.2.1.	Vecteur d'expression et cellule hôte.....	4
II.2.2.	Système de banque de cellules.....	5
II.2.3.	Milieu de culture cellulaire/autres matériaux .....	6
II.3.	CONTROLE DU PROCESSUS DE FABRICATION.....	6
II.3.1.	Culture cellulaire.....	6
II.3.2.	Purification .....	6
II.4.	CONTROLE DE LA SUBSTANCE MEDICAMENTEUSE ET DU PRODUIT FINI.....	7
II.4.1.	Caractérisation .....	7
II.4.2.	Propriétés physico-chimique.....	7
II.4.3.	Activité biologique .....	7
II.4.4.	Propriétés immunochimiques .....	8
II.4.5.	Pureté, impuretés, contaminants .....	8
II.5.	REPLISSAGE ET SYSTEME DE FERMETURE.....	8
II.6.	DOSSIERS, ECHANTILLONS CONSERVES, ETIQUETAGE, DISTRIBUTION ET TRANSPORT .....	9
II.7.	STABILITE, STOCKAGE ET DATE DE PEREMPTION .....	9
II.8.	CHANGEMENTS DANS LES PROCEDES DE FABRICATION .....	9
III.	Module 4 - non clinique : evaluation non clinique.....	10
III.1.	CONSIDERATION GENERALES .....	10
III.2.	PHARMACODYNAMIE.....	10
III.2.1.	Activité pharmacodynamique primaire et secondaire/activité biologique.....	10
III.2.2.	Pharmacologie d'innocuité .....	10
III.3.	PHARMACOCINETIQUE/TOXICOCINETIQUE NON CLINIQUE .....	11
III.3.1.	Essais .....	11
III.3.2.	Distribution .....	11
III.3.3.	Métabolisme .....	11
III.4.	ÉTUDES DE TOXICITE NON CLINIQUE .....	11
III.4.1.	Principes généraux.....	11
III.4.1.1.	Nombre/sexes des animaux .....	11
III.4.1.2.	Administration/sélection de la dose et application des principes de la pharmacocinetique et de la pharmacodynamique.....	11
III.4.1.3.	Durée de l'étude .....	12
III.4.1.4.	Évaluation de l'immunogénicité.....	12
III.4.2.	Études de toxicité à dose unique.....	12
III.4.3.	Études de toxicité à doses répétées .....	12
III.4.4.	Études de génotoxicité.....	12
III.4.5.	Études de cancérogénicité.....	13
III.4.6.	Études de toxicité sur la reproduction et le développement.....	13
III.4.7.	Études de tolérance locale.....	13



IV. Module 5 - dossier clinique : evaluation clinique.....	13
IV.1. PHARMACOLOGIE CLINIQUE (PHASE I) .....	13
IV.1.1. Études initiales de sécurité et de tolérance .....	13
IV.1.2. Pharmacogénomique.....	14
IV.1.3. Pharmacocinétique.....	14
IV.1.4. Analyse des données pharmacocinétiques .....	15
IV.1.5. Les variabilités inter et intra sujets doivent être identifiées. Populations particulières	15
IV.1.6. Pharmacodynamie (PD).....	15
IV.1.7. Relation pharmacocinétique / pharmacodynamique (PK/PD).....	15
IV.1.8. Modifications des profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des protéines thérapeutiques .....	15
IV.2. EFFICACITE .....	16
IV.2.1. Phase II .....	16
IV.2.2. Phase de confirmation III.....	16
IV.2.3. Modifications de la fabrication et de la formulation.....	16
IV.3. CONSIDERATIONS STATISTIQUES .....	16
IV.4. SECURITE .....	16
IV.5. IMMUNOGENICITE .....	16
IV.6. PLANIFICATION DE LA PHARMACOVIGILANCE ET DE LA GESTION DES RISQUES .....	17
IV.7. INDICATIONS SUPPLEMENTAIRES.....	17
IV.8. ANNEXES.....	17
1.1 TERMINOLOGIE .....	17

 Agence sénégalaise de Réglementation pharmaceutique	<b>Support documenté</b>	Référence : DIHS-HOM SD 004
	<b>Ligne directrice pour l'évaluation des produits biologiques</b>	Indice : 01
		Date : 17/07/2023
		Page 4 / 19

## **I. Module 1- Évaluation administrative**

Il s'agit ici de s'assurer que tous les documents administratifs notamment, les formulaires de demande, les certifications, l'étiquetage et la correspondance générale ont été fournies et sont valides.

## **II. Module 3- qualité : évaluation de la qualité**

### **II.1. Procédé de fabrication**

Des informations doivent être fournies pour décrire de manière adéquate les matériaux de départ et les matières premières, le processus de fabrication et les contrôles en cours de fabrication.

La description du procédé de fabrication doit être fournie sous la forme d'un diagramme et d'une description séquentielle des procédures. Les contrôles en cours de fabrication pour chaque étape du procédé doivent être indiqués dans cette description.

La méthode d'obtention des lots de la substance active et du produit fini doit être expliquée, notamment le fractionnement et la mise en commun des récoltes ou des produits intermédiaires. Les détails de la taille du lot pilote et de production doivent également être inclus.

Le procédé de fabrication doit être validé.

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

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

### **II.2. Contrôle des matériaux de départ et des matières premières**

#### **II.2.1. Vecteur d'expression et cellule hôte**

Une description de la cellule hôte, de sa source et de son histoire, ainsi que du vecteur d'expression utilisé dans la production, doit être fournie en détail.

Les méthodes utilisées pour introduire le vecteur d'expression dans la cellule hôte ainsi que celles utilisées pour amplifier le vecteur d'expression doivent être décrites en détail. Il en est de même pour les critères qui ont motivés le choix du clone cellulaire utilisé pour la production.

Le vecteur à l'intérieur de la cellule, qu'il soit intégré ou extra-chromosomique, et le nombre de copies doivent être analysés. Une cellule hôte contenant un vecteur d'expression doit être cloné et utilisée pour établir une banque de cellules primaires (BCP) et l'identité correcte de la construction du vecteur dans la banque de cellules doit être établie.

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

La séquence nucléotidique de l'insert du gène cloné, y compris toute optimisation du codon, et des régions de contrôle des flancs du vecteur d'expression doit être indiquée et toutes les séquences exprimées pertinentes doivent être clairement délimitées.

 Agence sénégalaise de Réglementation pharmaceutique	<b>Support documenté</b>	Référence : DIHS-HOM SD 004
	<b>Ligne directrice pour l'évaluation des produits biologiques</b>	Indice : 01
		Date : 17/07/2023
		Page 5 / 19

Toute mesure utilisée pour promouvoir et contrôler l'expression du gène cloné dans la cellule hôte au cours de la production doit être décrite en détail conformément à la directive ICH Q5B<sup>1</sup>.

## **II.2.2. Système de banque de cellules**

Les produits biothérapeutiques dérivés de l'ADNr sont produits à l'aide d'un système de banque de cellules qui implique la banque de cellules de travail d'un fabricant (BCT) dérivée d'une banque de cellules primaires (BCP). Il est reconnu qu'une BCT ne peut pas toujours être établie au cours des premières phases de développement.

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

Les preuves de la stabilité de la banque de cellules dans des conditions de stockage définies doivent être fournies. Un programme de surveillance de la stabilité doit être proposé et décrit dans la demande d'AMM. La stabilité de l'expression hôte-vecteur dans la banque de cellules doit être prouvée, tant dans les conditions de stockage que dans les conditions de récupération.

### **II.2.2.1 Contrôle des banques de cellules**

Les banques de cellules doivent être testées pour confirmer l'identité, la pureté et l'adéquation du substrat cellulaire à l'utilisation prévue pour la fabrication.

Le contrôle des banques de cellules est décrites dans les *lignes directrices OMS sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité des produits protéiques biothérapeutiques préparés par la technologie de l'ADN recombinant<sup>2</sup>* et dans les *lignes directrices ICH Q5B*.

Les substrats cellulaires doivent être testé tant pour les agents endogènes (p. ex. rétrovirus) que pour les agents adventices. Une stratégie de dépistage des agents adventices dans les banques de cellules doit être élaborée et comportée une évaluation des virus spécifiques et des familles de virus susceptibles de contaminer le substrat cellulaire. Ces essais sont dans les *Recommandations de l'OMS pour l'évaluation des cultures de cellules animales en tant que substrats pour la fabrication de médicaments biologiques et pour la caractérisation des banques de cellules et les lignes directrices de l'ICH Q5(R1)*.

### **II.2.2.2 Stabilité génétique du substrat cellulaire**

La limite de l'âge cellulaire in vitro pour la production doit être définie.

Les caractéristiques spécifiques des cellules notamment les caractéristiques morphologiques ou de croissance, les marqueurs biochimiques ou immunologiques, la productivité du produit souhaité ou d'autres marqueurs génotypiques ou phénotypiques pertinents doivent être déterminées.

La séquence nucléotidique de l'insert codant pour la biothérapeutique dérivée de l'ADNr doit être déterminée au moins une fois après une culture à grande échelle pour chaque BCP.

<sup>1</sup> ICH guideline on quality of biotechnological products: analysis of the expression construct in cells used for production of r-DNA derived protein products Q5B

<sup>2</sup> WHO Guidelines on the quality, safety, and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology Replacement of Annex 3 of WHO Technical Report Series, No. 814

 Agence sénégalaise de Réglementation pharmaceutique	<b>Support documenté</b>	Référence : DIHS-HOM SD 004
	<b>Ligne directrice pour l'évaluation des produits biologiques</b>	Indice : 01
		Date : 17/07/2023
		Page 6 / 19

L'intégrité moléculaire du gène exprimé et les caractéristiques phénotypiques et génotypiques de la cellule hôte après une culture à long terme doivent être établies et définies.

La stabilité du substrat cellulaire est décrite dans la *ligne directrice ICH Q5D*.

### **II.2.3. Milieu de culture cellulaire/autres matériaux**

Les matériaux utilisés dans la fabrication de la substance active, notamment les solvants, les réactifs et les enzymes doivent être énumérés.

Il doit également y avoir des informations démontrant que les matériaux (y compris les matériaux d'origine biologique, tels que les composants de milieu, les anticorps monoclonaux et les enzymes) répondent aux normes appropriées pour leur utilisation prévue (y compris l'élimination ou le contrôle des agents adventices).

### **II.3. Contrôle du processus de fabrication**

Les paramètres de procédé qui ont un impact sur les attributs de qualité de la substance médicamenteuse ou du produit médicamenteux doivent être contrôlés par des limites d'acceptation appropriées.

#### **II.3.1. Culture cellulaire**

Les procédures et les matériaux utilisés à la fois pour la croissance cellulaire et pour l'induction du produit doivent être décrits en détail. Des limites acceptables pour la contamination potentielle doivent être fixées et la sensibilité des méthodes utilisées pour la détecter doit être indiquée.

Les caractéristiques des cellules-hôtes/vecteurs à la fin des cycles de production doivent être surveillées afin d'établir la cohérence.

Fournir des informations sur le nombre de copies plasmidiques ou le degré de rétention du vecteur d'expression dans la cellule hôte et la cartographie des enzymes de restriction du vecteur contenant l'insert du gène.

#### **II.3.2. Purification**

##### **II.3.2.1 ADN cellulaire résiduel provenant de lignées cellulaires continues**

La capacité du procédé de fabrication à réduire la quantité d'ADN cellulaire résiduel (ADNcr) à un niveau acceptable, de réduire la taille de l'ADNcr ou d'inactiver chimiquement l'activité biologique de cet ADN doit être démontrée.

Les limites sur la quantité d'ADNcr acceptables ainsi que les points à considérer concernant la taille de l'ADNcr dans un produit biothérapeutique dérivé de l'ADNcr, sont discutés dans les *Recommandations de l'OMS pour l'évaluation des substrats de cellules animales pour la fabrication de médicaments biologiques et pour la caractérisation des banques de cellules* et ICH Q5D.

##### **II.3.2.2 Elimination ou inactivation des virus contaminant**

Dans le cas des substrats cellulaires d'origine humaine ou animale, il faut démontrer que les processus d'élimination ou d'inactivation des virus sont capables d'éliminer ou d'activer tout virus contaminant et d'assurer l'innocuité virale de la substance active. Voir ICH Q5A(R1).

 Agence sénégalaise de Réglementation pharmaceutique	<b>Support documenté</b>	Référence : DIHS-HOM SD 004
	<b>Ligne directrice pour l'évaluation des produits biologiques</b>	Indice : 01
		Date : 17/07/2023
		Page 7 / 19

## **II.4. Contrôle de la substance médicamenteuse et du produit fini**

Cette partie comprend la caractérisation et le contrôle de la substance active et du produit fini tel que décrit dans la directive ICH Q6B<sup>3</sup> et dans les recommandations de l'OMS sur *l'évaluation de la qualité de la sécurité et de d'efficacité des biothérapeutiques dérivés de l'ADNr*.

### **II.4.1. Caractérisation**

La caractérisation d'un produit biotechnologique ou biologique selon les techniques appropriées, comprend la détermination des propriétés physicochimiques, de l'activité biologique, des propriétés immunochimiques (s'il en est), de la pureté, des impuretés, des contaminants et de la quantité.

### **II.4.2. Propriétés physico-chimique**

- La caractérisation physicochimique doit comprendre une détermination de la composition, des propriétés physiques, des structures primaires et d'ordre supérieur (secondaire et tertiaire), le poids moléculaire, la charge et l'hydrophobicité du médicament biologique, en utilisant une combinaison de méthodes analytiques appropriées.
- La présence de méthionine *N*-terminale, de séquences de signaux ou de leaders, d'autres modifications possibles de *N*-terminale et *C*-terminale comme l'acétylation, l'amidation ou la dégradation partielle par exopeptidases, et de toute hétérogénéité notamment le traitement *C*-terminal, la pyroglutamation *N*-terminale, la désamidation, l'oxydation, l'isomérisation, la fragmentation, la désadaptation des liaisons disulfure, l'oligosaccharide *N*-lié et *O*-lié, la glycation, l'agrégation, doivent être identifiés.
- La variabilité des séquences d'acides aminés *N*-terminales et *C*- terminales doit être analysée (p. ex. lysine(s) *C*-terminales).
- Les groupes sulfhydriles libres et les ponts disulfures doivent être identifiés.
- Toute modification/troncature doit être quantifiée et toute variabilité intrinsèque ou liée au système d'expression doit être analysée.
- Les schémas de liaison disulfure déterminés expérimentalement doivent être comparés à la structure prévue en fonction de la classe de la molécule.
- La glycosylation doit être identifiée et adéquatement caractérisée. La teneur en glycanes (sucres neutres, sucres aminés et acides sialiques) doit être déterminée si elle est liée à la clairance ou à l'activité. La structure des chaînes glycaniques, le modèle de glycane (profil d'antenne du profil glycane natif et analyse du glycane spécifique au site) et les sites de glycosylation de la chaîne polypeptidique doivent être analysés dans la mesure du possible.

### **II.4.3. Activité biologique**

L'activité biologique doit être évaluée par des essais *in vitro*, *in vivo*, biochimiques (y compris des essais immunochimiques) et/ou physico-chimiques, selon le cas et exprimé en unité internationale.

Des essais biologiques qui reflètent l'activité biologique dans la situation clinique peuvent aussi être utilisés si possible.

<sup>3</sup> ICH specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products Q6B

 Agence sénégalaise de Réglementation pharmaceutique	<b>Support documenté</b>	Référence : DIHS-HOM SD 004
	<b>Ligne directrice pour l'évaluation des produits biologiques</b>	Indice : 01
		Date : 17/07/2023
		Page 8 / 19

#### **II.4.4. Propriétés immunochimiques**

Les propriétés immunochimiques doivent être largement caractérisées. Des essais de liaison utilisant des antigènes purifiés et des régions définies d'antigènes doivent être effectués, si possible, pour déterminer l'affinité, l'avidité et l'immuno-réactivité (y compris la réactivité croisée avec d'autres protéines structurellement homologues).

La partie de la molécule cible portant l'épitope pertinent doit être caractérisée dans la mesure du possible. Ceci doit inclure l'identification biochimique de ces structures (protéine, oligosaccharide, glycoprotéine, glycolipide) et des études de caractérisation appropriée (séquence d'acides aminés, structure des glucides), le cas échéant.

La capacité de liaison et d'activation du complément, et/ou d'autres fonctions effectrices, doit être évaluée même si l'activité biologique prévue ne nécessite pas de telles fonctions.

#### **II.4.5. Pureté, impuretés, contaminants**

Le profil de pureté et d'impureté doit être évalué par une combinaison de méthodes. Les critères d'acceptation individuels et/ou collectifs doivent être établis pour les substances et impuretés pertinentes liées au produit. Ces méthodes comprennent généralement la détermination des propriétés physicochimiques telles que le poids ou la taille moléculaire, le profil isoforme, la détermination de l'hydrophobicité, les profils électrophorétiques, les données chromatographiques y compris la cartographie peptidique et les profils spectroscopiques y compris la spectroscopie de masse.

La formation d'agrégats et de particules subvisibles et visibles dans le produit fini doit être contrôlée en cours de fabrication (étapes critiques), au moment de la libération des lots et pendant les études de stabilité.

Les impuretés peuvent être liées au procédé ou au produit. Ces matériaux doivent être caractérisés autant que possible et leur impact sur l'activité biologique doit être évalué le cas échéant. Les impuretés potentielles liées au procédé (p. ex. protéine de la cellule hôte, ADN de la cellule hôte, résidus de culture cellulaire, résidus de traitement en aval) doivent être identifiées et évaluées qualitativement et/ou quantitativement, selon le cas.

Les contaminants, qui comprennent tous les matériaux introduits accidentellement qui ne sont pas destinés à faire partie du processus de fabrication (p. ex. espèces microbiennes, endotoxines) doivent être strictement évités et/ou contrôlés de façon appropriée.

Voir ICH Q6B et les recommandations OMS).

#### **II.5. Remplissage et système de fermeture**

Les exigences générales concernant le remplissage et les récipients figurant dans *les bonnes pratiques de fabrication des produits biologiques de l'OMS*<sup>4</sup> doivent s'appliquer.

- Une description des systèmes de fermeture des contenants de la substance active et du produit fini doit être fournie, y compris une spécification des matériaux qui les composent.
- L'adéquation du système de fermeture du contenant doit être évaluée et décrite en fonction de l'utilisation prévue.
- L'intégrité du système de fermeture et sa capacité à protéger la formulation contre la contamination et à maintenir la stérilité doit être assurée.

<sup>4</sup> WHO Good manufacturing practices for biological products. Annex 1

 Agence sénégalaise de Réglementation pharmaceutique	<b>Support documenté</b>	Référence : DIHS-HOM SD 004
	<b>Ligne directrice pour l'évaluation des produits biologiques</b>	Indice : 01
		Date : 17/07/2023
		Page 9 / 19

- Lorsqu'un dispositif d'administration est présenté comme faisant partie du produit fini (p. ex. seringue pré-remplie, auto-injecteur à usage unique), la fonctionnalité d'une telle combinaison comme la reproductibilité et l'exactitude de la dose administrée dans des conditions d'essai doivent être évaluées. L'exactitude de la dose doit être démontrée pour la première et la dernière dose administrée. L'effet des injections et retraits multiples sur le système de fermeture doit être évalué. Voir les recommandations de l'OMS sur *l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des biothérapeutiques dérivés de l'ADNr*.

## **II.6. Dossiers, échantillons conservés, étiquetage, distribution et transport**

Les exigences énoncées dans les *bonnes pratiques de fabrication des produits biologiques* de l'OMS doivent s'appliquer.

## **II.7. Stabilité, stockage et date de péremption**

Un protocole détaillé pour l'évaluation de la stabilité de la substance active et du produit fini à l'appui des conditions de stockage et des dates de péremption proposées doit être élaboré. Des données d'études de stabilités à long terme, et en accélérée doivent être fournies. Les études de stabilité doivent inclure une évaluation de l'impact du système de fermeture du contenant sur les produits biothérapeutiques dérivés de l'ADNr tout au long de la durée de conservation. Des indications supplémentaires sur les aspects généraux et spécifiques des essais de stabilité d'un produit biothérapeutique dérivé de l'ADNr peuvent être obtenues en consultant *la ligne directrice ICH Q5C<sup>5</sup> et les lignes directrices de l'OMS sur les essais de stabilité des ingrédients pharmaceutiques actifs et des produits pharmaceutiques finis<sup>6</sup>*, ainsi que *les lignes directrices de l'OMS sur l'évaluation de la stabilité des vaccins<sup>7</sup>*,

## **II.8. Changements dans les procédés de fabrication**

Lorsque des changements substantiels sont apportés au procédé de fabrication, un exercice de comparabilité pour évaluer l'impact du ou des changements sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité des produits biologiques doit être envisagé.

La raison de chaque changement significatif doit être expliquée, ainsi qu'une évaluation de son impact potentiel sur la qualité, la sécurité et l'efficacité.

L'étendue d'un exercice de comparabilité dépend de l'impact potentiel du ou des changements de procédé sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit.

D'autres considérations sur les changements de fabrication peuvent être trouvées dans les lignes directrices fournies par l'ICH Q5E<sup>8</sup> (*Comparabilité des produits biotechnologiques/biologiques soumis à des changements dans leur procédé de fabrication*), l'EMA<sup>9</sup> (*Directive sur la comparabilité des médicaments issus de la biotechnologie après une modification du procédé de fabrication - questions non cliniques et cliniques*).

<sup>5</sup> ICH Topic Q 5 C Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products

<sup>6</sup> WHO Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. Annex 2

<sup>7</sup> WHO Guidelines on stability evaluation of vaccines. Annex 3

<sup>8</sup> ICH Q5E guideline. Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process

<sup>9</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process – non-clinical and clinical issues

 Agence sénégalaise de Réglementation pharmaceutique	<b>Support documenté</b>	Référence : DIHS-HOM SD 004
	<b>Ligne directrice pour l'évaluation des produits biologiques</b>	Indice : 01
		Date : 17/07/2023
		Page 10 / 19

### **III. Module 4 - non clinique : évaluation non clinique**

*L'évaluation de la sécurité non clinique est décrite en détails dans les lignes directrices ICH S6(R1)<sup>10</sup> ainsi dans la directive OMS<sup>11</sup> sur l'évaluation*

#### **III.1. Considération générales**

L'évaluation de la sécurité non clinique doit porter sur :

- La sélection de l'espèce animale appropriée pour les études pharmacologiques ou toxicologiques ;
- l'âge et le poids des animaux sélectionnés ;
- l'état physiologique des animaux (par exemple, si des animaux sains ou malades sont utilisés, si des animaux naïfs sont utilisés) sélectionnés ;
- le mode d'administration, y compris la dose ou la quantité pertinente, la voie d'administration et le régime thérapeutique ;
- la stabilité du matériel d'essai dans les conditions d'utilisation ;
- L'interprétation des résultats.

Les études pivots (toxicité) doivent être effectuées conformément aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL). Les domaines de non-conformité doivent être identifiés et leur importance doit être évaluée par rapport à l'évaluation non clinique globale.

#### **III.2. Pharmacodynamie**

##### **III.2.1. Activité pharmacodynamique primaire et secondaire/activité biologique**

L'activité biologique peut être évaluée au moyen d'essais *in vitro* pour déterminer quels effets du produit peuvent être liés à l'activité clinique.

L'utilisation de lignées cellulaires et/ou de cultures cellulaires primaires peut être utile pour examiner les effets directs sur le phénotype cellulaire et la prolifération.

Les primates non humains sont souvent les seules espèces qui présentent un intérêt pharmacologique ou toxicologique ; cependant, d'autres espèces doivent également être évaluées pour leur activité biologique dans ce domaine.

Dans la mesure du possible, les paramètres de Pharmacodynamie peuvent être incorporés dans les études de toxicité générale (p. ex. la concentration sanguine d'hémoglobine dans les études de toxicité à doses répétées avec des érythropoïétines).

##### **III.2.2. Pharmacologie d'innocuité**

Le potentiel d'activité pharmacologique indésirable dans des modèles animaux appropriés doit être étudié. Les investigations peuvent inclure l'utilisation d'organes isolés ou d'autres systèmes d'essai n'impliquant pas d'animaux intacts. Toutes ces études peuvent permettre d'expliquer mécaniquement les effets/toxicités sur des

<sup>10</sup> ICH preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals S6(R1)

<sup>11</sup> WHO's guidelines on the quality, safety, and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology

 Agence sénégalaise de Réglementation pharmaceutique	<b>Support documenté</b>	Référence : DIHS-HOM SD 004
	<b>Ligne directrice pour l'évaluation des produits biologiques</b>	Indice : 01
		Date : 17/07/2023
		Page 11 / 19

'organes spécifiques, ce qui doit être examiné avec soin en ce qui concerne l'applicabilité pour l'utilisation chez l'homme et les indications.

### **III.3. Pharmacocinétique/toxicocinétique non clinique**

#### **III.3.1. Essais**

L'utilisation d'une ou de plusieurs méthodes d'analyse doit être abordée au cas par cas et la justification scientifique doit être fournie. La ou les méthodes choisies par le fabricant doivent être validées. Les méthodes de dosage doivent être les mêmes pour les études chez les animaux et chez les humains. L'influence possible des protéines de liaison au plasma et/ou des anticorps dans le plasma/sérum sur la performance du test doit être déterminée.

#### **III.3.2. Distribution**

Des études de réactivité croisée tissulaire doivent être effectuées pour la distribution tissulaire des cibles moléculaires.

Il faut interpréter avec prudence les études utilisant des traceurs radioactifs incorporés dans des acides aminés spécifiques en raison de la possibilité de recycler les acides aminés en protéines/peptides non liés aux médicaments.

#### **III.3.3. Métabolisme**

La conséquence attendue du métabolisme des produits biothérapeutiques dérivés de l'ADNr est la dégradation en petits peptides et en acides aminés individuels. Les voies métaboliques sont généralement connues.

Par conséquent, les études classiques de biotransformation, telles qu'elles sont effectuées pour les produits chimiques, ne sont pas nécessaires.

### **III.4. Études de toxicité non clinique**

#### **III.4.1. Principes généraux**

##### **III.4.1.1. Nombre/sexes des animaux**

Pour des raisons éthiques, il est souhaitable d'appliquer le concept des 3R "réduction, remplacement, raffinement" afin de minimiser l'utilisation d'animaux dans la recherche.

Les deux sexes doivent généralement être utilisés ou une justification doit être donnée le cas échéant.

La taille minimale de l'échantillon pour une étude pivot de toxicité dans les BPL chez des primates non humains est de trois animaux par sexe et, si un groupe de rétablissement est inclus dans l'étude, un minimum supplémentaire de deux animaux par sexe serait inclus.

##### **III.4.1.2. Administration/sélection de la dose et application des principes de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique**

La voie et la fréquence d'administration doivent être aussi proches que possible de celles proposées pour l'utilisation clinique. Une voie différente peut être acceptable si justifiée. Les doses doivent être choisies de

 Agence sénégalaise de Réglementation pharmaceutique	<b>Support documenté</b>	Référence : DIHS-HOM SD 004
	<b>Ligne directrice pour l'évaluation des produits biologiques</b>	Indice : 01
		Date : 17/07/2023
		Page 12 / 19

manière à fournir des renseignements sur une relation dose-réponse, y compris une dose toxique et une "dose sans effet nocif observé" (DSENO). En outre la "dose minimale avec effet biologique prévu" (MABEL) doit être identifiée.

#### **III.4.1.3. Durée de l'étude**

Dans le cas des produits indiqués dans les traitements à long terme, des études de toxicité à doses répétées d'une durée de six mois chez des rongeurs ou des non-rongeurs sont suffisantes.

#### **III.4.1.4. Évaluation de l'immunogénicité**

Les échantillons de plasma provenant d'animaux soumis à des études de toxicité à doses répétées doivent être conservés à une température appropriée et analysés pour détecter la présence d'anticorps anti-médicaments lorsqu'ils sont jugés nécessaires à l'interprétation de l'étude.

#### **III.4.2. Études de toxicité à dose unique**

Les études de toxicité à dose unique ne doivent être poursuivies que dans les cas où l'on prévoit une toxicité importante et où l'information est nécessaire pour choisir les doses pour les études à doses répétées.

#### **III.4.3. Études de toxicité à doses répétées**

La durée des études à doses répétées doit être fondée sur la durée prévue de l'exposition clinique et l'indication de la maladie. La durée de l'administration aux animaux est de 1 à 3 mois pour la plupart des produits biothérapeutiques dérivés de l'ADNr.

Pour les produits destinés à une utilisation à court terme inférieure ou égale à 7 jours et pour les maladies aiguës mettant la vie en danger, des études à doses répétées d'une durée maximale de 2 semaines sont adéquates.

Pour les produits destinés à des indications chroniques, des études d'une durée de 6 mois ont généralement été appropriées. La durée des études de toxicité à long terme doit être scientifiquement justifiée.

Une période de récupération doit être prévue dans l'élaboration du concept de ces études afin de déterminer une résolution ou une aggravation possible des effets pharmacologiques ou toxicologiques et/ou de possibles effets toxiques retardés.

#### **III.4.4. Études de génotoxicité**

La gamme et le type d'études de génotoxicité couramment menées pour les produits chimiques ne sont pas nécessaires. Cependant dans le cas où le produit comporte notamment un ligand organique dans une protéine conjuguée des études de génotoxicité doivent être effectuées sur des systèmes appropriés, existants ou nouveaux.

Voir ICH S6(R1).

 Agence sénégalaise de Réglementation pharmaceutique	<b>Support documenté</b>	Référence : DIHS-HOM SD 004
	<b>Ligne directrice pour l'évaluation des produits biologiques</b>	Indice : 01
		Date : 17/07/2023
		Page 13 / 19

### **III.4.5. Études de cancérogénicité**

Les épreuves biologiques standard de carcinogénicité sont habituellement inappropriées dans le cas des produits biothérapeutiques dérivés de la technologie de l'ADNr. Toutefois, une évaluation de la carcinogénicité spécifique éventuelle d'un produit peut se révéler nécessaire selon la durée du traitement, la population de patients cibles et/ou l'activité biologique du produit (p. ex., facteurs de croissance, agents immunosuppresseurs, etc.).

### **III.4.6. Études de toxicité sur la reproduction et le développement**

Les études de toxicité sur la reproduction et le développement dépendent du produit, de l'indication clinique et de la population de patients cibles. Le plan de l'étude et le régime de traitement peuvent être modifiés selon la spécificité du produit, l'immunogénicité, l'activité biologique et/ou la demi-vie d'élimination.

### **III.4.7. Études de tolérance locale**

La tolérance locale doit être évaluée sur des lots commerciaux. Toutefois, les lots pilotes peuvent être acceptés et justifiés.

Les effets indésirables éventuels du produit font l'objet d'une évaluation dans le cadre d'études de toxicité à dose unique ou à doses multiples, ce qui élimine la nécessité d'études de tolérance locale distinctes.

## **IV. Module 5 - dossier clinique : évaluation clinique**

Tous les essais cliniques doivent être menés conformément aux principes décrits dans les lignes directrices de l'OMS pour les bonnes pratiques cliniques (BPC)<sup>12</sup>.

### **IV.1. Pharmacologie clinique (phase I)**

#### **IV.1.1. Études initiales de sécurité et de tolérance**

Les études initiales d'innocuité et de tolérance sont les premières études de médicaments chez l'homme et doivent être surveillées. Elles sont menées auprès d'un petit nombre de sujets (volontaire sains ou malades). Les protocoles d'étude doivent définir des règles d'arrêt pour les sujets individuels, pour les cohortes et pour l'essai même.

Ces études doivent être, de préférence, randomisées, contrôlées par placebo. Elles peuvent aller d'études à dose unique à des études à doses multiples.

Une justification doit être fournie pour la sélection de la dose, en tenant compte des caractéristiques de la relation dose-réponse dans les études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (*in vitro* et / ou *in vivo*) dans un modèle animal approprié.

<sup>12</sup> WHO Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical product. Annex 3

 Agence sénégalaise de Réglementation pharmaceutique	<b>Support documenté</b>	Référence : DIHS-HOM SD 004
	<b>Ligne directrice pour l'évaluation des produits biologiques</b>	Indice : 01
		Date : 17/07/2023
		Page 14 / 19

#### **IV.1.2. Pharmacogénomique**

Les études pharmacogénomiques réalisées au début du développement d'un médicament peuvent fournir des informations utiles pour la conception d'essais de phase III robustes. Cependant les effets pharmacogénomiques ne sont généralement pas observés avec les produits biothérapeutiques dérivés de l'ADNr.

#### **IV.1.3. Pharmacocinétique**

Des études pharmacocinétiques doivent être réalisées pour l'intervalle de doses et les voies d'administration prévues. La pharmacocinétique des produits biothérapeutiques dérivés de l'ADNr doit être mesurée au cours d'études à dose unique et en régime permanent chez les populations concernées.

La méthode d'analyse choisie doit être capable de détecter et suivre l'évolution temporelle de la protéine dans une matrice biologique complexe contenant de nombreuses autres protéines. La méthode doit être optimisée pour une spécificité, une sensibilité et une plage de quantification satisfaisantes avec une exactitude et une précision adéquates.

Les dosages immunologiques et les dosages biologiques sont les plus fréquemment utilisés pour doser les protéines thérapeutiques dans des matrices biologiques.

Le choix de la population étudiée ainsi que le choix des études à dose unique et/ou à doses multiples doivent être justifiés. Si une partie des informations sur la pharmacocinétique est recueillie chez des volontaires sains, la validité de l'extrapolation de cette information à la population cible doit être prise en compte.

Un plan prospectif pour définir le schéma posologique sur la base des paramètres pharmacocinétiques observés/calculés doit être développé et doit être inclus dans le protocole d'étude pharmacocinétique.

Il peut être nécessaire de répéter les études de pharmacocinétique avec le produit après changement dans le processus de fabrication.

##### **I.1.3.1 Absorption**

Des études in vivo appropriées doivent être effectuées sur des volontaires sains ou des patients. Des études à dose unique suffisent à caractériser l'absorption et à comparer différentes voies d'administration. Les facteurs qui ont une influence sur les paramètres de pharmacocinétique/pharmacodynamie, doivent être identifiés, décrits et contrôlés autant que possible par le biais de méthodologies établies afin de permettre une meilleure interprétation des résultats observés.

##### **I.1.3.2 Distribution**

Des études sur la distribution des tissus doivent être entreprises, sauf justification contraire. La capacité de liaison aux protéines plasmatiques doit être étudiée si elle est jugée nécessaire.

Un faible volume de distribution à l'état d'équilibre ne doit pas nécessairement être interprété comme indiquant une faible pénétration tissulaire, et des concentrations adéquates peuvent être atteintes dans un seul organe cible en raison de l'absorption médiée par les récepteurs.

##### **I.1.3.3 Élimination**

Les principales voies d'élimination doivent être identifiées.

 Agence sénégalaise de Réglementation pharmaceutique	<b>Support documenté</b>	Référence : DIHS-HOM SD 004
	<b>Ligne directrice pour l'évaluation des produits biologiques</b>	Indice : 01
		Date : 17/07/2023
		Page 15 / 19

#### **I.1.3.4 Sous-populations**

Le programme de développement clinique doit comprendre des études dans les populations spéciales.

#### **I.1.3.5 Études d'interaction**

Des études d'interactions médicamenteuses doivent être menées avec des protéines thérapeutiques, à moins que des preuves suffisantes ne soient fournies par les données publiées ou qu'une justification scientifique suffisante soit fournie sur la base de la plausibilité biologique.

La relation dose-concentration doit être évaluée dans des études à dose unique ou à doses multiples et les conséquences cliniques doivent être discutées. Des changements dépendants des paramètres pharmacocinétiques peuvent se produire pendant le traitement à doses multiples.

#### **IV.1.4. Analyse des données pharmacocinétiques**

Le choix du modèle pharmacocinétique utilisé pour calculer les paramètres pharmacocinétiques doit être justifié.

#### **IV.1.5. Les variabilités inter et intra sujets doivent être identifiées. Populations particulières**

Il est important de déterminer si le profil pharmacocinétique d'une substance biothérapeutique dérivée de l'ADNr est différent chez les sujets âgés par rapport aux sujets plus jeunes, car les altérations des fonctions organiques, telles que la fonction rénale ou hépatique, sont plus fréquentes chez les personnes âgées.

#### **IV.1.6. Pharmacodynamie (PD)**

Les marqueurs PD doivent être choisis en fonction de leur pertinence clinique. Les effets de la PD doivent toujours être confirmés soit chez les patients ciblés par le médicament biologique, soit chez des volontaires sains lorsque le mécanisme d'action / récepteur est le même que chez les patients.

#### **IV.1.7. Relation pharmacocinétique / pharmacodynamique (PK/PD)**

La relation entre la concentration du médicament et la réponse PD (relation PK / PD) doit être évaluée dans le cadre du développement de médicaments. Si possible, les marqueurs d'efficacité et d'innocuité doivent être mesurés, de préférence dans la même étude.

#### **IV.1.8. Modifications des profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des protéines thérapeutiques**

Les approches pour améliorer l'efficacité *in vivo* des médicaments biologiques notamment les mutations ciblées, la génération de protéines de fusion et de conjugués, l'ingénierie de la glycosylation et la PEGylation doivent être évalués.

 Agence sénégalaise de Réglementation pharmaceutique	<b>Support documenté</b>	Référence : DIHS-HOM SD 004
	<b>Ligne directrice pour l'évaluation des produits biologiques</b>	Indice : 01
		Date : 17/07/2023
		Page 16 / 19

## **IV.2. Efficacité**

### **IV.2.1. Phase II**

Pour l'étude de phase IIa, on peut utiliser des essais à un seul bras. Pour les essais de phase IIb, une variété de modèles d'étude peuvent être utilisés. Une étude approfondie de l'intervalle QT/QTc, ou une étude qui incorpore plusieurs des composantes clés d'une étude de l'intervalle QT/QTc doit être envisagée.

### **IV.2.2. Phase de confirmation III**

Les essais de confirmation doivent être des essais randomisés, à double aveugle, prospectifs comparant le médicament test au placebo ou à un comparateur actif.

### **IV.2.3. Modifications de la fabrication et de la formulation**

Les essais de phase III doivent être menés avec les produits testés et fabriqués selon le procédé de fabrication final (commercial). En cas de modification dans la formulation ou dans le procédé de fabrication un exercice de comparabilité entre le nouveau produit et le produit commercial est nécessaire pour garantir que le changement n'aura pas d'incidence négative sur les performances cliniques du produit.

## **IV.3. Considérations statistiques**

Voir les bonnes pratiques cliniques.

## **IV.4. Sécurité**

Des données d'innocuité préalables à l'homologation doivent être obtenues chez un nombre suffisant de patients afin de caractériser et de quantifier le profil d'innocuité (le type, la fréquence et la gravité des effets indésirables). L'évaluation de la sécurité doit couvrir une durée raisonnable, en tenant compte de la durée d'utilisation prévue du médicament.

*Populations spéciales* : l'innocuité des médicaments biothérapeutiques dérivés de l'ADNr doit être étudiée chez les patients âgés au cours du développement clinique du médicament. Lorsque l'inscription des patients âgés a été insuffisante malgré les efforts du demandeur, un plan spécifique de collecte des données post-commercialisation doit être présenté dans la demande d'homologation. Les données sur la sécurité des médicaments dans la population pédiatrique doivent être générées, sauf si leur utilisation est clairement inappropriée.

## **IV.5. Immunogénicité**

L'immunogénicité des médicaments biothérapeutiques dérivés de l'ADNr doit toujours être évalués conformément aux recommandations OMS<sup>13</sup> sur l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des biothérapeutiques dérivés de l'ADNr.

<sup>13</sup> WHO's guidelines on the quality, safety, and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology

 Agence sénégalaise de Réglementation pharmaceutique	<b>Support documenté</b>	Référence : DIHS-HOM SD 004
	<b>Ligne directrice pour l'évaluation des produits biologiques</b>	Indice : 01
		Date : 17/07/2023
		Page 17 / 19

#### **IV.6. Planification de la pharmacovigilance et de la gestion des risques**

Un plan de gestion des risques doit être soumis et évalué par l'ANRP. Ledit plan doit comporter obligatoirement les éléments clés suivants :

- les spécifications de sécurité (résumé des problèmes de sécurité connus et potentiels, informations manquantes concernant le produit)
- un plan de pharmacovigilance pour évaluer davantage les problèmes de sécurité connus ou potentiels importants et pour fournir des données post-commercialisation lorsque des informations pertinentes manquent ;
- un plan de minimisation des risques, qui fournit des propositions sur la manière de minimiser tout risque de sécurité identifié ou potentiel.

#### **IV.7. Indications supplémentaires**

Des indications supplémentaires sur divers aspects des essais cliniques sont disponibles et peuvent être consultées dans d'autres référentiels de l'ICH, de l'EMA et la Food and Drug Administration des États-Unis, ainsi que de plusieurs autres ANR.

#### **IV.8. Annexes**

##### **Terminologie**

Les définitions ci-dessous s'appliquent aux termes utilisés dans le présent document. Ils peuvent avoir une signification différente dans d'autres contextes.

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

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

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

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

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

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

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

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

 <p>Agence sénégalaise de Réglementation pharmaceutique</p>	<b>Support documenté</b>		Référence : DIHS-HOM SD 004
	<b>Ligne directrice pour l'évaluation des produits biologiques</b>		Indice : 01
			Date : 17/07/2023
			Page 18 / 19

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

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

**Caractéristique de qualité critique** : propriété ou caractéristique physique, chimique, biologique ou microbiologique qui est choisie pour sa capacité d'aider à indiquer la qualité constante du produit dans une limite, une gamme ou une distribution appropriée pour assurer la qualité désirée du produit.

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

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

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

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

**Enzymes P450 (CYP)** : indique la famille d'enzymes métabolisantes qui est le groupe le plus courant.

**Exercice de comparabilité** : les activités - y compris la conception de l'étude, la réalisation d'études et l'évaluation des données - qui visent à déterminer si un produit pré-changement et un produit post-changement sont très similaires.

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

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

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

**Modélisation in silico** : un modèle simulé par ordinateur.

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

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

 Agence sénégalaise de Réglementation pharmaceutique	<b>Support documenté</b>		Référence : DIHS-HOM SD 004
	<b>Ligne directrice pour l'évaluation des produits biologiques</b>		Indice : 01
			Date : 17/07/2023
			Page 19 / 19

**Pharmacogénomique** : l'étude de la corrélation pharmacologique entre la réponse aux médicaments et les variations des éléments génétiques est devenue de plus en plus importante pour le développement de médicaments.

**Pharmacovigilance** : les activités qui sont menées après la commercialisation d'un médicament afin d'observer et de gérer de manière continue la sécurité et l'efficacité des produits.

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

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

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

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

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

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

17 111 1123



17 JUL 2023