



الوكالة المغربية للأدوية و المنتجات الصحية
ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ
Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé
Moroccan Agency for Medicine and Health Products

LIGNE DIRECTRICE ÉVALUATION DES PRODUITS BIOLOGIQUES

Référence du document : AMMPS-LD EA-002

Version : 1.0

Date : 01/10/2025

Table des matières

I. DEFINITION	06
II. EXIGENCES SPECIFIQUES POUR L'ENREGISTREMENT DES PRODUITS BIOLOGIQUES	06
II.1. Module 2.3 : Résumé global de la qualité	06
II.2. Module 3 : Qualité	08
Partie 3.2.S Substance active :	08
Partie 3.2.P Produit fini	12
Partie 3.2. Annexes	12
IV. REFERENCES	14

I. DEFINITION

Un médicament biologique est un produit dont la substance active est une substance biologique ; utilisé dans la prévention, le diagnostic ou le traitement de maladies.

Une substance biologique est une substance qui est produite ou extraite d'un organisme vivant, dont la caractérisation et la détermination de la qualité, nécessitent une combinaison d'essais physico-chimiques et biologiques, avec une bonne connaissance de son procédé de fabrication et sa stratégie de contrôle.

Le terme «produit biologique» renvoie à tout produit, préparé à partir de cellules cultivées d'un système de banques cellulaires, à l'exception des métabolites microbiens tels que, par exemple, les antibiotiques, les acides aminés, les hydrates de carbone et d'autres substances de faible poids moléculaire.

II. EXIGENCES SPECIFIQUES POUR L'ENREGISTREMENT DES PRODUITS BIOLOGIQUES

Le contenu des modules 2.3 résumé global de la qualité (M 2.3) et module 3 qualité (M3), doit être préparé conformément aux lignes directrices M4Q, du Conseil international d'harmonisation des exigences techniques relatives aux produits pharmaceutiques à usage humain.

La différence entre le format du dossier d'AMM d'un produit biologique et celui d'un produit chimique de référence, touche les sections relatives à la substance active 2.3.S pour M2.3 et 3.2.S ainsi que la section des annexes 3.2.A pour M3.

En plus des éléments demandés dans le dossier du médicament chimique de référence, ils s'ajoutent les éléments suivants :

II.1. Module 2.3 : Résumé global de la qualité

2.3 Résumé global de la qualité	
2.3. S Substance Active	
2.3. S.1 Informations générales	• Structure, Identité, propriété physique et activités biologiques et immunochimiques. • Séquence schématique d'acides aminés indiquant les sites de glycosylation ou d'autres modifications post-traductionnelles et la masse moléculaire relative, le cas échéant.
2.3. S.2 Fabrication	• Informations sur le procédé de fabrication, qui commence généralement par un ou plusieurs flacons de la banque de cellules et comprend la culture cellulaire, la ou les récoltes, la purification et les réactions de modification, le remplissage, le stockage et les conditions d'expédition. • Contrôle de la source et des matières de départ d'origine biologique. • Source, historique et génération du substrat cellulaire. • Système de banque de cellules, caractérisation et tests. • Évaluation de la sécurité virale. • Données de stabilité concernant les conditions de stockage. • L'historique du développement du procédé de fabrication
2.3.S.3 Caractérisation	• Détails sur la structure primaire, secondaire et tertiaire, informations sur l'activité biologique, la pureté et les propriétés immunochimiques (le cas échéant).
2.3.S.4 Contrôle de la substance active	• Préciser la source, y compris, le cas échéant, l'espèce animale, le type de micro-organisme, etc.
2.3.S.5 Norme ou substance de référence	• Informations sur la caractérisation et la stabilité de l'étalon primaire et protocole pour la production des étalons de travail.

II.2. MODULE 3 : QUALITÉ

Les renseignements sur la qualité soumis dans le Module 3 doivent être mis à jour, complets et bien détaillés. Le terme « substance active (SA) » se réfère à une composante biologique ou un antigène de vaccin. Pour un médicament qui contient plus d'une SA, la section substance active 3.2.S entière pour la première SA, doit être suivie de la section 3.2.S entière pour la deuxième SA et ainsi de suite ; le tout suivi de la partie 3.2.P entière, Produit fini.

Le nom de la substance active doit figurer dans l'en-tête de toutes les sections et sous-sections applicables, pour distinguer clairement l'information sur chacune des substances actives.

Pour les médicaments comptant plus d'une forme posologique comme une poudre lyophilisée avec un diluant pour la reconstitution, la section 3.2.P entière de la forme pharmaceutique doit être suivie de la section 3.2.P entière de la forme posologique suivante.

Partie 3.2.S Substance active :

3.2. S.1.2- Structure:

La séquence primaire schématique, telle la séquence des acides aminés indiquant les sites de glycosylation, les sites de modification ou d'autres modifications post-traductionnelles, ainsi que la masse moléculaire relative, doivent être fournis, selon le cas.

3.2. S.1.3 Propriétés Générales :

Une liste des propriétés physico-chimiques et autres propriétés pertinentes de la substance active doit être fournie, dont les caractéristiques biologiques et immunologiques (vaccins), selon le cas.

Référence ICH Q6B

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

- La description du procédé de fabrication des substances actives.
- La description du procédé de fabrication doit inclure l'ensemble des étapes. Un procédé de fabrication commence généralement par un ou des flacons de la banque de semences ou de cellules, dont la culture cellulaire (le cas échéant, indiquez le nombre de passages), la récolte, la purification, les réactions de modification (le cas échéant), le remplissage, l'entreposage et les conditions de transfert et d'expédition.
- Les informations suivantes doivent être fournies pour décrire de manière adéquate le procédé de fabrication et les contrôles en cours :
 - **Diagramme du procédé de fabrication ou 'flow chart'**: Il doit illustrer toutes les étapes de fabrication, y compris les étapes intermédiaires.
 - **Lots et définition d'échelle de production** : Une explication du système de numérotation des lots, y compris les renseignements sur tout pool des récoltes ou d'intermédiaires, ainsi que la taille ou l'échelle du lot, doivent être fournis. Étant donné que la constitution de lots peut se faire lors de plus d'une étape, il pourrait être plus simple de décrire la taille et l'échelle des lots à chacune des étapes, tant dans le

schéma opérationnel que dans la description détaillée.

- **Culture cellulaire et récolte** : Description de la culture cellulaire, de la culture de la semence et de la récolte à partir de l'inoculum jusqu'à la dernière opération de récolte.
 - **Description du processus d'inactivation ou de détoxification** : Les méthodes et les agents utilisés, les paramètres contrôlés et l'étape de production où le processus est effectué, le cas échéant.
 - **Description du procédé de purification** : description des méthodes, des réactifs et des matériaux utilisés, des paramètres de contrôle et des spécifications. Les conditions d'utilisation et de réutilisation des membranes et des colonnes de chromatographie, ainsi que les études de validation respectives doivent être fournies.
 - **Stabilisation de la substance active** : Description des étapes de stabilisation de la substance active, par exemple, l'ajout d'agents de stabilisation ou d'autres procédés, selon le cas.
 - **Retraitement** : Description du procédé établi pour retraiter la substance active ou tout produit intermédiaire, les critères et justifications.
 - **Étape de remplissage pour la substance active et contrôles du procédé** : Description de l'étape de conditionnement de la substance active, des contrôles du procédé, des critères d'acceptation, du type de contenant et de son système de fermeture, utilisé pour stocker la substance active.
 - **Conditions d'entreposage et d'expédition** : décrire les conditions d'expédition et d'entreposage de la substance active, le cas échéant, l'équipement utilisé, les zones et les bâtiments (s'il est pertinent de le faire).
- Pour les vaccins, en plus des éléments ci-dessus, les informations suivantes doivent être fournies :
- Description du processus de conjugaison : Décrire le procédé, selon le cas, et/ou lorsqu'une modification d'une substance active est effectuée. Ajouter également l'information sur l'origine et le contrôle qualité de la matière de départ, qui sert à obtenir la substance utilisée en tant que protéine porteuse.

Référence aux lignes directrices de l'ICH : Q5B et Q6B.

3.2. S.2.3 Contrôle des matières

- Description générale des matières de départ. Les mesures de contrôle propre à chacune d'elles doivent être incluses. Pour toute matière première de source biologique, inclure les renseignements relatifs à sa source, à sa fabrication et à sa caractérisation.
- Résumés des renseignements sur la sécurité virale, les détails devant être fournis à la section 3.2.A.2.
- Source, historique et génération du substrat cellulaire : les informations sur la source du substrat cellulaire et l'analyse de la construction du système d'expression utilisé pour modifier génétiquement les cellules incorporées dans le clone cellulaire initial pour développer la banque de cellules mères doivent être fournies comme décrit dans les guidelines Q5B et Q5D.
- Systèmes des banques des cellules mères et de travail, le cas échéant carte de restriction enzymatique dans le cas d'utilisation d'une banque EOPC: End Of Production Cells. L'origine, l'identification, la caractérisation, la méthode de préparation, les certificats d'analyse, les tests de détection d'agents adventices, la stabilité, les contrôles et la fréquence des tests, ainsi qu'une définition du nombre de passages et la date de leur création doivent être indiqués. Dans le cas de banques de cellules, démontrer que les caractéristiques des cellules ne sont pas altérées à la suite d'un nombre égal et supérieur de passages à celui utilisé en production. L'âge cellulaire in vitro est à indiquer (LIVCA : Limit of In Vitro Cell Age).

- Pour les vaccins, en plus des éléments ci-dessus, les informations suivantes doivent être fournies :
 - Description générale des matières premières : description des matières premières utilisées dans la préparation, ainsi que les autres matières biologiques utilisées pour la préparation de la substance active (comme les milieux de culture, le sérum de veau foetal, etc). Fournir l'information sur le fabricant, les certificats de qualité et les contrôles effectués. Dans le cas de matière d'origine animale, décrire l'origine et les critères de sélection, d'expédition et de conservation, et soumettre un certificat sur la réduction du risque de transmission d'agents liés à l'encéphalopathie spongiforme animale.
 - Souche : Information sur l'origine, le nombre de passages, la confirmation de l'identité, les certificats d'analyse, les procédés d'atténuation, de développement ou de construction ainsi que la stabilité génétique, selon le type de souche de vaccin.
 - Œufs embryonnés : l'information sur leur origine, leur identification et leurs certificats de qualité doit être fournie.

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

- Identification des étapes critiques du procédé et des contrôles. Sélection et justification du choix des étapes critiques, définition des paramètres opérationnels à contrôler pendant les étapes critiques, et des attributs qualité critiques.
- Produits intermédiaires : un résumé de la qualité, du contrôle et des conditions d'entreposage des produits intermédiaires isolés pendant le procédé devrait être fourni (Q6B).
- Des données sur la stabilité qui appuient les conditions d'entreposage des produits intermédiaires doivent être fournies (Q5C).

3.2. S.2.5 Validation et/ou évaluation de procédé

- L'information sur 3 lots de taille industrielle pour démontrer que le procédé de fabrication (dont les étapes de retraitement) convient pour les fins prévues et justifier la sélection des contrôles critiques du procédé (paramètres opérationnels et tests en cours de fabrication) et leurs limites pour les étapes critiques de fabrication (p. ex., culture cellulaire, récolte, purification et modification).
- Le plan de réalisation de l'étude de validation doit être décrit, les résultats, leur analyse et les conclusions des études complétées doivent être présentés. Les procédures analytiques et leur validation doivent faire l'objet de renvois à d'autres sections du dossier (p.ex. 3.2.S.4.3), ou être fournies pour justifier le choix des contrôles critiques du procédé et leurs critères d'acceptation.
- Pour les étapes de fabrication destinées à éliminer ou à inactiver les contaminants viraux, les informations provenant des études d'évaluation doivent être fournies en 3.2. A.2.
- Pour les vaccins : L'information fournie devrait étayer le procédé de fabrication en cours proposé pour un usage commercial et inclure des données pour démontrer une uniformité dans les rendements, la production et la pureté. Si un adjuvant est ajouté à la substance active, des données de validation doivent être soumises pour démontrer que la fabrication de la substance active est uniforme (p. ex., dispersion, taille prédéterminée de la particule). De plus, si un vaccin contient de l'alun, des données pour démontrer l'adsorption uniforme de la substance active à l'adjuvant doivent être soumises.

3.2. S.2.6 Développement du procédé de fabrication

- L'historique de la mise au point du procédé de fabrication doit être fourni.
- La description des changements apportés à la fabrication des lots de la substance active utilisés dans des études à l'appui de la demande de commercialisation (c.-à-d. les études non cliniques ou cliniques) doit comprendre, par exemple, des changements au processus ou à l'équipement critique.
- Les raisons qui ont motivé ces changements doivent être données.
- Pour chacun des changements, des renseignements pertinents sur les lots de substance active fabriqués pendant le développement, comme le numéro de lot (et les numéros de lots subséquents du médicament), sa date de fabrication, son échelle et son utilisation (p. ex., les études de stabilité, les études non cliniques, matériel de référence) doivent être fournies. La portée du changement doit être évaluée par une appréciation de son potentiel d'influencer la qualité (par exemple, son activité biologique et son profil d'impureté) de la substance active (ou d'un intermédiaire, le cas échéant).
- Pour les changements au procédé de fabrication considérés comme étant significatifs, les données issues d'essais bioanalytiques comparatifs sur des lots de substances actives pertinents doivent être fournies pour que l'on puisse déterminer leurs impacts sur la qualité de la substance active (voir Q6B pour des consignes additionnelles). Une discussion sur les données, la justification du choix des essais et l'évaluation des résultats doivent être présentées.
- Les tests utilisés pour évaluer les répercussions des changements de fabrication sur les substances actives et le produit fini correspondant peuvent aussi faire partie d'études non cliniques et cliniques. Un renvoi à l'emplacement de ces études dans d'autres sections du Module 3 (p. ex. stabilité, contrôle de la substance active ou du produit fini) ou d'autres modules de la demande doit être fait.
- Un bref résumé des changements importants apportés à la fabrication pendant la mise au point de la substance active et des conclusions de l'évaluation de l'uniformité du produit doit également être fourni.

Référence ICH Q6B

3.2. S.3 Caractérisation

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

- Présenter des données qui permettent de déterminer les structures primaires, secondaires, tertiaires et les caractéristiques physico-chimiques et biologiques du principe actif.
- Des détails doivent être fournis sur les formes post-traductionnelles (p. ex. les glycoformes).
- Impuretés
- Pour les vaccins, des détails doivent être fournis sur la pureté et les propriétés immunochimiques et d'immunogénicité. De plus, selon le type de vaccin, ces données pourraient également comprendre des études sur l'immunisation active ou passive et des études de provocation, selon le cas.

Référence ICH Q6B

3.2.S.4 Contrôle de la substance active

3.2.S.4.1 Spécification

- Les spécifications de la substance active doivent être fournies. Par exemple, elles peuvent être présentées dans un tableau avec le numéro de référence de la spécification, la date d'approbation, les paramètres de l'essai, le type de méthode, la référence de la méthode, la source et les limites d'acceptation à la libération et à la fin de sa durée de conservation.
- Préciser la source, y compris, le cas échéant, l'espèce animale, le type de micro-organisme, etc.

Référence ICH Q6B

Partie 3.2.P Produit fini

3.2. P.2 Développement pharmaceutique

- Pour les vaccins, information sur les études effectuées pour établir la forme pharmaceutique, la formulation, le procédé de fabrication et le système conditionnement-fermeture du vaccin à commercialiser.
- Lorsqu'un adjuvant est ajouté au produit fini, des renseignements et des données sur des études d'adsorption et de désorption doivent être soumis, le cas échéant. Les études décrites dans cette section diffèrent des tests de contrôle de la qualité de routine effectués selon les spécifications du produit.
- Les aspects suivants doivent être mentionnés : la compatibilité de la substance active avec le reste des composants du produit fini doit être abordée, dont l'adjuvant, l'agent de conservation et les agents de stabilisation, selon le cas.

3.2. P.8 Stabilité

- Pour les vaccins, il importe de fournir des études additionnelles sur la stabilité du vaccin à des étapes intermédiaires du procédé de fabrication qui exigent des températures autres que la température d'entreposage, des études sur des températures expérimentales, la photostabilité ou d'autres spécifications, selon le type de vaccin, évaluées pour au moins trois lots.

Partie 3.2. Annexes :

3.2.A.1 Installations Et Équipements

- Un diagramme doit être fourni pour illustrer le flux de fabrication, y compris le mouvement des matières premières, du personnel, des déchets et des produits intermédiaires à l'intérieur et à l'extérieur des zones de fabrication. Des informations doivent être présentées en ce qui concerne les zones ou les pièces adjacentes susceptibles de poser des problèmes pour le maintien de l'intégrité du produit. Il convient d'inclure des informations sur tous les produits en développement ou approuvés qui sont

fabriqués ou manipulés dans les mêmes zones que le produit du demandeur.

- Une description de l'équipement en contact avec le produit et de son utilisation (dédiée ou à usage multiple) doit être fournie. Des informations sur la préparation, le nettoyage, la stérilisation et le stockage des équipements et matériels spécifiés doivent être inclus, le cas échéant.
- Des informations doivent être fournies sur les procédures (par exemple, le nettoyage et la programmation de la production) et les caractéristiques de conception de l'installation (par exemple, la classification des zones) afin de prévenir la contamination ou la contamination croisée des zones et des équipements où sont effectuées les opérations de préparation des banques de cellules et de fabrication des produits.

3.2. A.2 Évaluation des agents adventices au regard de la sécurité

- Des informations évaluant le risque de contamination potentielle par des agents adventices doivent être fournies dans cette section.

- Pour les agents adventices non viraux :

Des informations détaillées doivent être fournies sur la prévention et le contrôle des agents adventices non viraux (par exemple, les agents de l'encéphalopathie spongiforme transmissible, les bactéries, les mycoplasmes, les champignons). Ces informations peuvent inclure, par exemple, la certification et/ou l'analyse des matières premières et des excipients, ainsi que le contrôle du procédé de production, en fonction de la matière, du processus et de l'agent.

Référence aux lignes directrices de l'ICH : Q5D et Q6B

- Pour les agents adventices viraux :

Des informations détaillées sur les études d'évaluation de la sécurité virale doivent être fournies dans cette section. Les études d'évaluation virale doivent démontrer que les matières utilisées dans la production sont considérées comme sûres et que les approches utilisées pour tester, évaluer et éliminer les risques potentiels au cours de la fabrication sont appropriées. Le demandeur doit se référer aux **ICH Q5D et Q6B** pour de plus amples informations.

- Matières d'origine biologique

Les informations essentielles pour évaluer la sécurité virale des matières d'origine animale ou humaine (p. ex. liquides biologiques, tissus, organes, lignées cellulaires) doivent être fournies. Pour les lignées cellulaires, il convient également de fournir des informations sur la sélection, les essais et l'évaluation de la sécurité en ce qui concerne la contamination virale potentielle des cellules et la qualification virale des banques de cellules.

- Tests aux stades appropriés de la production

La sélection des tests virologiques effectués au cours de la fabrication (par exemple, substrat cellulaire, vrac non traité ou tests de clairance virale) doit être justifiée. Le type de test, la sensibilité et la spécificité du test, le cas échéant, et la fréquence des tests doivent être indiqués. Les résultats des tests visant à confirmer, à un stade approprié de la fabrication, que le produit est exempt de contamination virale doivent être fournis.

- Analyse virale du produit en vrac non transformé

Conformément à l'ICH Q6B, les résultats des tests viraux effectués sur le vrac non transformé doivent être inclus.

- Études de clairance virale

Conformément à l'ICH Q5A, la justification et le plan d'action pour l'évaluation de la clairance virale ainsi que les résultats et l'évaluation des études de clairance virale doivent être fournis. Les données peuvent inclure celles qui démontrent la validité du modèle réduit par rapport au procédé à l'échelle commerciale ; l'adéquation des procédures d'inactivation ou d'élimination des virus pour l'équipement et les matériaux de fabrication ; et les étapes de fabrication capables d'éliminer ou d'inactiver les virus.

Référence aux lignes directrices de l'ICH : Q5D et Q6B

IV. REFERENCES

- La réglementation en vigueur.
- Les règles des bonnes pratiques de fabrication
- Les pharmacopées en vigueur
- Directives de l'Organisation mondiale de la santé (OMS):
 - Guidelines for national authorities on quality assurance for biological products. In WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-second Report. Geneva. WHO, 1992. TRS No. 822 : 31-46.
 - Guidelines on transmissible spongiform encephalopathies in relation to biological and pharmaceutical products. Geneva. WHO, 2003 (WHO/BCT/QSD/03.01)
 - Guideline on stability evaluation of vaccines. Adopted by the 57 meeting of the WHO Expert Committee on Biological Standardization. World Health Organization. Geneva, 2006. Available at WHO Home page
 - Harmonized requirements for the licensing of vaccines in the Americas and Guidelines for preparation of application PANDRH Technical Document No. 1
- INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION (ICH)
 - **M4Q**: the common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use: quality
 - **Q5B**: quality of biotechnological products: analysis of the expression construct in cells used for production of r-DNA derived protein products
 - **Q6B**: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products
 - **Q5D**: Derivation and characterization of cell substrates used for production of biotechnological/ biological products
- AUTRES DIRECTIVES :
 - Ligne directrice : Exigences harmonisées pour l'homologation de vaccins et lignes directrices de rédaction d'une demande, santé Canada, 2016

Historique des révisions

Version	Date	Modification apportées
1.0	01/10/2025	



الوكالة المغربية للأدوية و المنتجات الصحية
الوكالة المغربية للأدوية و المنتجات الصحية
Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé
Moroccan Agency for Medicine and Health Products

Adresse

Rue Lamfadal Charkaoui B.P. 6206
Rabat Institut - Maroc

Tel. +212 537 682 289 / +212 537 770 645

E-mail. contact@ammeps.gov.ma