





LIGNE DIRECTRICE : Préparation des demandes
d'essais cliniques sur l'utilisation de produits de thérapie
cellulaire sur les humains



Publiée
sous l'autorité de la
ministre de la Santé



Date	2015/08/21
------	------------

Direction générale des produits de santé et des aliments

<p>Notre mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.</p> <p style="text-align: right;"><i>Santé Canada</i></p>	<p>Le mandat de la DGPSA est d'adopter une approche intégrée à la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments :</p> <ul style="list-style-type: none">• en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et des Canadiennes tout en maximalisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de santé et des aliments;• en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées concernant leur santé. <p style="text-align: right;"><i>Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA)</i></p>
--	---

© Ministre des Travaux publics et des Services gouvernementaux Canada 2014

Accessible au Canada par l'intermédiaire de
Publications de Santé Canada
Édifice Brooke Claxton, localisateur postal n° 0913A
Pré Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Tél. : 613-954-5995
Télec. : 613-941-5366

Also available in English under the title: Guidance Document: Preparation of Clinical Trial Applications for use of Cell Therapy in Humans

Catalogue No. E

ISBN :

AVANT-PROPOS

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur **la façon** de se conformer aux lois et aux règlements qui régissent leurs activités. Les lignes directrices offrent également de l'aide au personnel sur la façon dont les mandats et les objectifs de Santé Canada devraient être mis en œuvre de façon juste, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document **pourraient être** remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être examinées préalablement en consultation avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Corollairement à ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la présente ligne directrice afin que le Ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

Ce document devrait être lu en parallèle avec l'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

Remarque

Dans le présent document, « promoteur » fait référence aux intervenants qui ont déposé une demande à Santé Canada afin d'obtenir l'approbation de distribuer un médicament au Canada à des fins de recherches cliniques.

Dans le présent document, le terme « doit » indique une exigence, c'est-à-dire une prescription que l'utilisateur doit respecter pour assurer la conformité aux exigences réglementaires; « devrait » indique une recommandation ou ce qu'il est conseillé mais non obligatoire de faire; et « peut », une option permise dans les limites de la ligne directrice.

Table des matières

1. INTRODUCTION.....	1
1.1 Objectif	1
1.2 Portée et application.....	1
1.3 Énoncés de politique	2
1.4 Contexte	2
1.5 Terminologie.....	3
2. DIRECTIVES SUR LA MISE EN ŒUVRE.....	5
2.1 Réglementation applicable.....	5
2.2 Orientation générale.....	6
2.2.1 Considérations sur les thérapies cellulaires à différents stades d'élaboration...	6
2.2.2 Références additionnelles	7
2.3 Guide sur la fabrication et l'assurance de la qualité	7
2.3.1 Contrôle des matériaux, des réactifs et des excipients.....	8
2.3.2 Considérations supplémentaires pour le contrôle des matières d'origine humaine et animale	10
2.3.3 Caractérisation du procédé.....	12
2.3.4 Caractérisation du produit.....	14
2.4 Orientation préclinique et clinique.....	18
2.4.1 Critères généraux pour l'estimation du risque en contexte clinique.....	18
2.4.2. Études précliniques	19
2.4.3. Études cliniques	25
ANNEXE A : COORDONNÉES.....	32
ANNEXE B : LIGNES DIRECTRICES CLÉS DE SANTÉ CANADA	32
ANNEXE C : RÉFÉRENCES.....	33
ANNEXE D : COMMON TECHNICAL DOCUMENT – MODULE 3 (QUALITÉ) ...	34

1. INTRODUCTION

1.1 OBJECTIF

La présente ligne directrice vise à fournir des renseignements aux promoteurs potentiels d'essais cliniques sur les produits de thérapie cellulaire afin de les aider à satisfaire aux exigences réglementaires fédérales applicables énoncées au *titre 5 – Demandes d'essais cliniques* du *Règlement sur les aliments et drogues*.

1.2 PORTÉE ET APPLICATION

Aux fins du présent document, le terme « produits de thérapie cellulaire » englobe les cellules humaines d'origine somatique (fœtale, néonatale et adulte) ou embryonnaire utilisées à des fins de recherche. Cela comprend les cellules prélevées sur la personne en traitement (autologues) ainsi que sur les tissus donnés (allogéniques) et englobe les cellules souches pluripotentes induites ou d'autres cellules dont le potentiel de différenciation a été modifié ou amélioré.

Le présent document s'applique aux produits de thérapie cellulaire à l'étape expérimentale et tient compte de certaines caractéristiques uniques des produits de thérapie cellulaire. Il appuie le cadre d'analyse des risques et avantages qui constitue la pierre angulaire du processus d'examen de Santé Canada et cible les produits de thérapie cellulaire qui répondent à l'un des critères suivants :

- produits de thérapie cellulaire qui ont un effet systémique et dont la fonction principale est tributaire de leur activité métabolique;
- produits de thérapie cellulaire dont l'effet local et le type d'activité métabolique n'ont pas encore été établis;
- produits de thérapie cellulaire considérés comme « faisant l'objet d'une manipulation plus que minimale »;
- produits de thérapie cellulaire destinés à un « usage non homologue ».

Le Ministère utilisera une approche préventive en décidant si une thérapie cellulaire faisant l'objet d'une manipulation minimale et si une thérapie cellulaire faisant l'objet d'un usage homologue sont assujetties au *Règlement sur la sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation (Règlement sur les CTO)*. Il va revenir aux parties intéressées à fournir des preuves claires démontrant que ces critères sont remplis avant que le Ministère décide que la thérapie cellulaire en question est régie par le *Règlement sur les CTO*.

Ce document devrait être utilisé en parallèle avec les autres lignes directrices de Santé Canada pour les promoteurs des demandes d'essais cliniques (DEC).

Exceptions

La présente ligne directrice ne s'applique pas aux produits de thérapie génique, y compris les cellules génétiquement modifiées de sorte que la fonction thérapeutique du produit est assurée par le ou les gènes introduits.

Elle ne s'applique pas non plus aux cellules ni aux tissus utilisés aux fins de procréation humaine assistée.

1.3 ÉNONCÉS DE POLITIQUE

Les énoncés suivants décrivent les concepts et les principes fondamentaux employés pour la réglementation des produits de thérapie cellulaire à l'étape expérimentale au Canada.

- 1.3.1 Le promoteur doit fournir les données scientifiques nécessaires à l'appui de tous les aspects d'une demande d'autorisation.
- 1.3.2 Les décisions réglementaires concernant les produits de thérapie cellulaire seront fondées sur la *Loi sur les aliments et drogues* et la réglementation connexe. Les concepts et les principes scientifiques et réglementaires énoncés dans les cadres réglementaires et les documents de politique existants pour les médicaments d'origine biologique servent de base à la réglementation des produits de thérapie cellulaire.
- 1.3.3 Les exigences fondamentales d'épreuves de dépistage et de tests pratiqués sur les donneurs en vertu du Règlement sur les CTO jettent de bonnes bases pour déterminer les épreuves de dépistage et les tests appropriés pour les produits de thérapie cellulaire, bien que le Règlement sur les CTO ne s'applique pas à ces produits. Tout assouplissement dans les pratiques d'épreuves de dépistage ou de tests sur les donneurs couramment acceptées devrait être étayé par des preuves et/ou des justifications.
- 1.3.4 Les décisions de classification et les voies réglementaires en ce qui a trait aux produits mixtes médicaments/matériels médicaux présentant une composante de produit de thérapie cellulaire peuvent se baser sur les principes décrits dans la Politique sur les *produits mixtes : médicaments et matériels médicaux* de Santé Canada.

1.4 CONTEXTE

Les produits de thérapie cellulaire englobent une vaste gamme de produits comprenant, sans toutefois s'y limiter, les cellules souches d'origine embryonnaire, fœtale, pluripotente induite ou adulte et les cellules à différents stades de la différenciation. Ces produits peuvent varier grandement sur le plan de leur fonction biologique, de leur tissu d'origine, de leur capacité d'autorenouvellement, de leur capacité de migration, de leur fonction paracrine, de leur potentiel de prise de greffe et de leur potentiel de prolifération, de différenciation et de formation de tumeurs. Leurs utilités thérapeutiques quant à la

restauration et au remplacement des tissus, à la modulation du système immunitaire et au traitement de maladies congénitales sont tout aussi variées. Par conséquent, chaque produit de thérapie cellulaire a un profil des avantages par rapport aux risques qui lui est propre. Une évaluation précise des risques et des avantages et la communication sont des étapes nécessaires à l'élaboration et ensuite à l'utilisation de produits de thérapie cellulaire.

Les analyses des risques et des avantages devraient être étayées de données scientifiques fiables provenant d'études cliniques et précliniques bien contrôlées et adéquatement planifiées. L'élaboration de telles études requiert des connaissances et une compréhension approfondies des risques potentiels et des bénéfices prévus du produit proprement dit.

Au moment d'évaluer les risques éventuels associés aux produits de thérapie cellulaire, il faut tenir compte des risques inhérents aux cellules comme des risques introduits durant la transformation et la fabrication. De nombreux risques liés aux produits de thérapie cellulaire peuvent être atténués au moyen du procédé de fabrication rigoureusement contrôlé. Il est possible de déterminer et d'éviter d'autres risques en se servant de renseignements tirés de recherches cliniques et précliniques bien conçues. Les risques résiduels peuvent être communiqués aux médecins et aux bénéficiaires potentiels pour leur permettre de prendre des décisions éclairées.

1.5 TERMINOLOGIE

Acronymes et abréviations

- BCA = Banque de cellules de travail
- BCM = Banque de cellules primaires
- BPC = Bonnes pratiques cliniques
- BPF = Bonnes pratiques de fabrication
- BPL = Bonnes pratiques de laboratoire
- CTD = Common Technical Document
- CTO = Cellules, tissus et organes
- DEC = Demande d'essai clinique
- DIN = Numéro d'identification numérique d'une drogue
- DPBTG = Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques
- EST = Encéphalopathies spongiformes transmissibles
- ICH = International Conference on Harmonisation
- MDEC = Modification de demande d'essai clinique
- PM = Produit médicamenteux
- Règlement sur les CTO = *Règlement sur la sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation*
- SM = Substance médicamenteuse
- USP = United States Pharmacopoeia

Définitions

- **Agents fortuits** : Des contaminants microbiologiques pouvant être introduits par inadvertance pendant le procédé de fabrication d'un médicament biologique.
- **Assurance de la qualité (AQ)** : Toutes les activités prévues et systématiques mises en œuvres dans le cadre du système de qualité et démontrées au besoin afin de donner suffisamment confiance qu'une entité respectera les exigences de qualité.
- **Bonnes pratiques de fabrication (BPF)** : Un système défini de déterminants et de contrôles de la qualité s'appliquant à la fabrication de médicaments (voir le titre 2 du *Règlement sur les aliments et drogues*). Le titre 1A, partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* définit les activités pour lesquelles la conformité aux BPF doit être démontrée avant la délivrance d'une licence d'établissement.
- **Bonnes pratiques de laboratoire (BPL)** : Le processus organisationnel et les conditions selon lesquels les études en laboratoire sont planifiées, réalisées, contrôlées, enregistrées, archivées et diffusées.
- **Cellules somatiques** : Cellules qui ont été différenciées (donc pas des cellules souches ni des gamètes).
- **Contrôle de la qualité (CQ)** : Techniques et activités opérationnelles utilisées pour respecter les exigences de qualité conformément à la spécification.
- **Encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST)** : Toutes les maladies neurodégénératives progressives causées par des prions qui produisent des changements spongiformes dans le cerveau des animaux et des humains.
- **Établissement** : Toute entreprise, service public ou organisme prenant part à quelque aspect que ce soit de la transformation, de la fabrication, de l'entreposage et/ou de la distribution d'un médicament.
- **Immunogénicité** : L'aptitude d'un produit à induire une réponse immunitaire, qui peut être influencée par divers facteurs, y compris des facteurs liés aux maladies sur le patient et des facteurs liés aux produits. Cette réponse est complexe et peut comprendre la formation d'anticorps, ainsi que d'autres événements tels que l'activation des lymphocytes T ou l'activation immunitaire innée de réponse qui pourraient contribuer à des réactions indésirables.
- **Impureté** : Tout composant d'un produit médicamenteux qui n'est pas la substance médicamenteuse ni un excipient du produit médicamenteux.
- **Manipulé de façon minimale** : Cellules et tissu non structural dont le traitement ne modifie pas les caractéristiques biologiques pertinentes du point de vue de leur utilité revendiquée (pour des exemples, voir section 2 de la *Ligne directrice à l'intention des établissements de cellules, tissus et organes - Sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation*).
- **Matériaux et réactifs auxiliaires** : Tout réactif utilisé dans la fabrication de médicaments qui n'est pas censé se retrouver dans le produit final.
- **Matière biologique de départ** : Matière provenant d'une source biologique destinée à être utilisée dans la fabrication d'une substance dont l'ingrédient actif est prélevé directement (p. ex., moelle osseuse, sang, tissu, etc.) ou indirectement (p. ex., substrats cellulaires, cellules hôtes ou vectrices de production, ovules, souches virales, etc.).

- **Matière première** : Toute substance destinée à servir à la fabrication de médicaments qui est acquise auprès de sources externes.
- **Matières de départ** : Matières qui sont destinées à être utilisées dans la fabrication d'une substance médicamenteuse et de l'ingrédient actif qui est dérivé, soit directement ou indirectement.
- **Médicaments biologiques** : Médicaments inscrits à l'annexe D de la *Loi sur les aliments et drogues*.
- **Produit médicamenteux (PM)** : La forme posologique finale d'un médicament qui est placé dans l'emballage primaire destiné à la commercialisation.
- **Spécification** : Une combinaison prédéfinie de méthodes d'essai et critères d'acceptation prévue pour le contrôle de la qualité de matières pour et à partir de la fabrication, y compris mais non limité aux matières premières, matières de départ, substances médicamenteuses, produit médicamenteux et matériaux d'emballage.
- **Substance médicamenteuse (SM)** : Un produit intermédiaire défini contenant l'ingrédient actif, qui est ensuite mélangé avec des excipients pour obtenir le produit médicamenteux.
- **Usage allogénique** : Transplantation de cellules ou de tissus d'une personne à une autre. Aussi connue sous le nom d'allogreffe.
- **Usage autologue** : Transplantation de cellules ou de tissus prélevés, traités et appliqués par la suite au même patient. Aussi connue sous le nom d'autogreffe.
- **Usage homologue** : En ce qui concerne une cellule, un tissu ou un organe, la cellule, le tissu ou l'organe remplit la même fonction de base après la transplantation.

2. DIRECTIVES SUR LA MISE EN ŒUVRE

2.1 RÉGLEMENTATION APPLICABLE

La *Loi sur les aliments et drogues* confère à Santé Canada le pouvoir législatif de réglementer la vente de médicaments destinés aux essais cliniques menés sur des sujets humains au Canada. Les produits de thérapie cellulaire sont des « médicaments » au sens de cette loi; la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG) de Santé Canada réglemente les produits de thérapie cellulaire en vertu de la partie C, titres 1, 1A, 2, 4, 5 et 8 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

La *partie C, titre 5* de ce règlement est d'intérêt particulier pour la présente ligne directrice, qui se rapporte directement aux médicaments destinés aux essais cliniques sur des sujets humains. Le titre 5 stipule les exigences à rencontrer et les renseignements qui doivent être présentés à Santé Canada dans une DEC à l'appui d'une demande d'autorisation de l'essai au Canada. Le titre 5 stipule aussi les renseignements qui doivent être présentés dans une modification de demande d'essai clinique (MDEC) dans l'éventualité d'un changement respectant les critères énoncés aux alinéas (a) à (f) de l'article C.05.008(2).

Conformément à l'article C.05.006 du *Règlement sur les aliments et drogues*, les promoteurs des essais cliniques peuvent commencer l'essai clinique ou y amorcer une

modification sur réception d'une lettre de non-objection de Santé Canada ou 30 jours après la date de réception de la demande par Santé Canada.

2.2 ORIENTATION GÉNÉRALE

Les décisions réglementaires concernant les DEC sont rendues par Santé Canada selon une approche cas par cas à la suite d'une évaluation des renseignements scientifiques fournis par les promoteurs des présentations. Santé Canada peut également prendre en considération les renseignements et les données scientifiques accessibles au public, les principes de politique énoncés dans les lignes directrices de Santé Canada et/ou les politiques internationales sur les thérapies cellulaires, comme il le juge approprié. À l'appui des décisions réglementaires, Santé Canada peut obliger un promoteur de DEC à présenter, dans les deux jours suivant la réception de la demande, des renseignements supplémentaires sur le médicament ou l'essai clinique nécessaires à la détermination de son innocuité.

2.2.1 Considérations sur les thérapies cellulaires à différents stades d'élaboration

Santé Canada reconnaît que le cycle de vie des produits de thérapie cellulaire commence au moment de la recherche de base, où l'on peut en savoir relativement peu sur leurs avantages et leurs risques, et progresse au fil des essais cliniques de phase précoce, et ensuite au fil des essais cliniques avancés, où l'on en sait de plus en plus sur leurs avantages et leurs risques, jusqu'à ce que l'on en sache assez pour appuyer l'autorisation de mise en marché. Le *Règlement sur les aliments et drogues* donne assez de latitude réglementaire pour permettre l'avancement des recherches. Tout au long des stades d'élaboration des produits de thérapie cellulaire, la quantité de renseignements sur la caractérisation et la fabrication des produits ainsi que les études précliniques et cliniques requises pour justifier l'autorisation d'un essai clinique sera directement liée à l'évaluation au cas par cas des risques qui tient compte du stade d'élaboration du produit.

Bien que l'approche typique de conception de médicaments soit graduelle de nature, l'approche clinique traditionnelle de progression à travers les recherches de phase I, II et III peut ne pas s'appliquer à certains produits de thérapie cellulaire. Ainsi, les étapes de recherche clinique pour un produit de thérapie cellulaire seront regroupées dans les essais cliniques de phase « précoce » et « avancée » aux fins de la présente ligne directrice. Les essais préliminaires incluront d'abord de premiers essais sur les humains et des études de détermination des doses et de la tolérance à celles-ci dont les principaux critères sont axés sur l'innocuité du produit. Des essais préliminaires peuvent aussi être effectués dans le but de fournir une validation de principe. De tels essais devraient être conçus de façon à appuyer suffisamment le lancement des essais de phase avancée et des études essentielles qui se penchent sur l'efficacité du produit chez des populations de patients plus importantes.

Santé Canada encourage les promoteurs à participer aux réunions préalables à la présentation de médicaments, en personne ou par téléconférence, avant de préparer et de soumettre une DEC. Ces réunions donnent l'occasion de discuter des détails de la demande et d'obtenir des orientations sur les secteurs de préoccupation potentiels et

l'information requise pour favoriser l'approbation des demandes d'essais cliniques. Les demandes de renseignements par courriel du promoteur à Santé Canada peuvent également être faites pour appuyer les présentations de DEC pour des produits de thérapie cellulaire.

2.2.2 Références additionnelles

Les promoteurs des essais cliniques devraient consulter la ligne directrice de Santé Canada *À l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques* qui énonce les exigences réglementaires générales sur les essais cliniques et indique avec qui communiquer pour participer aux réunions préalables à la présentation.

En complément à l'information fournie dans cette ligne directrice, les promoteurs des DEC sur la thérapie cellulaire devraient suivre les principes, les définitions et les normes consignées dans les lignes directrices de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH). En tant que membre du Comité directeur de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH), Santé Canada s'engage à adopter et à mettre en œuvre ses lignes directrices. Une liste des lignes directrices de l'ICH pertinentes sur l'innocuité, l'efficacité et la qualité figure à l'annexe C.

2.3 GUIDE SUR LA FABRICATION ET L'ASSURANCE DE LA QUALITÉ

L'alinéa C.05.010(f) du *Règlement sur les aliments et drogues* requiert que les médicaments destinés aux essais cliniques soient fabriqués, manipulés et entreposés conformément aux Bonnes pratiques de fabrication (BPF) applicables mentionnées au titre 2 (à l'exception des articles C.02.019, C.02.025 et C.02.026). Les promoteurs doivent consulter le GUI-0036 pour des conseils généraux sur les médicaments utilisés dans les essais cliniques. Les thérapies cellulaires doivent satisfaire à des contrôles de fabrication de plus en plus rigoureux à mesure qu'elles passent des essais cliniques de phase précoce aux essais cliniques de phase avancée.

L'élaboration d'un produit de thérapie cellulaire peut se traduire par des procédés de fabrication novateurs, uniques et complexes susceptibles d'être associés à des préoccupations relatives à l'innocuité à long terme. La présente section abordera certaines difficultés liées à la fabrication de produits de thérapie cellulaire et fournira des recommandations à l'égard du type de renseignements sur les caractéristiques chimiques et la fabrication qui devrait être présenté dans une DEC à Santé Canada.

Un produit de thérapie cellulaire, comme toute autre drogue prévue pour usage clinique, devrait être conçu selon un solide procédé de fabrication adéquatement caractérisé et régi par des mesures d'assurance et de contrôle de la qualité suffisantes pour assurer la fabrication d'un produit cohérent et reproductible. Il est recommandé d'entamer des discussions sur le procédé de fabrication avec Santé Canada avant le dépôt d'une DEC (par ex., dans le cadre d'une réunion préalable à la présentation de médicament). Dans le but de permettre la discussion et la fourniture de conseils, les promoteurs devraient présenter un résumé concis du procédé de fabrication mettant l'accent sur les enjeux de fabrication critiques abordés dans la présente ligne directrice.

Dans le cadre de la présentation d'une DEC à Santé Canada, toute l'information quant à la qualité devrait être fournie selon le format et le modèle du Common Technical Document (CTD), comme le suggère l'ICH. Des références précises aux modules de la DEC figurent ci-dessous et peuvent être utilisées conjointement avec les lignes directrices de l'ICH adoptées par Santé Canada.

Il est possible de ne pas avoir à remplir tous les éléments du document de DEC au cours des premières étapes de l'élaboration clinique. À la place, les renseignements obtenus durant les études de phase précoce peuvent être intégrés au document en vue des phases plus avancées de l'élaboration du produit, de sorte que tous les éléments soient en place avant l'administration du produit à des populations de patients plus importantes.

Les changements à la fabrication de produits de thérapie cellulaire faisant l'objet de recherche au Canada doivent être signalés à Santé Canada de l'une des deux manières, selon que le changement nuit à l'innocuité de la thérapie cellulaire utilisée à l'étude : (1) un promoteur d'une DEC doit présenter à Santé Canada une MDEC aux fins d'examen pour mettre en œuvre un changement à la fabrication qui pourrait nuire à l'innocuité de la thérapie cellulaire. Par exemple, un changement aux exigences d'épreuves de dépistage et de tests pratiqués sur les donneurs nécessiterait une modification de la DEC. (2) Un promoteur de DEC doit aviser Santé Canada par écrit des changements à la fabrication qui ne nuisent pas à l'innocuité. Par exemple, des spécifications plus serrées quant au contrôle de la qualité conçues à partir de l'expérience de la fabrication du produit ne nécessiteraient pas de MDEC et peuvent être mises en œuvre après avoir fourni un avis écrit à Santé Canada.

2.3.1 Contrôle des matériaux, des réactifs et des excipients

Recommandation – Inclure l'information dans le

- *Module 3.2.S.2.3. du CTD : Contrôle des matières*

Les matériaux, réactifs et excipients doivent être testés et évalués par rapport aux spécifications pré-déterminées ou autrement écrites. Les essais et l'évaluation des matériaux avant utilisation ont les objectifs suivants:

- confirmer l'identité des matériaux;
- fournir l'assurance que les matériaux possèdent les caractéristiques qui garantiront la quantité ou le rendement désiré pour un procédé de fabrication donné;
- fournir l'assurance que la qualité du médicament sous forme posologique ne sera pas altérée par la variabilité des matériaux; et
- vérifier leur sécurité pour l'utilisation prévue.

La présente section porte sur toutes les matériaux de fabrication (y compris les matières premières, les matières de départ et les matériaux auxiliaires), les réactifs et les excipients. Des considérations supplémentaires telles que les exigences de dépistage et d'examen pour les matériaux, les réactifs et les excipients d'origine animale et humaine sont discutées dans la section 2.3.2 de cette ligne directrice.

Tous les matériaux, les réactifs et les excipients de fabrication doivent être contrôlés de façon adéquate par les promoteurs de DEC afin d'atténuer les risques liés aux traitements des cellules. En plus d'être importante pour la sécurité des sujets des essais cliniques, une fabrication bien contrôlée de produits cellulaires dans l'ensemble de la fabrication du produit peut mieux soutenir les demandes ultérieures d'essai clinique et les demandes éventuelles d'autorisation de mise en marché. Idéalement, les matériaux, les réactifs et les excipients de fabrication seront contrôlés de façon constante à toutes les étapes de la fabrication, ou devront satisfaire à des contrôles de plus en plus rigoureux à toutes les étapes de fabrication. Tout changement apporté aux contrôles des matériaux, des réactifs ou des excipients qui représentent un élargissement des critères nécessiteront une justification solide et des renseignements supplémentaires et des preuves afin d'appuyer les changements.

Aux premiers stades de l'élaboration clinique du produit, la qualification des matériaux de fabrication, des réactifs et des excipients devraient se concentrer sur l'innocuité. À mesure que l'élaboration progresse et que les procédés de fabrication deviennent mieux définis, les programmes de qualification devraient appuyer l'élaboration d'un produit cohérent et efficace.

2.3.1.1 Types de preuves pour démontrer le contrôle des matières dans une DEC pour des produits de thérapie cellulaire

Lorsque des médicaments sont utilisés comme matériaux, réactifs ou excipients pour fabriquer un produit de thérapie cellulaire, un numéro d'identification de médicament (DIN) valide fournit à Santé Canada un indice suffisant d'innocuité et de qualité pour être utilisé par un promoteur d'essai clinique. Ou bien, si la vente du médicament n'est pas autorisée au Canada, le promoteur de la DEC doit soumettre assez de renseignements pour permettre à Santé Canada d'évaluer leur qualité et le risque associé à leur utilisation proposée dans le cadre de l'essai.

Pour les matériaux, les réactifs ou les excipients servant à la fabrication, qui se conforment aux normes des Bonnes pratiques de fabrication (BPF) ou des pharmacopées, qui proviennent de l'extérieur et qui ne sont pas des médicaments approuvés au Canada, les DEC peuvent être soutenues par la preuve de contrôle adéquate de la qualité sous la forme d'un certificat d'analyse mis à jour. Tandis que le promoteur de DEC devra (a) examiner le certificat d'analyse de chaque lot avant son utilisation afin de fabriquer les thérapies cellulaires, et (b) mettre en place un système afin d'effectuer périodiquement des analyses de vérification, Santé Canada n'examine pas de certificat d'analyse pour chaque lot utilisé et une analyse représentative du lot peut être considérée comme étant acceptable lorsqu'une justification soutenant l'échantillonnage est fournie.

Dans le cas des matériaux, des réactifs et des excipients servant à la fabrication qui ne sont pas des médicaments autorisés, qui ne se conforment pas aux normes des BPF et des pharmacopées, ou lorsqu'aucune preuve n'existe de conformité aux normes des BPF et des pharmacopées, les fabricants doivent fournir à Santé Canada la preuve que des

contrôles appropriés sont en place et fonctionnent afin d'évaluer et d'atténuer le niveau de risque associé à leur utilisation.

Lorsque les médicaments servent d'excipients, des preuves convenables devraient être accumulées afin de démontrer que tout effet clinique n'est pas entièrement dû à l'excipient en soi.

Dans les cas où le promoteur de DEC a un accès limité à l'information sur les matériaux, les réactifs et les excipients (p. ex., pour des raisons de propriété intellectuelle), et que la preuve nécessaire de conformité à la norme des BPF ne peut être rendue disponible dans la DEC du promoteur, Santé Canada peut fournir l'accès à cette information sous la forme d'une fiche maîtresse de médicament.

2.3.2 Considérations supplémentaires pour le contrôle des matières d'origine humaine et animale

Recommandation – Inclure l'information dans le

- *Module 3.2.S.2.3 du CTD : Contrôle des matières (avec des renvois appropriés au Module 3.2.S.2.2 du CTD : Description du procédé de fabrication et contrôles du procédé)*

Dans bien des cas, la matière de départ pour les produits de thérapie cellulaire sera des cellules, des tissus ou des organes primaires (fraîchement isolés) d'origine humaine, mais peut aussi inclure des lignées de cellules précédemment établies. Bien qu'il y ait des risques inhérents à la sécurité associés à l'utilisation de telles matières, ces risques peuvent être convenablement atténués au moyen de contrôles, d'épreuves de dépistage et d'examen méticuleux. Les risques de maladies infectieuses et d'EST sont abordés plus particulièrement ci-dessous.

En outre, puisque les produits de thérapie cellulaire fabriqués en utilisant des réactifs ou excipients d'origine humaine ou animale peuvent être considérés comme un risque plus élevé, une justification suffisante doit être prévue pour leur utilisation.

2.3.2.1 Procédures de dépistage et d'examen relatives aux maladies infectieuses

Bien que les étapes de fabrication puissent être utilisées pour inactiver sélectivement et réduire les agents pathogènes d'un matériel humain donné, la stérilisation d'un produit contenant des cellules vivantes n'est pas possible. Ainsi, le risque de transmission de maladies infectieuses par des produits de thérapie cellulaire doit être évalué avec soin et ce risque doit être atténué au moyen de contrôles appropriés en utilisant une combinaison acceptable **d'épreuves de dépistage et d'examen pratiqués sur le donneur.**

- La sélection des donneurs comporte le remplissage d'un questionnaire médical et des antécédents sociaux ainsi qu'un examen physique. Les tests réalisés chez les donneurs font appel à des instruments médicaux approuvés afin de détecter les maladies infectieuses pertinentes et leurs agents. Il est important d'informer les

donneurs des risques de maladies infectieuses associés à l'utilisation thérapeutique des produits obtenus à partir de leurs dons afin qu'ils soient conscients de l'importance de répondre avec précision au questionnaire.

- Les tests réalisés chez les donneurs font appel à des instruments médicaux approuvés afin de détecter les maladies infectieuses pertinentes et leurs agents.

Même si le Règlement sur les CTO ne s'applique pas directement aux promoteurs de produits de thérapie cellulaire, ce Règlement (ainsi que les normes et lignes directrices connexes) fournit un bon point de référence pour le dépistage et l'examen de maladies infectieuses attendus de Santé Canada afin de satisfaire les obligations générales de la *Loi sur les aliments et drogues*; par conséquent, les promoteurs de produits de thérapie cellulaire devraient déterminer les écarts par rapport à ces exigences d'épreuves de dépistage et de tests et les justifier dans une DEC.

Les fabricants demeurent responsables de bien évaluer les risques de transmission de maladies infectieuses par leurs produits de thérapie cellulaire. On peut faire appel au service d'un tiers pour procéder au dépistage, à l'analyse et au prélèvement auprès de donneurs de cellules ou de tissus humains. Les laboratoires d'essai tiers et les banques de cellules ou de tissus devraient être autorisés dans leurs différentes compétences, lorsque cela est nécessaire ou possible.

Dans le cas où un établissement tiers (comme une banque de sang ombilical ou un distributeur établi de cellules souches) fournit des matériaux de fabrication de thérapies cellulaires qui ont été entreposés avant la conception du produit de thérapie cellulaire, le promoteur de DEC de thérapie cellulaire devrait démontrer comment l'épreuve de dépistage, l'analyse et la tenue de dossiers de tiers abordent adéquatement le risque de transmission de maladies infectieuses par les donneurs. Il est possible que des pratiques inadéquates d'épreuves de dépistage, d'analyses et de tenue de dossiers exigent la reprise de l'épreuve de dépistage ou de l'analyse. Cela dépendra en partie d'une évaluation des risques et des avantages qui examinent spécifiquement les risques résiduels et dans quelle mesure ces méthodes réduiraient efficacement les risques résiduels.

Quel que soit le statut réglementaire des établissements tiers, le promoteur de DEC de thérapie cellulaire devrait avoir en place des liens raisonnables, des accords, une tenue de dossiers, un échange de renseignements et une gestion du changement. Un fabricant de produits de thérapie cellulaire responsable planifiera également la réalisation de vérifications périodiquement afin de confirmer que des épreuves de dépistage et des tests adéquats sont faits en son nom. Au cas où un établissement est homologué auprès de Santé Canada, la vérification peut servir de preuves à l'appui que le matériau du donneur a fait l'objet d'une épreuve de dépistage et d'une analyse adéquates.

2.3.2.2 *Risque d'EST*

En l'absence d'un test de dépistage approprié de la contamination par des prions, les fabricants de produits de thérapie cellulaire doivent prévoir le potentiel de risques d'EST.

Les programmes de contrôle de la qualité devraient être en mesure de gérer adéquatement ces risques et tenir compte des changements pouvant survenir dans le profil de risque d'EST du produit. Le niveau de risque associé à l'utilisation de matières d'origine animale dans la conception de thérapie cellulaire dépend de plusieurs questions. Celles-ci comprennent, sans toutefois s'y limiter, le pays d'origine de la matière, les mesures de réduction du risque d'EST employées par le pays, l'infectiosité EST des tissus et si la matière constitue un réactif auxiliaire ou un excipient.

Des recommandations de Santé Canada particulières à la gestion des risques d'encéphalopathie spongiformes bovines (ESB) et d'EST sont énoncées à la ligne directrice *Exigences réglementaires visant à réduire au minimum le risque de propagation des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) par l'entremise des matières d'origine animale employées dans la fabrication des médicaments visés à l'annexe D (produits biologiques)*, disponible sur demande en envoyant un courriel à l'adresse btgd.opic@hc-sc.gc.ca.

2.3.3 Caractérisation du procédé

Recommandation – Inclure l'information dans le

- *Module 3.2.S.2.2. du CTD : Description du procédé de fabrication et contrôles du procédé*
- *Module 3.2.S.2.3. du CTD : Contrôle des matières*
- *Module 3.2.S.2.4. du CTD : Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires*
- *Module 3.2.S.2.5. du CTD : Validation et évaluation du procédé*
- *Module 3.2.S.2.6. du CTD : Mise au point du procédé de fabrication*

2.3.3.1 Étapes critiques et intermédiaires

Les fabricants sont priés de considérer les caractéristiques de qualité, les paramètres de qualité et les contrôles du procédé qui sont critiques à l'élaboration d'un produit de thérapie cellulaire sûr et efficace. Il est important de déterminer chacune de ces étapes ainsi que tout critère à respecter pour la réussite du procédé de fabrication. Il est recommandé de mettre en place des spécifications afin de mesurer les paramètres importants à chacune des étapes critiques déterminées. Il pourrait s'agir de spécifications qui surveillent l'équipement utilisé durant l'étape ou qui mesurent la qualité des intermédiaires obtenus. Alors que le contenu de ICH Q11 ne s'applique pas aux présentations pendant les phases de recherche clinique de d'élaboration d'un médicament, les principes peuvent y être important pour les promoteurs de produits de thérapie cellulaire à considérer à l'étape expérimentale.

2.3.3.2 Validation du procédé

Au cours des premières étapes cliniques, seulement un procédé de validation minimal est requis pour les produits de thérapie cellulaire, axé principalement sur les aspects essentiels à l'innocuité. Cela passerait entre autres par des études de validation et/ou d'évaluation pour le traitement aseptique et la stérilisation de l'équipement et des preuves

que des essais validés sont utilisés pour mesurer les paramètres de sécurité, comme la stérilité, les endotoxines et les mycoplasmes.

Des mesures de validation du procédé supplémentaires devraient être intégrées à mesure que le produit de thérapie cellulaire progresse vers les essais cliniques avancés. Tout changement au procédé apporté au cours des stades d'élaboration du produit devrait être décrit et justifié. L'importance d'un changement au procédé devrait être déterminée en évaluant son potentiel d'incidence sur la qualité du produit. Les études de comparabilité sont la méthode de prédilection pour la réalisation de telles évaluations. À l'étape des études expérimentales de phase avancée, les données de validation accumulées devraient être suffisantes pour démontrer la solidité et la cohérence du procédé de fabrication.

Pour de nombreux produits de thérapie cellulaire, chaque nouveau lot de produits sera obtenu à partir d'un donneur de tissus différent. En conséquence, un degré important de variation d'un lot à l'autre peut caractériser les produits de thérapie cellulaire comparativement aux produits biologiques et pharmaceutiques traditionnels. Une telle variation du procédé peut rendre la validation difficile par inhérence, quoique particulièrement importante. Ce sera surtout le cas pour les produits dérivés allogéniques ou autologues dont les lots se composent d'une seule dose obtenue auprès d'un donneur unique pour un patient précis. Un processus bien contrôlé et validé est à même de réduire la variation d'un lot à l'autre par la réduction de la variabilité potentielle associée au procédé de fabrication comme tel.

La temporalité ou la disponibilité d'échantillons limitée de certains produits de thérapie cellulaire peut empêcher la réalisation de tests complets et approfondis avant l'administration. Dans ces cas, un procédé de fabrication bien caractérisé et validé réduira les risques d'administrer un produit qui ne répond pas aux spécifications d'innocuité et de teneur appropriées.

2.3.3.3 Systèmes de banques de cellules

Parfois, la fabrication de produits de thérapie cellulaire nécessitera la création d'intermédiaires de banques de cellules primaires (BCP) et de travail (BCT). Il faudrait élaborer des spécifications pour permettre la mesure de la qualité pour toutes les banques de cellules. Ces spécifications devraient être suffisantes pour assurer l'adéquation des cellules en banque destinées à être utilisées à des étapes ultérieures de la fabrication. Pour les produits biologiques traditionnels, les spécifications doivent être mesurées pour chaque lot de la BCP et de la BCT. Santé Canada reconnaît qu'il peut être impossible de tester chaque lot de BCT pour tous les produits de thérapie cellulaire. Dans ces cas, conjointement avec une justification appropriée, des approches statistiques peuvent être utilisées pour analyser la variabilité entre des lots aléatoires de chaque banque.

La mesure de la stabilité des BCP et des BCT sur la période d'entreposage proposée est aussi cruciale. Des détails additionnels sur la mesure de la stabilité des produits figurent dans les sections à venir du présent document.

2.3.4 Caractérisation du produit

Recommandation – Inclure l'information dans le

- *Module 3.2.S.3. du CTD : Caractérisation (substance médicamenteuse)*
- *Module 3.2.S.3.2. du CTD : Impuretés (substance médicamenteuse)*
- *Module 3.2.S.4. du CTD : Contrôle de la substance médicamenteuse*
- *Module 3.2.S.4.1. du CTD : Spécification (substance médicamenteuse)*
- *Module 3.2.S.4.4. du CTD : Analyses des lots*
- *Module 3.2.S.4.5. du CTD : Justification de la spécification (substance médicamenteuse)*
- *Module 3.2.P.4.1. du CTD : Spécification (produit médicamenteux)*
- *Module 3.2.P.5.6. du CTD : Justifications des spécifications (produit médicamenteux)*

2.3.4.1 Identification de la substance médicamenteuse / du produit médicamenteux

Bien qu'il existe des différences sur les préoccupations de fabrication entre les produits de thérapie cellulaire et les autres produits biologiques, Santé Canada conserve les définitions communes de la substance médicamenteuse (SM) et du produit médicamenteux (PM) pour l'ensemble des produits de santé réglementés au Canada.

La SM contient l'ingrédient actif destiné à produire une activité pharmacologique. Généralement, Santé Canada considère la production manufacturière juste avant la formulation définitive sous forme de SM. Le produit formulé final dans la présentation destinée à l'administration aux patients est considéré comme le PM. Ces désignations sont établies afin de fixer des intervalles appropriés pour la surveillance du procédé de fabrication du produit et l'évaluation de la qualité du produit, avant son lancement et son administration aux patients.

Santé Canada reconnaît que, pour certains produits de thérapie cellulaire, la fabrication de la SM et du PM s'effectue selon un processus continu. Dans ces cas, l'identification d'une SM et d'un PM distincts ou séparés requise dans le modèle de présentation de drogue en format CTD peut être inconcevable ou inappropriée. Le promoteur de DEC devrait déterminer une SM à une période donnée comme se rapprochant de la formulation du produit médicamenteux qui permet la réalisation d'essais appropriés et la caractérisation. Le choix de la SM devrait pouvoir être justifiable (c.-à-d. il permet une caractérisation importante de la préparation du PM).

La section sur les SM du Module du CTD contiendra des renseignements sur la fabrication qui survient jusqu'à ce point dans l'ensemble du processus de fabrication, et il n'est pas nécessaire que cette information soit présentée de nouveau à la section sur le PM. La section sur le PM du Module du CTD contiendra des renseignements sur la fabrication qui survient afin de préparer le PM à partir de la SM.

2.3.4.2 Spécifications

Les spécifications relatives à la SM et au PM sont un outil important en ce qui a trait à la détermination et à la surveillance de la qualité du procédé de fabrication, ainsi qu'à l'établissement des paramètres clés pour un produit de thérapie cellulaire. Les spécifications devraient assurer la surveillance des aspects clés de la qualité du produit, en tenant compte de l'innocuité et de la teneur. La viabilité des cellules, l'identité des cellules, le rendement, le nombre et la concentration des cellules, la composition des cellules, la pureté, la teneur et la contamination par des agents fortuits, des bactéries, des endotoxines et des mycoplasmes en sont quelques exemples. Santé Canada reconnaît que dans les situations où la fabrication de la SM et du PM est un processus continu, il peut ne pas être faisable de mettre à l'essai tous les paramètres liés à la SM. Qui plus est, dans les cas où le PM a une durée de conservation relativement courte et doit être mis en marché avant l'obtention de tous les résultats des tests (p. ex., celui sur la stérilité), les spécifications relatives à l'autorisation de mise en circulation du lot peuvent ne pas comporter de tests pour tous les paramètres pertinents. Dans ces cas, les tests manquants devraient aussi être effectués comme contrôles en cours de procédé et aussi près du PM que possible.

Santé Canada comprend que l'élaboration de spécifications fondées sur les données précliniques peut être difficile au cours des premières étapes de la conception du médicament. Par conséquent, Santé Canada met l'accent sur les spécifications essentielles à l'innocuité du produit durant les phases cliniques précoces du cycle de vie du produit. On s'attend à ce que les spécifications du produit soient établies, justifiées et resserrées tout au long des phases précliniques et cliniques de l'élaboration d'un produit de thérapie cellulaire, en intégrant les connaissances obtenues à partir des données accumulées sur l'innocuité et l'efficacité. Au moment des recherches cliniques de phase avancée, les spécifications du produit final devraient être en place afin de permettre une évaluation adéquate et précise de la qualité liée au résultat clinique d'un produit de thérapie cellulaire. Il est recommandé d'inclure à ces spécifications une mesure de la teneur du produit.

2.3.4.3 Analyse des lots

Les essais sur le produit fini complètent les contrôles employés au cours du procédé de fabrication. Il incombe à chaque fabricant de mettre en pratique les méthodes d'essai et d'établir les spécifications appropriées qui aideront à assurer la sûreté systématique du produit de thérapie cellulaire pour administration.

Les résultats d'analyse de plusieurs lots de produits doivent être évalués comme mesure de la variabilité du procédé. Lorsque possible, l'analyse de lot devrait porter sur la SM et le PM afin d'évaluer à fond l'uniformité du produit. Ces données devraient s'accumuler au cours de l'élaboration clinique du produit, de sorte qu'il y aura amplement de données à l'appui de la cohérence du procédé lorsque les phases d'élaboration clinique du produit s'achèveront. Les essais dans le cadre de l'analyse des lots devraient évaluer toutes les

spécifications relatives à la SM et au PM et la présence ou l'absence d'impuretés potentielles dans la mesure du possible.

L'uniformité d'un lot à l'autre, assortie de résultats se situant dans les critères d'acceptation établis, devrait être démontrée avec trois lots du PM fabriqués consécutivement. Dans les cas où un lot de la matière de départ peut servir à produire différents lots de PM, des données devraient être fournies pour les trois lots du PM fabriqués à partir de trois matières de départ consécutives ou selon toute autre approche de validation du procédé acceptable. D'autres approches peuvent être considérées comme appropriées si elles sont étayées par des justifications et / ou des preuves solides. En définitive, l'approche de validation choisie devrait tenir compte de la variabilité potentielle de la matière de départ et de la SM.

La présentation des données d'analyse des lots est aussi recommandée pour les produits autologues et allogéniques dirigés dans la mesure du possible. Dans les situations où la quantité de produit obtenue ne permet pas la réalisation d'une analyse du lot et lorsqu'il est impossible de fabriquer ces produits avant l'essai clinique, la fabrication et l'analyse des lots d'essai provenant de donneurs en santé peuvent constituer une solution de rechange convenable. Au moment d'étudier les lots d'essai, les promoteurs devraient être au courant de toute différence potentielle entre les personnes en santé et les patients qui vont s'inscrire dans l'étude et de la façon dont ces différences peuvent influencer sur le procédé de fabrication.

2.3.4.4 Caractérisation des impuretés

La complexité des produits biologiques influence grandement l'évaluation au cas par cas des impuretés liées au procédé et au produit et celles qui peuvent être considérées acceptables à chaque stade de l'élaboration du produit.

Les produits de thérapie cellulaire peuvent contenir plusieurs types d'impuretés, dont les suivantes :

- cellules non viables;
- cellules dont le type ne contribue pas au mécanisme d'action de la thérapie cellulaire;
- cellules ayant un potentiel de croissance non désirée;
- impuretés provenant des substrats cellulaires (p. ex., les protéines de cellules hôtes et l'ADN);
- agents fortuits;
- matières particulaires;
- agents ajoutés pendant le traitement / fabrication (DMSO, etc.).

De telles impuretés peuvent être associées à des préoccupations de l'innocuité, telles que la toxicité, tumorigénicité, l'immunogénicité et l'activité résiduelle.

Dans tous les cas, les procédures analytiques choisies devraient être adéquates pour détecter, déterminer et quantifier avec exactitude les niveaux importants d'impuretés [voir ICH Q2(R1)].

2.3.4.5 Agents fortuits

Les procédés de fabrication des produits de thérapie cellulaire sont particulièrement vulnérables à l'introduction d'agents fortuits, puisque bien des approches à l'inactivation ou à l'élimination ne sont pas appropriées pour les produits contenant des cellules vivantes. Une stratégie visant à déterminer le risque associé aux agents fortuits, et à les aborder, doit être clairement proposée dans une DEC. Cette stratégie devrait prendre en compte le caractère approprié des agents fortuits par l'analyse des matières premières, l'analyse des matières semi-finies et l'analyse du produit final.

La manipulation des tissus et des cellules à des températures biologiques et l'utilisation de matières d'origine animale sont des exemples d'étapes de fabrication susceptibles de nécessiter des mesures de contrôle précises en vue de réduire le risque de contamination par des agents fortuits. Chaque étape de la fabrication devrait être bien caractérisée, et les stades associés à un risque élevé d'introduction d'agents fortuits devraient être déterminés. Il faudrait utiliser un système intégré d'assurance de la stérilité afin d'éviter l'introduction d'agents fortuits au cours d'une étape de fabrication donnée. Cela devrait comprendre l'utilisation de la fabrication en système fermé ou un système de fabrication avancé. Les tests de stérilité devraient être effectués de manière intermittente sur les intermédiaires résultant des étapes à haut risque afin de surveiller l'introduction potentielle d'agents fortuits.

Les matières brutes d'origine humaine ou animale sont aussi une source de contamination potentielle par des agents fortuits. Des renseignements étayant l'absence d'agents fortuits dans les matières d'origine humaine ou animale devraient être fournis. Ces renseignements devraient comprendre les tests de stérilité et d'endotoxines fongique et bactérienne de même que les données sur l'innocuité virale pour les virus communs associés à l'espèce d'origine. Lorsque les tests ne sont pas effectués sur les matières premières et qu'un échantillon de matière première n'est pas conservé pour un lot donné, il sera difficile de déterminer si les agents fortuits ont été introduits par l'intermédiaire de la matière première ou par le processus de thérapie cellulaire lui-même; par exemple, lorsque les analyses de mycoplasmes du produit final donnent un résultat positif pour la thérapie cellulaire, le promoteur de DEC peut avoir de la difficulté à déterminer l'étape à risque et à appuyer les stratégies de gestion du risque proposées.

Il est important qu'au moins un échantillon de chaque lot du PM fasse l'objet d'analyses visant à détecter la présence d'agents fortuits dans la mesure du possible. Pour les produits allogéniques dirigés ou autologues, une analyse complète de chaque lot du PM n'est souvent pas faisable. Dans ces cas, les contrôles du procédé sont essentiels à la gestion et à l'atténuation du risque d'introduction d'agents fortuits.

L'atténuation des risques pour les patients liés aux agents fortuits devrait être soulignée et abordée explicitement dans un plan de gestion des risques. Le plan devrait comprendre une description des activités qui seront réalisées lorsque des agents fortuits seront détectés au moyen des résultats d'analyses disponibles uniquement une fois que les thérapies cellulaires ont été administrées.

2.3.4.6 Essais de stabilité

Recommandation – Inclure l'information dans le

- *module 3.2.S.7. du CTD : Stabilité*

Le *Règlement sur les aliments et drogues* exige que chaque fabricant établisse la période de la SM ou le PM demeurera conforme aux spécifications de mise en circulation du produit fini. Cette période de conformité est généralement déterminée par la mise en œuvre d'un programme d'étude de la stabilité.

Même pour des essais cliniques précoces, les fabricants sont tenus de fournir des renseignements sur le maintien des paramètres de sécurité critiques, et lorsque possible, la teneur (nombre et identité, viabilité, etc.) des produits de thérapie cellulaire immédiatement après la fabrication, l'entreposage et/ou le transport et immédiatement avant l'administration. La durée de conservation du produit après la fabrication peut être déterminée au moyen d'études de stabilité qui mettent à l'essai une variété de périodes et de conditions d'entreposage et englobent tous les extrêmes anticipés dans la mesure du possible.

Les études de stabilité devraient être réévaluées tout au long du cycle de vie du produit de façon à couvrir tout changement dans les procédés de fabrication ou d'entreposage et de transport. Les études de stabilité devraient être réévaluées en fonction des changements aux spécifications de mise en circulation du produit; toutefois, Santé Canada reconnaît que certains essais sont parfois difficiles en raison des contraintes imposées sur la taille des lots de produits. La faisabilité d'essais complets sur les spécifications durant les études de stabilité sera examinée au cas par cas, et les promoteurs devraient fournir une justification satisfaisante à l'appui de toute proposition d'essais limités.

2.4 ORIENTATION PRÉCLINIQUE ET CLINIQUE

2.4.1 Critères généraux pour l'estimation du risque en contexte clinique

La partie C, *titre 5 – Demandes d'essais cliniques* du *Règlement sur les aliments et drogues* définit les Bonnes pratiques cliniques (BPC) comme des pratiques cliniques généralement reconnues visant à assurer la protection des droits, de la sûreté et du bien-être des sujets d'essai clinique et d'autres personnes. Plus précisément, les obligations des promoteurs en vertu des BPC sont énoncées à l'article C.05.010 et sont développées à l'ICH E6(R2).

Une DEC peut être refusée si elle va à l'encontre des BPC, et particulièrement si (A) le profil des avantages par rapport aux risques de la thérapie cellulaire n'est pas acceptable, (B) si l'essai clinique va à l'encontre du meilleur intérêt du sujet ou (C) si les objectifs de l'essai clinique sont inatteignables. Pour les produits de thérapie cellulaire, les critères généraux suivants (non exhaustifs) peuvent servir à estimer le niveau de risque global pouvant être associé à leur usage :

- tissu d'origine provenant du donneur (autologue ou allogénique; embryonnaire, fœtal, adulte, sanguin, hépatique, neuronal);
- aptitude à proliférer ou à se différencier;
- aptitude à déclencher une réponse immunitaire inattendue (rejet et persistance immunitaire)
- niveau de manipulation des cellules (expansion, activation ou différenciation *in vitro* ou *ex vivo*, manipulation génétique ou cryo-conservation);
- mode d'administration (p. ex., perfusion *ex vivo*, injection, chirurgie locale ou systémique);
- potentiel de formation d'une tumeur;
- risque de transmission virale;
- emplacement et durée de la greffe;
- biodistribution;
- produit mixte (cellules et molécules bioactives ou matières structurales);
- disponibilité des données précliniques ou cliniques sur des produits similaires.

2.4.2. Études précliniques

Il est obligatoire de mener des études précliniques avant le début de toute recherche relative à l'utilisation d'un produit de thérapie cellulaire chez les humains. Elles peuvent être réalisées *in vitro* ou dans des modèles animaux pour examiner les risques éventuels associés au produit et à son mode d'administration. Santé Canada considérera les résultats précliniques issus d'études canadiennes ou étrangères sur la base de leur mérite scientifique. De plus, les études précliniques peuvent établir une justification scientifique à l'appui de l'utilité clinique. Des principes généraux quant aux études sur l'innocuité préclinique se trouvent dans l'*ICH: S6 (R1) : Évaluation au stade préclinique de la sécurité des produits pharmaceutiques issus de la biotechnologie*. Les études et les paramètres d'évaluation généralement considérés comme pertinents aux médicaments pharmaceutiques et biologiques peuvent ne pas être pertinents au moment d'évaluer l'innocuité préclinique des produits de thérapie cellulaire. Le choix du système modèle, le type d'étude et les résultats devraient être fondés sur un examen approfondi de la pertinence pour les humains selon une approche au cas par cas.

2.4.2.1 L'importance des Bonnes pratiques de laboratoire (BPL)

Les études précliniques qui sont jugées capitales pour les évaluations des risques devraient respecter les Bonnes pratiques de fabrication (BPL). Toutefois, les études précliniques à l'appui n'ont pas toujours à être conformes aux BPL. La nécessité de la conformité aux BPL dépendra de l'importance de l'étude par rapport à l'évaluation globale des risques pour le produit et doit être examinée au cas par cas.

Pour les produits de thérapie cellulaire, la batterie d'études de base peuvent porter entre autres sur les aspects suivants :

- a) tumorigénicité (études *in vitro* et *in vivo*);
- b) biodistribution et greffage;
- c) potentiel de formation de tissu ectopique;
- d) détermination de la dose sécuritaire et tolérable;
- e) immunogénicité;
- f) autres tests propres à la nature du produit.

Les DEC devraient comporter des preuves que les installations où ont lieu les études précliniques essentielles ont été inspectées et vérifiées par un groupe de surveillance des BPL désigné.

Le promoteur devrait présenter une justification scientifique satisfaisante appuyant la qualité des données tirées des études d'innocuité précliniques non conformes aux BPL.

2.4.2.2 Recours à des études précliniques pour évaluer les préoccupations clés d'innocuité

Il convient de souligner que chaque produit de thérapie cellulaire aura son propre profil des risques et des avantages. Les promoteurs devraient évaluer adéquatement les préoccupations éventuelles d'innocuité associées à leur produit et élaborer des études précliniques qui répondent clairement à ces préoccupations dans le contexte du traitement proposé.

Les DEC devraient couvrir et aborder toutes les données sur l'innocuité accumulées durant l'évaluation préclinique ainsi qu'un résumé concis de ce en quoi les preuves appuient l'utilisation des produits chez les humains. Certains des risques communément associés aux produits de thérapie cellulaire et pouvant être importants durant l'évaluation préclinique sont abordés ci-dessous.

Les chercheurs qui ont effectué les études précliniques pour évaluer les préoccupations clés d'innocuité doivent équilibrer le besoin de recueillir suffisamment de données avec les principes de BPL liées à la réduction du nombre d'animaux utilisés dans les tests. Pour cette raison, des efforts devraient être faits afin de déterminer quelles études ont déjà été réalisées et si des données précliniques peuvent être obtenues de façon appropriée lors d'essais *in vitro* et en laboratoire. De plus, les protocoles d'études précliniques chez les animaux peuvent être planifiés afin d'évaluer les préoccupations d'innocuité abordées dans la présente section ainsi que les avantages potentiels abordés à la section 2.4.2.3.

Formation de tumeurs

Il a été démontré que certains produits de thérapie cellulaire favorisaient la formation de tumeurs. Ce risque est lié à la source du tissu, au type de cellule et au procédé de

fabrication. Il a été démontré que les cellules souches, par exemple, donnaient lieu à des tumeurs après l'introduction de certaines mutations génétiques.

Pour les procédés de fabrication qui nécessitent la culture cellulaire, le potentiel de formation de tumeurs peut augmenter proportionnellement au nombre de doublements de populations. Le risque de transformations spontanées, entraînant la tumorigénicité, augmente en fonction du temps écoulé avant la différenciation, durant la culture prolongée (de 4 à 5 mois) avant la transplantation. Les changements génétiques et épigénétiques dans les lignées de cellules, qui s'accumulent au fil du temps, risquent de se répercuter sur l'aptitude à la différenciation et d'induire ou de stimuler la formation de tumeurs.

Les données précliniques ne devraient pas seulement traiter du potentiel de formation de tumeurs, mais aussi établir une comparaison par rapport aux taux de prolifération des cellules normales et à d'autres facteurs susceptibles d'engendrer une augmentation des événements de transformation et permettre de les comprendre suffisamment.

Des cellules irradiées avant utilisation clinique peuvent également requérir des essais précliniques sur le potentiel tumorigène.

Il est possible d'établir des limites appropriées quant à la durée de la culture de cellules ou au nombre de doublements de populations sur la base des études précliniques, ce qui pourrait aider à gérer les risques associés aux événements de transformation liés aux cultures.

Immunogénicité

Aux fins de la présente ligne directrice, l'immunogénicité peut se définir au sens large comme l'aptitude du produit à induire une réponse immunitaire suivant l'administration. L'immunogénicité peut être influencée par divers facteurs, y compris des facteurs liés aux maladies sur le patient et des facteurs liés aux produits. Cette réponse est complexe et peut comprendre la formation d'anticorps, ainsi que d'autres événements tels que l'activation des lymphocytes T ou l'activation immunitaire innée de réponse qui pourraient contribuer à des réactions indésirables. La gravité et le type de réaction immunogène sont variables, allant d'une inflammation locale au site d'administration à une réaction allergique sévère ou au rejet de la greffe. Le risque et le degré de réponse immunitaire devraient être évalués, qu'elle soit considérée désirable ou non.

Afin de bien évaluer l'immunogénicité des produits de thérapie cellulaire, des études précliniques devraient être menées à l'aide de la formulation du produit final prévu pour usage clinique lorsque possible. Ces études peuvent être effectuées *in vitro* en utilisant le produit de thérapie cellulaire et les cellules immunitaires humaines. Alternativement, ces études peuvent exiger des modèles appropriés d'animaux, qui peuvent être des animaux immunodéprimés (des animaux immuno-compétents) ou des animaux immunodéficients. Les effets potentiels au site d'administration clinique devraient aussi faire l'objet d'essais chez des modèles animaux pertinents. Santé Canada examinera la pertinence des données

d'immunogénicité élaborées au moyen de produits de thérapie cellulaire analogues conçus spécifiquement pour les animaux selon des processus suffisamment similaires dans les études précliniques, sur une base au cas par cas. Dans ces circonstances, le produit analogue devrait être appuyé par une justification et une preuve suffisantes de sorte que les données produites au moyen de produits de thérapie cellulaire analogues puissent être considérées comme pertinentes.

Formation de tissu ectopique

Certains produits de thérapie cellulaire ont la capacité de se différencier en plusieurs types de cellules. Le potentiel de différenciation de ces produits diffère en fonction de leur type et du micro-environnement tissulaire dans lequel ils résident après l'administration. De ce fait, il existe un risque potentiel que les produits de thérapie cellulaire forment des types de cellule non désirés (tissu ectopique) après l'administration. Le niveau de risque de formation de tissu ectopique devra être évalué au cas par cas, mais peut être jugé inhérent pour les produits dérivés de cellules souches pluripotentes.

Biodistribution et greffage

Un aspect nouveau des produits de thérapie cellulaire, par comparaison aux produits pharmaceutiques et à d'autres produits biologiques, est le risque que les cellules migrent partout dans l'organisme et se logent (se greffent) dans les organes et les tissus ciblés et non ciblés durant de longues périodes. Ainsi, des données précliniques sur la biodistribution des cellules après administration seraient nécessaires. Il est recommandé que les promoteurs déterminent le niveau et la durée du greffage des cellules dans les tissus ciblés et non ciblés. En outre, la caractérisation du risque de formation de types de cellules et de tissus ectopiques (non désirés) peut aussi être importante pour certains produits de thérapie cellulaire. Pour les produits administrés de manière systémique, il convient de porter une attention particulière aux poumons, qui peuvent servir de réservoir aux cellules et qui constituent un site où peut se former une embolie.

Voie d'administration

Les études précliniques devraient cibler directement les risques potentiels inhérents à la voie d'administration du produit. Les risques potentiels peuvent comprendre des dommages tissulaires allant de modérés à graves, une inflammation ou la perte considérable de fonction d'un organe. À tout le moins, on recommande la réalisation de ces études dans des modèles animaux selon un dosage relatif et une voie d'administration qui imite le plus fidèlement possible la situation clinique prévue. Une justification doit être fournie pour la voie d'administration utilisée dans les études précliniques lorsqu'elle diffère de la voie d'administration prévue pour la DEC et pour le dosage s'il est considérablement plus bas que le dosage clinique.

Dans le cas où il est proposé d'utiliser un médicament autorisé comme excipient, un numéro d'identification du médicament (DIN) peut ne pas suffire à appuyer une DEC, et

des données précliniques approfondies sur l'innocuité peuvent être requises à l'appui de son utilisation dans le cadre d'un essai clinique.

2.4.2.3 Recours à des études précliniques pour évaluer les avantages potentiels

Les études précliniques devraient fournir une évaluation exhaustive des avantages potentiels à l'appui de l'usage clinique des produits. Les études devraient se pencher sur la durée, l'ampleur et la reproductibilité de l'effet. Dans la mesure du possible, il faudrait étudier les relations dose-réponse. De plus, il faut s'efforcer de comprendre le mécanisme d'action à l'aide de systèmes modèles et d'analyses à même de fournir des pistes pour l'élaboration de spécifications des produits et des orientations relatives à la planification clinique.

Tout doit être mis en œuvre pour produire des données dans des modèles animaux qui mesurent l'efficacité des produits de thérapie cellulaire pour l'indication clinique proposée faisant l'objet de recherches. Santé Canada reconnaît toutefois qu'il peut être impossible d'utiliser des modèles animaux pour évaluer l'efficacité des produits de thérapie cellulaire dans le cas de certaines maladies. Dans de tels cas, il faut fournir une justification satisfaisante de l'absence d'essais d'efficacité chez des animaux. Le cas échéant, des modèles animaux permettant de mesurer l'efficacité peuvent également être utilisés pour générer des informations pré-cliniques supplémentaires pour assurer l'innocuité du produit cellulaire.

2.4.2.4 Établissement de modèles expérimentaux appropriés

Les méthodes précliniques employées pour l'évaluation des risques et des avantages liés à un produit de thérapie cellulaire dépendront grandement des caractéristiques du produit et de l'usage clinique prévu. Il incombe au promoteur de la DEC d'établir et de fournir des preuves et des renseignements à l'appui de l'adéquation des systèmes modèles précliniques. Le promoteur devrait donc justifier clairement le choix de systèmes modèles ou d'analyses employés dans les études précliniques. Les avantages et les limites de chaque méthode devraient être expliqués de façon concise. Si plusieurs méthodes sont possibles, une justification des méthodes choisies devrait être présentée. Des orientations sur la détermination de modèles précliniques appropriés pour l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des produits de thérapie cellulaire figurent ci-dessous. En général, la réalisation d'études dans de multiples systèmes modèles est encouragée et permettra une évaluation plus précise des risques et des avantages à l'appui de l'usage clinique du produit de thérapie cellulaire.

Utilisation d'essais in vitro et en laboratoire

Bien que les essais *in vitro* seuls ne constituent pas un mécanisme suffisant pour l'évaluation préclinique des risques et des avantages, elles peuvent jouer un rôle crucial dans la caractérisation des produits. Les essais mesurant l'immunophénotype, la viabilité, le pouvoir prolifératif et les caractéristiques fonctionnelles du composant cellulaire peuvent servir de base pour l'élaboration et l'évaluation des spécifications des produits.

Les résultats des études *in vitro* peuvent également faciliter la planification des études précliniques chez des animaux qui appuieront adéquatement l'usage clinique du produit. Le recours à des essais validés est recommandé pour la production de données précliniques à l'appui des présentations de DEC à Santé Canada. La validation à l'interne est parfois nécessaire lorsque les essais ne sont pas autrement validés. Lorsque la validation à l'interne est employée, le promoteur de la DEC devrait se reporter à la méthodologie relative à la validation des procédures analytiques décrite dans la ligne directrice ICH Q2(R1).

Utilisation de petits modèles animaux

Les petits modèles animaux peuvent donner un aperçu des problèmes éventuels d'innocuité associés aux produits de thérapie cellulaire ainsi que renforcer les renseignements liés à l'efficacité. Les rongeurs immunodéficients, plus particulièrement, constituent un important mécanisme de mesure du potentiel de formation de tumeurs et de l'aptitude des cellules humaines à se greffer, à survivre et à se différencier dans divers tissus et organes. Il convient toutefois de souligner que l'information obtenue à partir de petits modèles animaux a un usage parfois limité et doit être interprétée avec prudence chez les humains. Les études d'innocuité concernant la biodistribution, l'évaluation de la toxicité des organes ou les effets indésirables liés à l'administration directe ne sont pas nécessairement extrapolables aux humains.

Utilisation de grands modèles animaux

Certaines études précliniques sur les produits de thérapie cellulaire dans de grands modèles animaux sont parfois justifiables afin de mieux évaluer le risque. Des animaux tels que les cochons, les moutons et les primates non humains, dont le poids corporel et la taille des organes ressemblent davantage à ceux des humains, peuvent fournir des renseignements importants sur les risques associés à l'administration. Ils peuvent aussi être utiles à la détermination d'une dose tolérable pour la recherche clinique précoce et à la surveillance de l'immunogénicité et du potentiel de formation de tumeurs dans un environnement se rapprochant davantage de la situation humaine.

Santé Canada reconnaît que l'utilisation de grands modèles animaux présente plusieurs difficultés, dont le besoin éventuel d'élaborer un équivalent synthétique du produit de thérapie cellulaire d'origine humaine. De plus, l'utilisation de grands modèles animaux de maladies peut être difficile ou, dans certains cas, non éthique. La nécessité de grands modèles animaux sera évaluée en fonction du type et du niveau de risque associé à l'utilisation du produit chez les humains. Autres modèles de substitution justifiés ou bien décrits pourraient aussi être considérés comme acceptable.

Les études animales devraient être bien planifiées afin d'aider à protéger les participants aux essais cliniques sur les produits de thérapie cellulaire contre les risques potentiels, tout en évitant l'utilisation non nécessaire d'animaux et d'autres ressources.

Transmission par les cellules germinales

Certains produits de thérapie cellulaire sont susceptibles de contribuer à la formation de cellules germinales. Ce phénomène dépend souvent du type de cellule et du mode d'administration. La possibilité de transmission par les cellules germinales du matériel génétique dérivé du produit devrait être comprise et prise en compte. Cet aspect peut revêtir une importance particulière pour les produits dérivés de cellules souches pluripotentes.

2.4.3. Études cliniques

Il existe plusieurs lignes directrices fournissant des renseignements sur les principes généraux et les pratiques liés à la réalisation d'essais cliniques. Beaucoup de ces références sont citées à l'annexe B du présent document et gagnent à être consultées par les promoteurs d'essais cliniques.

Les sections suivantes apporteront des orientations propres aux essais cliniques portant sur les produits de thérapie cellulaire.

2.4.3.1 Consentement éclairé et implication du conseil de recherche en éthique

Une DEC devrait contenir les coordonnées du conseil de recherche en éthique qui a approuvé le protocole pour chaque site d'essai clinique et détailler tout refus du conseil de recherche en éthique quant à l'approbation du protocole. Bien que le centre d'intérêt du conseil de recherche en éthique soit les questions éthiques liées au protocole (dont les questions de fond entourant le processus de consentement éclairé), Santé Canada considère la façon dont les risques potentiels et les avantages prévus sont communiqués dans des formulaires de consentement éclairé dans le cadre de son examen de la DEC. Les promoteurs de DEC doivent veiller à énoncer avec clarté et précision les risques associés au produit et à ne pas amplifier les avantages potentiels.

Les promoteurs des DEC sur la thérapie cellulaire devraient être conscients des questions éthiques concernant la source des matières d'origine humaine et les aborder avec le conseil de recherche en éthique responsable. Le consentement éclairé du donneur allogénique est un facteur important et doit être traité adéquatement par les promoteurs des DEC sur la thérapie cellulaire. Les procédures de consentement du donneur devraient énoncer tout risque sanitaire potentiellement associé au don de cellules ou de tissus et sensibiliser les donneurs potentiels à l'importance d'indiquer des renseignements exacts. Il convient également de décrire les exigences de rétention de documentation des donneurs et la nécessité de maintenir la traçabilité entre les donneurs et les bénéficiaires. Du point de vue de la sécurité, le consentement éclairé du donneur allogénique est une considération importante et doit être abordée de manière adéquate par les promoteurs des DEC sur la thérapie cellulaire.

Certaines questions éthiques propres aux produits de thérapie cellulaire, dont les procédures de consentement éclairé du donneur et les enjeux concernant la protection des

renseignements personnels ne relèvent pas du mandat fédéral et peuvent être traitées par les normes et les lignes directrices de pratique professionnelle ou les politiques d'organisations telles que les livres blancs du Réseau de cellules souches ou la 2^{ème} édition de l'Énoncé de politique des trois Conseils du Canada : *Éthique de la recherche avec des êtres humains*.

2.4.3.2 Conception des premiers essais

Santé Canada reconnaît que les premiers essais d'innocuité chez les humains à l'aide de thérapies cellulaires chez des sujets sains peuvent être contraires à l'éthique en raison des risques inhérents à la transplantation de cellules. À la place, les premiers essais chez les humains relatifs aux produits de thérapie cellulaire seront probablement effectués sur une sous-population de patients à qui le traitement est destiné. Les décisions à l'égard de la population de patients appropriée pour les premiers essais chez les humains doivent se fonder sur un examen approfondi des avantages de l'usage prévu et des risques potentiels liés au produit.

Les lignes directrices générales de l'élaboration clinique relatives aux produits thérapeutiques ou les lignes directrices propres à la conception de produits visant à traiter une maladie particulière, s'il y a lieu, devraient être suivies.

La validation du principe et les preuves rigoureuses de l'innocuité basées sur les études précliniques, dans des modèles expérimentaux et animaux bien justifiés et pertinents, sont nécessaires avant l'administration de produits dérivés de cellules aux humains. Dans les situations où les données précliniques sont absentes et/ou impossibles à obtenir en raison des limites abordées à la section 2.4.2.4, un premier essai chez les humains peut être considéré comme acceptable si le promoteur est en mesure de fournir une indication satisfaisante que l'essai clinique ne met pas en danger son sujet, ne va pas à l'encontre de son meilleur intérêt et que les objectifs de l'étude seront atteints.

Même au stade des essais cliniques précoces, l'incertitude entourant l'innocuité à long terme des thérapies cellulaires devrait être dissipée. Les mesures de détermination et d'atténuation des risques potentiels à long terme pour les sujets de l'étude devraient être abordées et planifiées avec soin dès le départ. Les considérations relatives aux essais cliniques aux premiers stades d'élaboration sont traitées avec celles des stades d'élaboration plus avancés sous l'en-tête « Surveillance et suivi ».

La quantité de données cliniques sur l'innocuité accumulées sur la base des premiers essais chez les humains ne suffit généralement pas à appuyer convenablement l'évaluation des risques du produit. Les essais cliniques précoces subséquents visant à créer un profil d'innocuité de base des thérapies cellulaires peuvent en outre comporter des études de tolérance ou d'établissement de la posologie. Ces études visent principalement à fournir des renseignements additionnels sur l'innocuité et, de façon plus secondaire, à évaluer l'efficacité et/ou à déterminer la posologie. Sont abordées ci-dessous certaines des questions propres aux produits de thérapie cellulaire qui devraient être prises en compte au moment de concevoir de tels essais.

Établissement de la dose clinique

Les méthodes traditionnelles de définition de la dose ou de la gamme de doses appropriées d'un médicament aux fins d'essai dans les études cliniques précoces peuvent ne pas s'appliquer à certains produits de thérapie cellulaire. Les facteurs de confusion comprennent l'utilisation du produit sous forme d'ajouter un traitement plutôt que de la monothérapie, le potentiel d'effets indésirables à long terme associés à la dose et à l'absence de méthodologies bien établies pour l'extrapolation des données précliniques au contexte clinique. La dose appropriée doit être déterminée au cas par cas et devrait intégrer les connaissances acquises au fil de toutes les études précliniques. En particulier, les études qui évaluent la biodistribution et le greffage, la formation de tumeurs et les réponses immunogéniques devraient être prises en compte avec un accent mis sur les réactions indésirables potentielles associées à l'administration à forte dose du produit. Dans la mesure du possible, l'estimation de la dose devrait se baser sur les expériences cliniques antérieures avec des types de cellule similaires. En particulier là où les méthodes traditionnelles pour définir la dose appropriée ou la gamme de doses présentent des défis actuels, les promoteurs sont encouragés à utiliser des techniques d'extrapolation, des modèles et / ou des simulations qui sont étayées par des justifications et des preuves scientifiques.

Dans certains cas, de multiples administrations peuvent être requises afin d'obtenir les effets recherchés et durables d'un produit de thérapie cellulaire. Dans de tels cas, les études d'innocuité précliniques qui imitent les méthodes d'administration clinique proposées constituent parfois la meilleure preuve à l'appui. Au moment de concevoir des essais à administrations multiples, il est recommandé que les patients reçoivent le même nombre de doses afin de permettre une comparaison significative des données à des points cibles. Pour les essais précoces à doses multiples qui emploient un placebo au sein d'un groupe témoin, un essai croisé peut convenir. Il convient toutefois de souligner qu'une telle approche nécessite une période d'élimination suffisante entre les administrations, ce qui peut ne pas être faisable pour certains produits de thérapie cellulaire.

Études pharmacodynamiques et pharmacocinétiques

Même si le mécanisme d'action n'est pas bien établi ni connu en détail, il importe de déployer des efforts durant les essais cliniques précoces pour comprendre les principaux effets thérapeutiques du produit de thérapie cellulaire chez les humains. Les connaissances tirées des études précliniques et études cliniques précoces devraient être utilisées pour justifier le choix de la durée requise du suivi de l'efficacité ou de l'innocuité. Si l'effet thérapeutique est fondé sur le remplacement ou la réparation de cellules ou de tissus déficients ou endommagés, il peut aussi être important d'évaluer la fonction des tissus, idéalement à l'aide de méthodes quantitatives ou d'une combinaison de méthodes quantitatives et qualitatives.

Les études pharmacocinétiques traditionnelles visant à évaluer la biodistribution chez les humains peuvent s'avérer complexes dans le cas des produits de thérapie cellulaire et nécessiter l'élaboration de technologies de suivi cellulaire appropriées. La présence de cellules à des emplacements non ciblés devrait être examinée de manière approfondie et les risques, évalués pleinement dans la mesure du possible. Il se peut que Santé Canada insiste sur l'évaluation pharmacocinétique pour les produits de thérapie cellulaire associés à des risques plus élevés de tumorigénicité ou de formation de tissu ectopique avant le début d'essais menés sur un grand nombre de patients. Les méthodes non-conventionnelles qui fournissent des informations pharmacocinétiques traditionnelles seraient également prises en compte pour déterminer la dose et la fréquence, si une justification acceptable est fournie.

Preuve d'études de concept

Une fois les premiers essais chez les humains et les études d'innocuité précoces menées avec succès, les essais de validation de principe peuvent être amorcés tôt dans l'élaboration de l'essai clinique afin d'accumuler plus de données sur l'innocuité du produit, mais selon un paramètre primaire axé sur l'efficacité. Traditionnellement, ces essais recrutent un plus grand nombre de patients que les premiers essais chez les humains ou les essais de détermination de la posologie et sont destinés à fournir des renseignements en quantité suffisante sur l'innocuité et les avantages du produit à l'appui d'un essai d'efficacité essentiel aux stades d'élaboration plus avancés.

2.4.3.3 Conception des essais cliniques avancés

S'appuyant sur les preuves amassées depuis les essais cliniques de phase précoce, les essais cliniques de phase avancée visent à collecter des preuves déterminantes de l'innocuité et de l'efficacité cliniques pouvant être considérées essentielles à l'autorisation de mise en marché éventuelle. Cela requiert généralement des études à plus long terme conçues pour recruter un nombre convenable de sujets afin d'évaluer avec précision l'efficacité du produit et le risque par rapport à une norme de soins ou à un groupe placebo dans la population de patients que le médicament vise à traiter.

Des enjeux particuliers peuvent survenir durant la recherche clinique de phase avancée sur les produits de thérapie cellulaire. Certains de ces enjeux sont abordés dans les sections ci-dessous.

Considérations statistiques

Bien qu'il puisse ne pas y avoir de considérations statistiques propres aux produits de thérapie cellulaire, un plan statistique solide est généralement synonyme d'un essai bien conçu. Le choix minutieux des paramètres de l'étude, la gestion des questions de multiplicité et la discussion de stratégies de contrôle du biais sont tous des points qu'il faut prendre en considération au moment de concevoir un essai. Les analyses *ad hoc* et *post hoc* des données sont à éviter dans la mesure du possible. Elles peuvent fournir des

orientations pour une étude clinique future, mais il existe des difficultés liées à l'utilisation de ces analyses comme preuve directe de l'efficacité clinique.

2.4.3.4 Considérations liées à l'efficacité

Les paramètres d'efficacité clinique peuvent comprendre sans toutefois s'y limiter les réponses physiologiques ou les changements à la fonction immunitaire, à l'expression génétique et au greffage des cellules. Le choix des paramètres, l'utilisation de marqueurs de substitution, les groupes témoins appropriés, la durée de l'essai et le besoin potentiel de suivi de l'efficacité à long terme sont tous des facteurs à considérer au moment de concevoir des produits de thérapie cellulaire.

2.4.3.5 Considérations liées à l'efficacité clinique

Les mêmes principes que ceux utilisés pour examiner l'efficacité des produits biologiques devraient s'appliquer au traitement des considérations liées à l'innocuité des produits de thérapie cellulaire. Les enjeux plus particuliers aux produits de thérapie cellulaire comprennent les suivants : l'échec de la greffe, la formation de tumeurs, les réponses immunitaires, la formation de tissu ectopique, les incidents inflammatoires, l'activation virale et la distribution et le greffage des cellules dans l'ensemble de l'organisme. Les préoccupations propres aux produits devraient aussi être abordées. En voici quelques-unes :

- formation d'une embolie pulmonaire;
- effets indésirables respiratoires et cardiaques;
- toxicité locale et systémique.

Les considérations en matière d'innocuité sont souvent propres au produit et au patient. Au moment de déterminer les paramètres d'innocuité et de surveiller les effets indésirables, il est important de tenir dûment compte de l'ensemble de connaissances accumulées sur le produit faisant l'objet de recherches et les produits de thérapie cellulaire similaires, dans le contexte d'une population de patients donnée.

2.4.3.6 Surveillance et suivi

Des périodes de surveillance et de suivi plus longues que d'habitude devraient être prévues dans le cadre de la conception de l'essai clinique pour la plupart des produits de thérapie cellulaire. Les déterminations de la durée requise devraient tenir compte des facteurs liés à l'efficacité et à l'innocuité. La période précise de surveillance devra être adaptée au niveau attendu de risque déterminé par le type de produit, l'indication prévue et la population de patients. La surveillance à long terme devrait être axée sur la survie et les effets indésirables graves (p. ex., oncologiques, hématologiques, immunologiques, etc.). Des plans détaillés devraient aussi être mis en place de manière proactive pour maintenir une surveillance à long terme en cas d'interruption prématurée. La nécessité de valider les paramètres liés aux marqueurs de substitution devrait être examinée.

Les risques pour les donneurs vivants de tissus primaires et les risques pour les patients relatifs aux points suivants de la liste ci-dessous devraient être considérés au moment d'établir les stratégies de surveillance et la durée du suivi.

- qualité du produit
- procédures d'administration
- biodistribution du produit
- persistance à long terme (possiblement toute la vie) du produit chez le patient
- supports, matrices et biomatériaux (biodégradation)
- incompatibilité de la thérapie cellulaire avec d'autres produits médicamenteux
- transmission de maladies infectieuses
- réactions immunogéniques
- formation de tumeurs ou de tissu ectopique
- administrations multiples
- entreposage et distribution de la thérapie cellulaire
- effets non souhaités potentiels
- persistance de l'effet désiré chez les patients

2.4.3.7 Conception d'essais pour les indications rares et mettant la vie en danger

Les promoteurs des DEC peuvent éprouver des difficultés à obtenir des preuves satisfaisantes de l'innocuité et de l'efficacité à divers stades de l'élaboration de l'essai clinique des thérapies cellulaires pour des maladies rares et des indications mettant la vie en danger. Par exemple, il peut être impossible de mener des essais essentiels auprès d'une grande population de patients à des stades plus avancés de l'élaboration clinique. Les facteurs entravant l'élaboration peuvent comprendre des indications de maladies rares et/ou une inaptitude à fabriquer le produit en quantité suffisante pour traiter un grand nombre de patients. Ainsi, pour certains produits de thérapie cellulaire, les essais de validation de principe sont parfois le seul mécanisme envisageable pour l'obtention de données à l'appui de l'efficacité des produits.

Santé Canada demeure disponible pour discuter des plans d'élaboration des essais cliniques pour les thérapies cellulaires ciblant de petites populations atteintes de maladies et des indications de maladies potentiellement mortelles durant les réunions préalables aux présentations. De plus, des mécanismes stratégiques et réglementaires sont en place pour traiter ces enjeux.

- Les promoteurs sont invités à consulter la *Ligne directrice : Avis de conformité avec conditions (AC-C)* de Santé Canada.
- Le cadre pour les médicaments orphelins attendu de Santé Canada apportera un soutien réglementaire aux promoteurs travaillant à des traitements contre les indications de maladies rares.

2.4.3.8 Gestion des risques liés aux essais

Bien que les soins médicaux et les décisions médicales liés à l'essai clinique demeurent la responsabilité du chercheur qualifié assurant la supervision, les promoteurs des DEC sont

encouragés à élaborer de manière proactive des critères précis d'interruption de l'essai à respecter durant les recherches cliniques employant des thérapies cellulaires. Ceux-ci peuvent être élaborés afin de décrire la façon dont les chercheurs peuvent déterminer et gérer les risques pour la sécurité connus et inconnus.

Dans l'éventualité d'une réaction indésirable grave inattendue à un médicament, le promoteur de la DEC devra informer la ministre comme le stipule la partie C, titre 5, article C.05.014 du *Règlement sur les aliments et drogues*. De plus, le promoteur de la DEC devra aviser Santé Canada en vertu de l'article C.05.015 si l'essai clinique est interrompu pour quelque raison que ce soit, y compris les préoccupations en matière d'innocuité déterminées par diverses réactions indésirables au médicament.

ANNEXE A : COORDONNÉES

Les questions et les demandes de renseignements concernant la présente ligne directrice et la présentation de DEC devraient être acheminées à l'adresse suivante.

Bureau des affaires réglementaires
Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques
Direction générale des produits de santé et des aliments, Santé Canada
100, promenade Églantine, indice de l'adresse 0601C
Pré Tunney
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Canada

Courriel : dpbtg_bar@hc-sc.gc.ca

Téléphone : (+1) 613-957-1722

Télec. : (+1)613-946-9520

Téléscripteur : 1-800-267-1245 (Santé Canada)

Veuillez noter que les coordonnées sont exactes au moment de la rédaction de la présente ligne directrice, mais sont sujettes à changements avec le temps.

ANNEXE B : LIGNES DIRECTRICES CLÉS DE SANTÉ CANADA

ORIENTATION GÉNÉRALE

- Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Gestion des présentations de drogues
- Ligne directrice : Préparation des Activités Réglementaires de drogues en format Common Technical Document (CTD)
- Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Préparation de présentations de drogues en format Electronic Common Technical Document (eCTD)
- Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques
 - Spécifications électroniques pour les demandes d'essais cliniques et modifications présentées conformément à la Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques: Demandes d'essais cliniques
- Document d'orientation - Annexe 13 à l'édition actuelle des lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication - Médicaments utilisés dans les essais cliniques (GUI-0036)

ORIENTATIONS EN MATIÈRE DE QUALITÉ

- Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Préparation des données sur la qualité pour les présentations de drogues dans le format CTD : Produits biotérapeutiques conventionnels
- Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Préparation des données sur la qualité pour les présentations de drogues dans le format CTD : Produits biologiques ou issus de la biotechnologie

- Ligne directrice à l'intention des promoteurs : Programme d'autorisation de mise en circulation des lots de drogues visées à l'annexe D (produits biologiques)

ORIENTATIONS SUR LES BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE

- Ligne directrice : données d'études non cliniques en laboratoire à l'appui des demandes et des présentations de drogues: respect des bonnes pratiques de laboratoire

ORIENTATIONS SUR LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

- Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication (BPF) (GUI-0001)
- Annexe 2 à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication – Drogues visées à l'Annexe D (drogues biologiques) (GUI-0027)
- Annexe 13 à l'édition actuelle des lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication - Médicaments utilisés dans les essais cliniques (GUI-0036)
- Ligne directrice à l'intention des établissements de cellules, tissus et organes – Sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation (2013)

ANNEXE C : RÉFÉRENCES

RÉFÉRENCES POUR LES DONNÉES SUR LA QUALITÉ

International Conference on Harmonisation (ICH)

- Essais de stabilité de nouveaux produits et substances médicamenteux : ICH thème Q1A(R2)
- ICH Q1C : Essais de stabilité: Exigences relatives aux nouvelles formes posologiques
- ICH thème QC3 (R5) – Impuretés: Directive sur les solvants résiduels
- ICH thème Q5C – Note explicative sur la qualité des produits issus de la biotechnologie: Évaluation de la stabilité des produits biologiques ou issus de la biotechnologie
- ICH : Ligne directrice Q5D – Préparation et caractérisation des substrats cellulaires utilisés pour la production de produits biologiques ou issus de la biotechnologie
- ICH : Ligne directrice Q5A (R1) – Évaluation de la sécurité virologique des produits issus de la biotechnologie et dérivés de lignées cellulaires d'origine humaine ou animale
- ICH : Ligne directrice Q6B : Spécifications: Méthodes analytiques et critères d'approbation pour les produits biologiques et issus de la biotechnologie
- ICH : Ligne directrice Q9 – Gestion des risques relatifs à la qualité
- ICH : Ligne directrice Q11 – Élaboration et fabrication de substances médicamenteuses (entités chimiques et entités biotechnologiques et biologiques)

Chapitres de l'United States Pharmacopeia (USP)

USP <92> Growth Factors and Cytokines Used in Cell Therapy Manufacturing (Facteurs de croissance et cytokines utilisés dans la fabrication de thérapies cellulaires)

USP <1043> Ancillary Materials for Cell-, Gene- and Tissue-Engineered Products (Matériaux auxiliaires pour les produits fabriqués à partir de cellules, de gènes et de tissus)

USP <1046> Cell and Tissue Based Products (Produits à base de cellules et de tissus)

RÉFÉRENCES POUR LES DONNÉES CLINIQUES ET NON CLINIQUES

Principes de l'OCDE de Bonnes pratiques de laboratoire [ENV/MC/CHEM(98)17]

International Conference on Harmonisation (ICH)

- ICH : Ligne directrice S6 (R1) – Évaluation au stade préclinique de la sécurité des produits pharmaceutiques issus de la biotechnologie
- ICH : Ligne directrice E6(R1) – Ligne directrices pour les Bonnes pratiques cliniques
- ICH : Ligne directrice E11 –

ANNEXE D : COMMON TECHNICAL DOCUMENT – MODULE 3 (QUALITÉ)

En guise d'outil de référence rapide, les sections du CTD Module 3 suggérées pour les processus en amont (c.-à.-d. les matières de départ biologique) et en aval (c.-à.-d. la substance médicamenteuse et le produit médicamenteux) sont **surlignés en gris** dans le tableau ci-dessous. Les renseignements propres aux produits de thérapie cellulaire se trouvant dans d'autres modules du CTD que ceux suggérés sont acceptables.

CTD MODULE 3	
3	Qualité
3.1	Table des matières du Module 3
3.2	Présentation des données
3.2.S	Substance médicamenteuse
3.2.S.1	Renseignements généraux
3.2.S.1.1	Nomenclature
3.2.S.1.2	Structure
3.2.S.1.3	Propriétés générales
3.2.S.2	Fabrication
3.2.S.2.1	Fabricant(s)
3.2.S.2.2	Description du procédé de fabrication et des contrôles du procédé
3.2.S.2.3	Contrôle des matières
3.2.S.2.4	Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires
3.2.S.2.5	Validation et évaluation du procédé

CTD MODULE 3	
3.2.S.2.6	Mise au point du procédé de fabrication
3.2.S.3	Caractérisation
3.2.S.3.1	Élucidation de la structure et autres caractéristiques
3.2.S.3.2	Impuretés
3.2.S.4	Contrôle de la substance médicamenteuse
3.2.S.4.1	Spécification
3.2.S.4.2	Procédures analytiques
3.2.S.4.3	Validation des procédures analytiques
3.2.S.4.4	Analyses des lots
3.2.S.4.5	Justification de la spécification
3.2.S.5	Normes ou matériaux de référence
3.2.S.6	Système récipient-fermeture
3.2.S.7	Stabilité
3.2.P	Produit médicamenteux
3.2.P.1	Description et composition du produit médicamenteux
3.2.P.2	Élaboration pharmaceutique
3.2.P.3	Fabrication
3.2.P.4	Contrôle des excipients
3.2.P.5	Contrôle du produit médicamenteux
3.2.P.6	Normes ou matériaux de référence
3.2.P.7	Système récipient-fermeture
3.2.P.8	Stabilité
3.2.A	Annexes
3.2.A.1	Installations et équipement
3.2.A.2	Évaluation de l'innocuité des agents fortuits
3.2.A.3	Excipients
3.2.R	Renseignements régionaux
3.2.R.1	Documents sur la production
3.2.R.2	Dispositifs médicaux
3.2.R.3	Documents sur la mise en circulation des lots
3.2.R.4	Données sur les établissements de sang
3.3	Références documentaires