**Version : 1.0**

**Comment utiliser ce modèle annoté**

**Texte noir =** à conserver ou à adapter à vos fins (comprend les rubriques et textes suggérés)

**Texte en rouge =** peut être utile ou supprimé une fois que vous avez rédigé votre contenu (comprend les contributions de weCANreg pour les nouveaux chercheurs qui conçoivent des thérapies cellulaires et géniques qui sont des premières chez l’homme)

**Texte bleu =** à conserver ou à adapter à vos fins (comprend des tableaux et des définitions du rapport technique de la Parenteral Drug Association intitulé *Gene and Cell-Based Therapy Control Strategy*)

**PROFIL (AMÉLIORÉ) DE PRODUIT CIBLE DE QUALITÉ (PPCQ)**

<Nom du médicament / code>

**Introduction générale**

Les scientifiques universitaires et les cliniciens qui découvrent de nouvelles thérapies cellulaires et géniques doivent souvent établir et cibler des objectifs commerciaux, qui peuvent inclure l'octroi de licences ou la création d'entreprises. Ils doivent compléter les plans de recherche par des connaissances en matière de réglementation afin d’améliorer la crédibilité des évaluations qui sont fondées sur les évaluations du marché. Ce document peut vous aider.

Habituellement, le PPCQ n'est pas soumis aux organismes de réglementation, mais il aide les chercheurs à penser davantage comme un organisme de réglementation. Il s'agit d'un **outil de planification dynamique et facultatif qui peut être adapté à vos besoins**. Le processus d'élaboration de votre PPCQ vous oblige à évaluer et à comprendre les répercussions de vos décisions de fabrication, ce qui augmente votre confiance à l’égard de vos plans. Certaines sections du document peuvent être copiées directement dans les documents réglementaires.

Ce PPCQ est unique (et porte la mention « amélioré ») parce qu'il a été adapté aux thérapies cellulaires ou géniques, et parce qu'il tient compte des concepts clés de la qualité technique (QT), qui n'est généralement pas une composante du PPCQ. Les concepts de QT sont importants pour les thérapies cellulaires et géniques, qui sont des produits très hétérogènes et complexes et qui sont plus susceptibles de poser des difficultés si aucun plan de cycle de vie adéquat n’est établi pour faciliter les changements de fabrication.

Ce document se veut évolutif, et vos commentaires peuvent contribuer à améliorer les versions futures. Veuillez communiquer avec le Réseau de cellules souches ou avec weCANreg Consulting Group Inc. pour nous faire part de vos commentaires.

Vous pouvez utiliser ce tableau pour assurer le suivi des versions et voir comment votre PPCQ évolue.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Version** | **But de la version / jalons** | **Date** |
|  | Présentation à l’investisseur |  |
|  | Planification pré-clinique |  |
|  | Rencontre préalable à la DEC |  |
|  | DEC (anticipée) |  |
|  | DEC (principale) |  |
|  | Préalable à la PNM |  |
|  | PNM |  |

Table des matières

[1 Caractéristiques du produit 3](#_Toc51595237)

[1.1 Description de base 3](#_Toc51595238)

[1.2 Composants clés 3](#_Toc51595239)

[2 Attributs de qualité critiques (caractéristiques cliniquement pertinentes) 3](#_Toc51595240)

[Évaluations de la criticité 5](#_Toc51595241)

[3 Paramètres critiques du procédé (étapes de fabrication ayant un impact) 6](#_Toc51595242)

[3.1 Descriptions des opérations unitaires 7](#_Toc51595243)

[3.2 Paramètres critiques du procédé 7](#_Toc51595244)

[Évaluation de la criticité 7](#_Toc51595245)

[4 Attributs matériels critiques (ingrédients ayant un impact) 8](#_Toc51595246)

[4.1 Substances utilisées 9](#_Toc51595247)

[4.2 Attributs matériels critiques 9](#_Toc51595248)

[Évaluation de la criticité 10](#_Toc51595249)

[5 Stratégie de contrôle 11](#_Toc51595250)

Utilisez les rubriques, définitions et tableaux proposés pour décrire votre produit (section 1), indiquez les attributs de qualité (section 2), évaluez la valeur critique des substances (section 3) et des procédés (section 4) et résumez votre stratégie de contrôle (section 5).

# Caractéristiques du produit

Suivez les étapes (a) à (b) ci-dessous pour rédiger une description concise et significative de votre produit et que vous utiliserez avec cohérence auprès des organismes de réglementation :

a) Commencez de manière simple - Comment décririez-vous votre produit en quelques lignes seulement?

* Faites référence à sa source (habituellement le tissu humain, pour les thérapies cellulaires), à sa plateforme technologique (comment il a été élargi ou modifié) et à sa ou ses caractéristiques principales liées à la fonction (mécanisme d'action), et inscrivez ces renseignements à la section 1.1.

b) Précisez les principales caractéristiques - Qu'est-ce qui distingue votre produit?

* Complétez la description de la section 1.1 pour y inclure d'autres caractéristiques de votre ingrédient actif (qui sera votre « substance médicamenteuse » dans les demandes réglementaires) et que vous indiquerez sous forme de puces à la section 1.2.
* Précisez les composants clés du produit médicamenteux (ce qui correspondra à la substance médicamenteuse après la formulation du produit final).

## Description de base

Exemple : le produit X est une immunothérapie cellulaire contenant des lymphocytes T allogéniques isolés du sang périphérique et génétiquement modifiés *ex vivo* à l'aide d'un vecteur lentiviral portant un récepteur d’antigène chimérique ciblant des antigènes de surface spécifiques.

Cette description résume des informations très pertinentes qui peuvent orienter rapidement les organismes de réglementation. Elle les aide à déterminer à quels examinateurs ils doivent faire appel et quels types de risques peuvent être encourus. Elle peut être copiée dans des courriels, des lettres de présentation, des dossiers d'information et des documents de soumission.

## Composants clés

* ….

# Attributs de qualité critiques (caractéristiques cliniquement pertinentes)

Pour les thérapies cellulaires et génétiques complexes, vous devrez savoir quelles caractéristiques de votre produit sont plus importantes que d'autres – vous devez vous appuyer sur les risques pour concentrer vos efforts et simplifier les discussions avec les organismes de réglementation.

Suivez les étapes (a) à (c) ci-dessous pour établir puis peaufiner votre liste pour y inclure les caractéristiques cliniquement pertinentes de votre produit : utilisez les rubriques proposées :

a) Commencez de manière simple - Comment décririez-vous votre produit?

* Utilisez les rubriques proposées dans le tableau ci-dessous.
* Examinez la façon dont d'autres ont décrit des produits similaires (vous trouverez plus de renseignements que vous ne le pensez auprès de sources publiques).

b) Peaufinez votre texte - Quelles mesures d'attributs sont les plus pertinentes pour chaque type d'attribut?

* Déterminez si d'autres méthodes d'évaluation pourraient être plus pertinentes, quantifiables, cohérentes et précises.
* Déterminez si vous avez besoin de plus de renseignements pour choisir la meilleure mesure.
* Évaluez l'impact et l'incertitude des attributs, en utilisant les définitions proposées ci-dessous.

c) Évaluez - Pouvez-vous affirmer l'importance relative de vos attributs de qualité?

* Déterminez si l'attribut est un attribut de qualité critique (AQC), un AQC potentiel (AQCp) ou un non-AQC en utilisant le tableau 3x3 fourni ci-dessous.

Documentez vos résultats dans le tableau suivant; les spécifications de votre produit médicamenteux devraient commencer à prendre forme.

| **Type d’attribut** | **Attribut** | **Impact** | **Incertitude** | **Résultat** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Apparence | Exemples : couleur, débris visuel, opacité, etc. | ☐ Élevé☐ Modéré☐ Faible | ☐ Élevée☐ Modérée☐ Faible | ☐ AQC☐ AQCp☐ non-AQC |
| Identité | Exemples : marqueur(s) de surface cellulaire (simples/multiples), marqueur génétique, caractéristique phénotypique, etc. | ☐ Élevé☐ Modéré☐ Faible | ☐ Élevée☐ Modérée☐ Faible | ☐ AQC☐ AQCp☐ non-AQC |
| Pureté  | Exemples : % de cellules viables, % de cellules voulues, etc. | ☐ Élevé☐ Modéré☐ Faible | ☐ Élevée☐ Modérée☐ Faible | ☐ AQC☐ AQCp☐ non-AQC |
| Impuretés- Des substances- Du produit | Exemples : cellules non viables, cellules viables (non ciblées), cellules ayant un potentiel de croissance indésirable, impuretés dérivées du substrat cellulaire (protéines de la cellule hôte et ADN), agents fortuits, matières particulaires, agents ajoutés pendant la transformation (p. ex., DMSO), etc. | ☐ Élevé☐ Modéré☐ Faible | ☐ Élevée☐ Modérée☐ Faible | ☐ AQC☐ AQCp☐ non-AQC |
| Dose/ concentration | Exemples : nbre de cellules viables/mL, nbre de copies génétiques #/mL, etc. | ☐ Élevé☐ Modéré☐ Faible | ☐ Élevée☐ Modérée☐ Faible | ☐ AQC☐ AQCp☐ non-AQC |
| Puissance\* | Exemples : essais fonctionnels, essais biologiques, etc. | ☐ Élevé☐ Modéré☐ Faible | ☐ Élevée☐ Modérée☐ Faible | ☐ AQC☐ AQCp☐ non-AQC |
| Sécurité- Stérilité- Endotoxine- Mycoplasma | Exemples : aucun agent fortuit détectable, etc. | ☐ Élevé☐ Modéré☐ Faible | ☐ Élevée☐ Modérée☐ Faible | ☐ AQC☐ AQCp☐ non-AQC |

\* La puissance sera plus difficile à prévoir au début du développement. Les essais de puissance pourraient être décrits dans une pharmacopée, mais de nombreux fabricants de thérapie cellulaire et génique devront mettre au point des essais à l’interne. Le cas échéant, pensez à ce que vous pourriez qualifier (fournissez des données pour soutenir la pertinence clinique) à temps pour les études qui sont des « premières chez l’homme » et à ce que vous pourriez valider (confirmez la pertinence) avant les études de stade ultérieur.

## Évaluations de la criticité

Vous pouvez estimer approximativement la « criticité » (importance générale) des attributs (Élevée/Modérée/Faible) sur la base de l'impact (gravité) x la probabilité (incertitude) comme suit :

|  |
| --- |
| **Évaluation de l’impact (gravité)** |
| **Classement** | **Impact** |
| Négligeable à faible | Impact marginal sur le patient; pas de potentiel de diminution de la sécurité; l'attribut ne devrait pas avoir d'impact sur la sécurité ou l'efficacité. |
| Modéré | Faible potentiel d'impact sur le patient qui ne modifie pas le profil global risques/bénéfices du produit; l'attribut peut avoir un effet indésirable gérable, mais un impact important sur le patient est improbable. |
| Élevé | Impact important ou catastrophique sur les patients, modifiant le profil risques/bénéfices du produit. |

|  |
| --- |
| **Critères de notation de l'incertitude des attributs des produits** |
| **Incertitude** | **Connaissances préalables** |
| Faible | Vaste documentation disponible sur cet attribut; données internes (in vitro, non cliniques ou cliniques) disponibles. |
| Modérée | Attribut bien compris sur la base d'une justification scientifique; données internes (in vitro, non cliniques ou cliniques) disponibles. |
| Élevée | Compréhension scientifique limitée de cet attribut; aucune expérience clinique; données internes limitées. |

.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | **Incertitude** |
|  |  | **Faible** | **Modérée** | **Élevée** |
| **Impact** | **Faible** | non-AQC | non-AQC | AQCp |
| **Modéré** | AQCp | AQCp | AQCp |
| **Élevé** | AQC | AQC | AQC |

#  Paramètres critiques du procédé (étapes de fabrication ayant un impact)

Selon la Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques de Santé Canada, le « procédé est le produit ». Ceci est particulièrement important pour les thérapies cellulaires et génétiques, qui sont très variables, complexes et difficiles à caractériser. Suivez les étapes de (a) à (c) pour évaluer et décrire comment vous pensez contrôler votre procédé de fabrication, qui est constitué d'opérations unitaires (étapes définissables).

1. Commencez de manière générale - Quelles sont vos opérations unitaires de fabrication?
* Résumez les opérations dans un diagramme de base à la section 3.1.
* Décrivez les opérations unitaires dans le texte de la section 3.2.
1. Ajoutez des détails – Quels sont les paramètres de votre procédé?
* Ajoutez des détails à la section 3.2 au sujet des intrants/extrants et des contrôles potentiels.
1. Évaluez – Pouvez-vous indiquer les paramètres critiques du procédé?
* Effectuez une « évaluation de la criticité » en utilisant les définitions et les tableaux à la fin de cette section et résumez-les à la section 3.3.

3.1 **Diagramme de flux de fabrication**

Insérez un diagramme de flux de fabrication.

## Descriptions des opérations unitaires

Expliquez votre organigramme de fabrication en décrivant chaque étape dans sa propre case :

**Description de base :** (opération unitaire 1, 2, 3, etc.)

**Cote de gravité :** (voir ci-dessous et choisir Élevée/Modérée/Faible)

**Cote d’occurrence :** (voir ci-dessous et choisir 1/4/7/10)

**Cote de détection :**(voir ci-dessous et choisir 1/4/7/10)

## Paramètres critiques du procédé

| **Opération** | **Gravité** | **Occurrence** | **Détection** | **Cote** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Opération unitaire 1 | ☐ Élevée (10)☐ Modérée (5)☐ Faible (1) | ☐ 10☐ 7☐ 4☐ 1 | ☐ 10☐ 7☐ 4☐ 1 | 1 - 100 |
| Opération unitaire 2 | ☐ Élevée (10)☐ Modérée (5)☐ Faible (1) | ☐ 10☐ 7☐ 4☐ 1 | ☐ 10☐ 7☐ 4☐ 1 | 1 - 100 |
| Opération unitaire <…continuez> | ☐ Élevée (10)☐ Modérée (5)☐ Faible (1) | ☐ 10☐ 7☐ 4☐ 1 | ☐ 10☒ 7☐ 4☐ 1 | 1 - 100 |

## Évaluation de la criticité

Vous pouvez estimer approximativement la « criticité » (importance générale) des paramètres du procédé en vous basant sur l'impact (gravité) x la probabilité (occurrence) x la capacité de détection, chacun étant défini comme suit :

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Classement** | **Cote** | **Critère de gravité** |
| 10 | Élevée | Une modification faible ou modérée de ce paramètre a un impact significatif sur un AQC. |
| 5 | Modérée | Une modification importante de ce paramètre ou une petite modification du paramètre, en combinaison avec d'autres facteurs, a un impact significatif sur un AQC. |
| 1 | Faible/négligeable | Le paramètre n’a aucun impact sur les AQC. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Classement** | **Cote**  | **Critère d’occurrence** |
| 10 | Fréquemment  | Un paramètre surpassant les valeurs acceptables est susceptible de se produire fréquemment. Les systèmes de contrôle automatisés fonctionnent très près ou en dehors des limites connues des valeurs acceptables, ou les activités manuelles ont un taux d'erreur élevé.  |
| 7 | Assez fréquemment  | Il est probable qu'un paramètre à l’extérieur des limites acceptables se produise assez fréquemment. Les contrôles automatisés fonctionnent près des limites connues des valeurs acceptables, ou les activités manuelles ont un taux d'erreur modéré.  |
| 4 | Assez rarement | Le paramètre est susceptible d’être à l’extérieur des limites acceptables assez rarement. Les contrôles automatisés fonctionnent dans des limites connues des valeurs acceptables, ou les activités manuelles ont un taux d'erreur faible. |
| 1 | Rarement | Le paramètre n'est pas susceptible d’être à l’extérieur des limites acceptables. Les contrôles automatisés fonctionnent bien dans les limites connues des valeurs acceptables, ou les activités manuelles ont un taux d'erreur négligeable. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Classement** | **Cote** | **Critère de détection** |
| 10 | Impossible | Le paramètre du procédé hors limite n'est pas détecté du tout ou ne l’est pas avant que le produit n'atteigne le patient. |
| 7 | Modérée | Le paramètre du procédé hors limite peut être détecté par des procédures qualifiées de libération de lots. |
| 4 | Assez probable | Le paramètre du procédé hors limite est généralement détecté avant l'opération unitaire finale. |
| 1 | Assez incertaine | Le paramètre du procédé hors limite est systématiquement détecté lors de l’opération unitaire de manière à permettre une correction immédiate. |

# Attributs matériels critiques (ingrédients ayant un impact)

Tous le matériel de fabrication sera produit à l’interne ou obtenu à l'extérieur. Sa qualité fera partie intégrante de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité de votre produit. Les substances d'origine humaine et animale sont particulièrement importantes pour les thérapies cellulaires et géniques. Les thérapies cellulaires et géniques nécessitent souvent des substances uniques qui ne sont pas encore largement utilisées ou disponibles.

Les substances obtenues à l’interne devront être certifiées (et éventuellement validées), et tous les fournisseurs externes devront être pré-certifiés; les substances devront être mises en quarantaine à leur arrivée jusqu'à ce qu'elles soient libérées par les procédures d’utilisation normalisées (SOP) comprenant l’examen des certificats d'analyse et périodiquement audités.

Suivez les étapes de (a) à (c) pour déterminer et évaluer l'importance relative de vos substances du point de vue des risques.

1. Commencez de manière générale – Quelles sont les substances que vous utilisez dans votre procédé de fabrication?
* Décrivez toutes vos substances en utilisant les rubriques de la section 4.1.
1. Organisez votre liste – Comment les organismes de réglementation les catégoriseraient-elles?
* Déterminez ce qu'est une matière première/matière première d'origine biologique/réactif auxiliaire/excipient/consommable.
1. Évaluez – Pouvez-vous indiquer des attributs matériels critiques?
* Effectuez une « évaluation de la criticité » en utilisant les définitions et les tableaux à la fin de cette section et résumez-les à la section 4.2.

## Substances utilisées

Vous pouvez utiliser des sous-rubriques pour les matières premières, les matières premières d'origine biologique, les réactifs auxiliaires, les excipients, les consommables, etc.

**Description de la substance (1, 2, 3, etc.) :**

**Source :**

**Description des contrôles :** p. ex. : qualité officinale, BPF, qualité clinique, etc.

**Classification de l’impact :** (Élevé/Modéré/Faible)

**Cote d’occurrence :** (1/4/7/10)

**Cote de détection :**(1/4/7/10)

## Attributs matériels critiques

| **Matières premières** | **Contrôles en place** | **Gravité** | **Occurrence** | **Détection** | **Cote** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Substance 1 |  | ☐ Élevée (10)☐ Modérée (5)☐ Faible (1) | ☐ 10☐ 7☐ 4☐ 1 | ☐ 10☐ 7☐ 4☐ 1 | 1 - 100 |
| Substance 2 |  | ☐ Élevée (10)☐ Modérée (5)☐ Faible (1) | ☐ 10☐ 7☐ 4☐ 1 | ☐ 10☐ 7☐ 4☐ 1 | 1 - 100 |
| … |  | ☐ Élevée (10)☐ Modérée (5)☐ Faible (1) | ☐ 10☐ 7☐ 4☐ 1 | ☐ 10☐ 7☐ 4☐ 1 | 1 - 100 |

## Évaluation de la criticité

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Classement** | **Impact** | **Critère d’impact** |
| 10 | Élevé | Une modification faible ou modérée de ce paramètre a un impact significatif sur un AQC. |
| 5 | Modéré | Une modification importante de ce paramètre ou une petite modification du paramètre, en combinaison avec d'autres facteurs, a un impact significatif sur un AQC. |
| 1 | Faible | Le paramètre n'a aucun impact sur les AQC. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Classement**  | **Cote** | **Critère d’occurrence** |
| 10 | Fréquemment  | On s’attend à une variabilité fréquente de l’attribut de la matière première (c'est-à-dire plus fréquemment que 1 lot de matière première sur 10). La matière première est complexe et susceptible de se dégrader ou d'introduire un dégradant dans le procédé. La défaillance de l'attribut de la matière première est susceptible de se produire fréquemment. |
| 7 | Assez fréquemment  | On s’attend à une variabilité assez fréquente de l’attribut de la matière première (c'est-à-dire une probabilité de 1 lot sur 10 à 1 lot sur 100 de la matière première). La matière première est quelque peu complexe et il est probable qu'elle se dégrade ou qu'un agent de dégradation soit introduit dans le procédé. La défaillance de l'attribut de la matière première est susceptible de se produire assez fréquemment. |
| 4 | Assez rarement | La variabilité de l’attribut de la matière première est peu probable (probabilité de 1 lot de matière première sur 100). La matière première est de nature assez simple et il est peu probable qu'elle se dégrade ou introduise un agent de dégradation dans le procédé. La défaillance de l'attribut de la matière première est peu probable. |
| 1 | Rarement | La matière première est cohérente et simple. Les défaillances dues à l’attribut de la matière première sont peu susceptibles de se produire (c'est-à-dire presque jamais). |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Classement** | **Cote** | **Critère de détection** |
| 10 | Impossible | La défaillance de l’attribut de la matière première n'est pas détectée du tout ou ne l’est pas avant que le produit n'arrive au patient. |
| 7 | Modérée | La défaillance de l’attribut de la matière première peut être détectée par les procédures de libération des lots. |
| 4 | Très probable | La défaillance de l’attribut de la matière première est susceptible d'être détectée avant l'opération unitaire finale. |
| 1 | Presque certaine | La défaillance de l’attribut de la matière première est susceptible d'être détectée avant son utilisation dans le procédé. Des contrôles appropriés sont en place pour maintenir la stabilité de l'attribut de la matière après les essais et avant son utilisation dans le procédé. |

#  Stratégie de contrôle

Ultimement, vous devrez être en mesure de communiquer votre approche de la qualité du produit en vous appuyant sur les risques et en indiquant comment vos attributs matériels critiques (AMC) se combinent avec vos paramètres critiques du procédé (PCP) pour aboutir à un médicament qui répond aux besoins de vos attributs de qualité critiques.

Suivez les étapes de (a) à (c) pour indiquer comment ces éléments se combinent. Ces renseignements peuvent être utilisés dans les documents réglementaires tels que le Résumé global de la qualité.

1. Commencez de manière générale – Que savez-vous à propos de ce qui doit être contrôlé?
* Examinez ce que vous savez sur vos PCP (section 3) et vos AMC (section 4).
* Examinez ce que vous ne savez peut-être pas sur vos PCP et vos AMC.
1. Fournissez des détails – Quels systèmes de gestion de la qualité seront en place?
* Examinez comment votre établissement peut vous aider à contrôler la qualité des produits.
1. Peaufinez – Quels sont les risques potentiels; quelles méthodes d’atténuation des risques peuvent être utilisées?
* Déterminez comment ceux-ci pourraient changer au fil du temps, à mesure que le procédé, les méthodes d'analyse, la variabilité et les risques seront mieux compris.
* Déterminez comment les essais en cours de fabrication peuvent soutenir le contrôle de votre produit.

Documentez vos conclusions en quelques paragraphes.