

Exigences relatives aux documents à fournir lors d'essais cliniques avec des transplants standardisés (TrSt), des médicaments de thérapie génique (TG) ou des organismes génétiquement modifiés (OGM)

Sommaire

1	Champ d'application.....	2
2	Bases légales / instructions	2
3	Définitions	3
4	Abréviations	4
5	Exigences générales et formelles applicables au dossier de demande d'autorisation pour les essais cliniques menés avec des TrSt, des TG et des OGM	5
6	Traitement des demandes chez Swissmedic	5
6.1	Procédure d'autorisation pour les transplants standardisés de thérapie cellulaire somatique et d'ingénierie tissulaire.....	5
6.2	Procédure d'autorisation pour les thérapies géniques (TG) ou les OGM	6
6.3	Procédure d'autorisation d'une modification	6
7	Exigences spécifiques applicables au protocole d'étude.....	7
8	Exigences spécifiques applicables à l'information et au consentement des sujets de recherche.....	7
9	Exigences spécifiques applicables à la brochure de l'investigateur (IB)	8
10	Exigences spécifiques applicables à la documentation de la préparation à l'étude (Investigational Medicinal Product Dossier, IMPD)	8

1 Champ d'application

Le présent aide-mémoire est destiné aux promoteurs et aux investigateurs¹ qui souhaitent obtenir une autorisation de Swissmedic pour réaliser un essai clinique avec des transplants standardisés, des médicaments de thérapie génique ou des organismes génétiquement modifiés ou qui veulent soumettre une modification d'une demande déjà approuvée.

Les particularités de ces produits imposent une adaptation de certaines exigences (décrite dans les chapitres suivants), dont il convient de tenir compte lors de la présentation de la documentation.

2 Bases légales / instructions

Bases juridiques contraignantes :

- Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux (loi sur les produits thérapeutiques, LPT), art. 53 à 57
- Loi fédérale sur la transplantation d'organes, de tissus et de cellules (loi du 8 octobre 2004 sur la transplantation, en vigueur depuis le 1^{er} juillet 2007)
- Loi fédérale du 30 septembre 2011 relative à la recherche sur l'être humain (loi relative à la recherche sur l'être humain, LRH) (état : 1^{er} janvier 2014)
- Ordonnance du 20 septembre 2013 sur les essais cliniques dans le cadre de la recherche sur l'être humain (ordonnance sur les essais cliniques, OClin) (état : 1^{er} janvier 2014)
- Directives E6 de l'ICH sur les bonnes pratiques cliniques (CPMP/ICH/135/95)
- Annexe 2 des directives de l'UE sur les bonnes pratiques de fabrication
- Exigences générales applicables aux médicaments lors de la réalisation d'essais cliniques qui sont énumérées sur le site web de Swissmedic à l'adresse www.swissmedic.ch / Autorisations d'exploitation / Essais cliniques et www.swissmedic.ch / Autorisations d'exploitation / Documents et formulaires

Autres instructions / directives de l'UE non contraignantes juridiquement pour la Suisse (aides pour l'élaboration de la documentation) :

Directives européennes / documents de réflexion

- European Commission 03/12/2009 ENTR/F/SF/dn D (209 35810); Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal
- 21 May 2008, Doc. Ref. EMA/CHMP/410869/2006; Guideline on human cell based medicinal products
- 16 March 2010, EMA/CAT/571134/2009, Committee For Advanced Therapies (CAT); Reflection paper on stem cell-based medicinal products
- 11 March 2011, EMA/CAT/CPWP/573420/2009, Committee for Advanced Therapies (CAT); Reflection Paper on clinical aspects specific to Tissue Engineered Products, Draft
- EMA/149995/2008; CHMP Guideline on safety and efficacy follow-up – Risk management of advanced therapy medicinal products
- 22 March 2007 Doc. Ref. EMA/CHMP/SWP/28367/2007 Corr.; Committee for medicinal products for human use (CHMP) DRAFT Guideline on requirements for first-in-man clinical trials for potential high-risk medicinal products
- 17 December 2009, EMA/CHMP/CPWP/288934/2009; DRAFT Concept paper on the development of a guideline on the risk-based approach according to annex I, Part IV of DIR. 2001/83/EC applied to advanced therapy medicinal products

¹ Dans les essais à l'initiative des investigateurs (« *investigator driven trials* »), l'investigateur doit assumer à la fois les devoirs du promoteur et ceux de l'investigateur.

Guides / règlements de la FDA américaine

- Guidance for Industry: Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy

3 Définitions

Transplant standardisé (TrSt) (produit fini)

Selon l'art. 2, al. 1, let. c de l'ordonnance sur la transplantation (RS 810.211), sont réputés transplants standardisés depuis le 1^{er} mai 2016 :

1. Les produits constitués d'organes, de cellules ou de tissus humains et ceux qui en contiennent, à condition que les organes, tissus et cellules :
 - aient subi une manipulation substantielle ou
 - qu'ils ne soient pas destinés à exercer la même fonction chez le receveur que chez le donneur
2. Les produits constitués d'organes, de cellules ou de tissus animaux et ceux qui en contiennent.

Selon l'art. 2, al. 1, let. d de l'ordonnance sur la transplantation, on entend par manipulation substantielle :

1. La multiplication des cellules par culture cellulaire
2. La modification génétique des cellules
3. La différenciation ou l'activation des cellules

Il peut s'agir en l'occurrence de produits de thérapie cellulaire somatique ou de thérapie génique ex vivo (en vertu de la directive 2003/63/CE, annexe I, partie IV) ainsi que d'ingénierie tissulaire (Tissue Engineering) conformément au règlement précité de l'UE sur les médicaments de thérapie innovante.

Le TrSt est destiné à agir sur l'organisme humain, notamment dans le but de restaurer, d'améliorer ou d'influencer les fonctions physiologiques du corps humain en exerçant un effet pharmacologique, immunologique ou métabolique ou de remplacer des tissus et de soigner ou de prévenir des maladies, blessures ou handicaps.

Promoteur

Selon l'art. 2, let. c OClin, le promoteur est une personne ou institution dont le siège ou une représentation se trouve en Suisse, qui assume la responsabilité de l'initiative d'un essai clinique en Suisse, notamment du lancement, de la gestion et du financement.

Investigateur

Selon l'art. 2, let. d, OClin, l'investigateur est une personne responsable de la réalisation pratique de l'essai clinique en Suisse ainsi que de la protection des personnes participant à l'essai clinique au lieu de réalisation ; lorsqu'un investigateur assume la responsabilité de l'initiative d'un essai clinique en Suisse, il est également promoteur.

Investigator Initiated Trials (ou essais à l'initiative de l'investigateur)

Étude initiée par des médecins sans promoteur commercial, dans laquelle l'investigateur principal assume la fonction de promoteur.

Source Data (données originales ou sources)

Ensemble des informations recueillies dans le cadre d'un essai clinique à partir d'enregistrements originaux (ex. : tracés ECG imprimés, dossiers médicaux, rapports d'analyse imprimés, etc.) qui sont nécessaires à une reconstruction et à une évaluation complètes.

Case Report Form (CRF)

Document (papier ou électronique) dans lequel les données relatives à l'essai dont le protocole d'étude impose la collecte sont recensées et rapportées au promoteur.

Plan d'investigation clinique (protocole d'étude)

Document dans lequel l'objectif/les objectifs, le schéma, la méthodologie, les considérations statistiques et l'organisation de l'essai clinique sont décrits.

Préparation à l'étude

Forme galénique d'un principe actif ou d'un placebo qui est testée ou utilisée en tant que substance de référence dans le cadre d'un essai clinique.

Investigator's Brochure (IB) (brochure de l'investigateur)

Document rassemblant les données cliniques et non-cliniques relatives à la préparation à l'étude qui sont pertinentes pour les études menées chez l'être humain.

Médicament de thérapie génique

Définition identique à celle donnée dans le règlement 1394/2007 de l'UE.

OGM

Médicaments contenant des organismes génétiquement modifiés au sens de l'ordonnance du 10 septembre 2008 sur la dissémination dans l'environnement, notamment des virus reproductibles.

Médicament de thérapie cellulaire somatique

Définition identique à celle donnée dans le règlement 1394/2007 de l'UE.

Produit issu de l'ingénierie tissulaire (Tissue Engineering)

Définition identique à celle donnée dans le règlement 1394/2007 de l'UE.

Produit fini (médicament)

« Se compose de la substance active formulée dans son conditionnement primaire pour l'usage médical prévu et dans sa combinaison finale pour les médicaments de thérapie innovante combinée » (voir directive 2009/120/CE ou 2003/63/CE partie IV).

Substance active (principe actif)

Se compose de cellules et/ou tissus ayant fait l'objet d'opérations d'ingénierie ou de cellules génétiquement modifiées (voir directive 2009/120/CE).

Composants utilisés durant la fabrication (matières premières)

« Matières utilisées durant la fabrication de la substance active (milieux de culture, facteurs de croissance) et qui ne sont pas destinées à faire partie de la substance active » (voir directive 2009/120/CE et instructions concernant la documentation à fournir pour les demandes d'autorisation de TrSt).

Matières de départ

Voir directive 2009/120/CE et les instructions concernant la documentation à fournir pour les demandes d'autorisation de TrSt.

4 Abréviations

CRF	Case Report Form
TG	Médicament de thérapie génique
OGM	Organisme génétiquement modifié

IB	Investigator's Brochure
ICH E6	Directive de l'ICH pour les bonnes pratiques cliniques
IMPD	Investigational Medicinal Product Dossier
OClin	Ordonnance sur les essais cliniques dans le cadre de la recherche sur l'être humain (ordonnance sur les essais cliniques)
ASSM	Académie Suisse des Sciences Médicales
TrSt	Transplant standardisé

5 Exigences générales et formelles applicables au dossier de demande d'autorisation pour les essais cliniques menés avec des TrSt, des TG et des OGM

La documentation présentée pour la première demande d'autorisation et pour des modifications d'un essai clinique doit comprendre les pièces suivantes : 1 exemplaire papier original, plus un exemplaire sur CD-ROM ou DVD de tous les documents présentés. Si la demande porte sur une thérapie génique ou des OGM, 3 CD-ROM ou DVD supplémentaires doivent être fournis en plus de l'exemplaire papier original.

L'ensemble de la correspondance doit être envoyé à l'adresse suivante :

Swissmedic
Institut suisse des produits thérapeutiques
Division Services d'inspection et autorisations / section Transplants
Case Manager
Hallerstrasse 7
3012 Berne

Les documents de la demande d'autorisation doivent être présentés dans un ordre précis dans un classeur à 20 intercalaires. Les instructions formulées dans la liste de contrôle « Documents pour essais cliniques Thérapie génique/OGM » (I-315.AA.01-A12) concernant l'ordre et l'étiquetage des différentes sections et, par analogie, les exigences liées à la documentation à fournir pour les demandes d'autorisation d'un essai clinique avec des médicaments doivent être respectées.

La lettre d'accompagnement doit comprendre visiblement les numéros suivants :

- numéro de l'essai / numéro de protocole
- numéro EudraCT (si disponible)
- numéro de référence de Swissmedic (s'il s'agit d'une modification apportée à un essai déjà autorisé).
- liste des documents soumis avec date et numéro de version

Les exigences particulières à respecter pour les transplants standardisés, les TG ou les OGM applicables au contenu des différentes sections sont décrites dans les chapitres ci-après.

6 Traitement des demandes chez Swissmedic

6.1 Procédure d'autorisation pour les transplants standardisés de thérapie cellulaire somatique et d'ingénierie tissulaire

Toute personne qui souhaite mener des essais cliniques avec des transplants standardisés en utilisant la thérapie cellulaire somatique et l'ingénierie tissulaire doit obligatoirement, conformément à l'art. 54 de la loi sur les produits thérapeutiques, obtenir une autorisation avant le début des essais. L'institut confirme la réception de la demande au promoteur dans un délai de sept jours et lui indique les éléments du dossier qui ne sont pas conformes aux exigences formelles (art. 33, al. 1 OClin). Il rend une décision dans les 30 jours à compter de la confirmation de la réception du dossier conforme aux exigences formelles (art. 33, al. 2 OClin).

Si un produit thérapeutique est utilisé pour la première fois sur des personnes ou s'il est fabriqué selon un nouveau procédé, ce délai peut être prolongé de 30 jours au plus conformément à l'art. 33, al. 3 OClin. Cette prolongation est communiquée au promoteur. Si l'institut exige des informations supplémentaires au sens de l'art. 31, al. 2 OClin, le délai est suspendu jusqu'à la réception de ces documents.

En l'absence d'objections ou de demandes complémentaires de la part de Swissmedic, la demande est approuvée dans le délai indiqué, est assortie d'un numéro de référence et fait l'objet de l'envoi d'une confirmation d'autorisation. Les cantons (pharmacien cantonal, médecin cantonal) et la/les commission(s) d'éthique concernés sont informés.

En cas de non-respect des dispositions légales, l'institut peut demander des compléments d'information ou faire dépendre l'autorisation du respect de conditions (qui doivent être remplies avant l'inclusion du premier patient) et/ou de charges (qui peuvent être satisfaites après l'inclusion du premier patient, mais dans le délai fixé).

6.2 Procédure d'autorisation pour les thérapies géniques (TG) ou les OGM

Toute personne qui souhaite mener des essais cliniques avec des médicaments de thérapie génique ou des OGM doit obligatoirement, conformément à l'art. 54 de la loi sur les produits thérapeutiques et à l'art. 35 OClin, obtenir une autorisation avant le début des essais. L'institut confirme la réception de la demande au promoteur dans un délai de sept jours et lui indique les éléments du dossier qui ne sont pas conformes aux exigences formelles (art. 33, al. 1 OClin). Conformément à l'art. 35, al. 5 OClin, il octroie l'autorisation dans un délai de 60 jours après confirmation de la réception du dossier conforme aux exigences formelles.

Si un produit thérapeutique est utilisé pour la première fois sur des personnes ou s'il est fabriqué selon un nouveau procédé, ce délai peut être prolongé de 30 jours au plus conformément à l'art. 33, al. 3 OClin. Cette prolongation est communiquée au promoteur.

Avant d'octroyer l'autorisation, l'institut requiert l'avis de la Commission fédérale d'experts pour la sécurité biologique (CFSB), de l'Office fédéral de l'environnement (OFEV) et de l'OFSP (art. 35, al. 2 OClin).

En cas d'avis positif, Swissmedic décide d'autoriser l'essai revendiqué dans le délai susmentionné en lui attribuant un numéro de référence et en envoyant une confirmation d'autorisation, puis informe les cantons (pharmacien cantonal ou médecin cantonal) et la/les commission(s) d'éthique concernés, ainsi que l'OFSP, l'OFEV et la CFSB. En vertu de l'art. 35, al. 6 OClin, l'autorisation ainsi délivrée est valable pour la durée de l'essai clinique, mais au maximum pendant cinq ans après avoir été octroyée.

6.3 Procédure d'autorisation d'une modification

On distingue ici entre les modifications essentielles et les modifications mineures.

Selon l'art. 34, al. 1 OClin, les modifications essentielles apportées à un essai clinique autorisé doivent être approuvées par l'institut avant leur mise en œuvre. Les mesures qui doivent être prises immédiatement pour la protection de la personne participant à l'essai clinique sont exemptées de cette obligation. L'institut confirme la réception de la demande au promoteur dans un délai de sept jours et lui indique les éléments du dossier qui ne sont pas conformes aux exigences formelles.

Outre les types de modification précisés à l'art. 34 OClin, les modifications considérées comme essentielles peuvent être les suivantes :

- amendements au protocole ;
- nouveau centre ;
- changement d'investigateur principal (par centre) ;
- changement de promoteur ;
- changement d'investigateur secondaire ou investigateur secondaire supplémentaire ;
- modification de l'information destinée aux patients ;
- modification de la déclaration de consentement ;
- nouveaux documents pour les patients/documents pour les patients modifiés ;

- nouvelles annonces/annonces modifiées ;
- nouveaux contrats/contrats modifiés ;
- modification d'une assurance ;
- nouveaux numéros de lot/nouveau certificat d'analyse (ce type de modification peut également être considéré comme « mineur » ; décision « au cas par cas ») ;
- nouvelle brochure de l'investigateur / brochure de l'investigateur modifiée ;
- modifications dans le procédé de fabrication/la qualité de la préparation à l'étude.

Toutes les modifications essentielles sont approuvées dans un délai de trente jours suivant la réception du dossier de demande de modification complet.

Les autres modifications portant sur des documents transmis à l'institut doivent être annoncées aussi rapidement que possible et leur réception est confirmée par l'envoi d'une lettre de prise acte. L'autorisation d'une modification essentielle au protocole est communiquée à la/aux commission(s) d'éthique concernée(s). Le cas échéant, l'OFSP, l'OFEV et la CFSB sont également impliqués dans la procédure lorsque la modification concerne des essais cliniques avec des médicaments de thérapie génique ou des OGM. En cas de non-respect des dispositions légales, l'institut peut demander des compléments d'information ou faire dépendre l'approbation de la modification du respect de charges et/ou de conditions.

7 Exigences spécifiques applicables au protocole d'étude

D'une manière générale, le contenu et la structure du protocole doivent être conformes aux exigences énoncées dans les directives E6 de l'ICH. Les points à prendre en considération lors de l'établissement du protocole d'un essai clinique avec des transplants standardisés, des TG ou des OGM, puis à traiter de manière adéquate sont notamment les suivants :

- définition claire du début et de la fin de l'étude (p. ex. : première visite du premier patient [« first patient in »] et dernière visite du dernier patient [« last patient out »]) ;
- informations détaillées sur la compatibilité du donneur et la procédure de don ;
- informations détaillées sur la traçabilité, la traçabilité des produits (du donneur au receveur et du receveur au donneur, même si donneur et receveur ne sont qu'une seule et même personne) ;
- informations sur la manière dont la traçabilité peut être garantie même après la fin de l'étude ;
- si l'essai implique des dispositifs médicaux : description précise de leur fonction et indication de l'évaluation de la conformité ;
- informations sur les interventions chirurgicales nécessaires dans le cadre du prélèvement et de l'administration et sur les traitements complémentaires. S'agit-il d'opérations ou de traitements standardisés ? Font-ils partie de l'étude ?
- informations concernant le suivi (y compris le suivi à long terme) basées sur une évaluation des risques. Comment le contact avec les sujets/patients sera-t-il garanti et maintenu même après la fin de l'étude ? Indication précise de ce que couvrira l'étude prévue. Si d'autres études sont prévues, brève mention de ces dernières. Indication si le suivi s'applique également aux sujets/patients qui n'ont pas terminé (volontairement ou non) l'étude ;
- indication claire des données considérées comme des données sources (« source data »).

8 Exigences spécifiques applicables à l'information et au consentement des sujets de recherche

Les modèles d'information aux patients/sujets peuvent être téléchargés sur le site web des commissions d'éthique suisses relative à la recherche sur l'être humain (swissethics) (http://www.swissethics.ch/templates_f.html).

Pour les transplants standardisés, les TG et les OGM, ces documents doivent spécifiquement comprendre les éléments suivants :

- indication des parties de l'essai qui seront expérimentales ; s'il s'agit de produits cliniques qui n'ont encore jamais été testés chez l'être humain, il faut clairement le mentionner ;
- informations sur toutes les options thérapeutiques établies ; le cas échéant, il doit être indiqué si la caisse-maladie du patient/sujet doit prendre une partie des frais en charge ;
- informations compréhensibles sur les éventuels risques potentiels encore mal connus des cellules transplantées (p. ex. : informations sur l'oncogénicité, l'expansion cellulaire) ;
- si des échantillons cellulaires ou tissulaires sont prélevés pendant l'essai clinique pour des analyses ultérieures en lien avec la maladie étudiée ou la préparation à l'étude, le patient doit recevoir des informations sur ces échantillons, leur analyse et leur durée de conservation dans l'information destinée aux patients ; l'accord du patient doit être clarifié avec une case oui/non à cocher ; de plus, le patient doit être informé du fait qu'il aura à tout moment le droit de demander la destruction de ces échantillons ;
- en cas de prélèvement d'échantillons dans un but encore imprécis ou non déterminé, il est possible de faire signer au patient un consentement général ; des modèles de consentements généraux de ce type peuvent être téléchargés sur le site web de la Communauté de travail des commissions d'éthique suisses relative à la recherche sur l'être humain (swissethics) (<http://swissethics.ch/templates.html>) ;
- indication si des données seront publiées ou non ; si oui, sous quelle forme (anonyme ?) ?

9 Exigences spécifiques applicables à la brochure de l'investigateur (IB)

Pour qu'un essai clinique puisse être autorisé, le requérant doit présenter une brochure de l'investigateur (« Investigator's Brochure » ; exigence également applicable aux études à l'initiative de l'investigateur).

Les chapitres dédiés à la qualité doivent comprendre des informations détaillées sur la fabrication et la qualité du produit à l'étude (IP). Les chapitres relatifs aux études non-cliniques (préclinique) et à la clinique doivent décrire les études non-cliniques et cliniques réalisées avec le produit à l'étude (y compris les événements indésirables observés). Si aucune donnée préclinique ou clinique n'est encore disponible pour le produit à l'étude, des études menées avec d'autres préparations peuvent aussi être présentées. Le requérant doit alors démontrer la mesure dans laquelle les données sont transposables à l'utilisation du produit à l'étude.

10 Exigences spécifiques applicables à la documentation de la préparation à l'étude (Investigational Medicinal Product Dossier, IMPD)

Les directives relatives à la qualité pharmaceutique des préparations à l'étude sont fondées sur la loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (loi sur les produits thérapeutiques, LPT_H ; RS 812.21) et sa mise en œuvre dans la loi fédérale du 30 septembre 2011 relative à la recherche sur l'être humain (loi relative à la recherche sur l'être humain, LRH ; RS 810.30) et dans l'ordonnance du 20 septembre 2013 sur les essais cliniques dans le cadre de la recherche sur l'être humain (ordonnance sur les essais cliniques, OClin ; RS 810.305) (état : 1^{er} janvier 2014).

L'ICH n'a défini aucune exigence formelle pour la documentation des préparations cliniques à l'étude. Toutefois, il convient de respecter les exigences formelles établies pour la partie Qualité dans la directive M4Q (R1) de l'ICH intitulée « The Common technical Document ».

Les prescriptions énoncées ci-après s'appliquent à la partie Qualité (CMC, Chemistry, Manufacturing and Controls) de la documentation à présenter lors de la demande d'autorisation. Elles décrivent la structure et les aspects formels que la documentation de la qualité doit respecter. Ces prescriptions ont été établies en s'appuyant sur la directive de l'Agence européenne des médicaments (EMA) intitulée « Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials » (CHMP/QWP/185401/2004).

La structure de la directive de l'EMA correspond en majeure partie à celle de la directive M4Q(R1) de l'ICH, ce qui permet de constituer progressivement la partie « Qualité » du moment où une étude clinique est approuvée jusqu'à la présentation du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché. Une description du contenu de chaque sous-titre/chapitre est disponible à l'annexe 1 du présent document. Cette description n'est pas exhaustive et vise à donner des exemples de contenus possibles. Si possible, le contenu de chaque chapitre doit être basé sur les directives correspondantes de l'ICH.

Annexe 1

Documentation des préparations à l'étude : informations détaillées sur les différents chapitres

2.2.1.S. Substance active (*principe actif*)

2.2.1.S.1. Informations générales

- Les composants exacts de la/des substance(s) active(s), y compris le nom des fabricants, doivent être indiqués.
- Résumé des propriétés physiques, physiologiques et biologiques de la substance active (origine, phénotype, marqueur cellulaire, etc.), y compris description des autres matériaux comme les molécules bioactives (facteurs de croissance, p. ex.) et/ou des composants structurels (matrices, dispositifs médicaux, etc.), si ces derniers font partie intégrante de la substance active.

2.2.1.S.2. Fabrication

2.2.1.S.2.1. Fabricant

- Le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant et de ses prestataires (y compris pour l'analytique), ainsi que de chaque site de production proposé ou de chaque installation impliqués dans la fabrication et les contrôles doivent être indiqués.

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

- Schéma détaillé clair récapitulant l'ensemble du procédé de fabrication, à partir du moment où des tests portant sur le donneur sont pratiqués jusqu'à ce que la substance active soit prête et testée. Ce diagramme doit montrer :
 - les étapes essentielles du travail ;
 - les matières premières et les matières de départ nécessaires lors de chaque étape ;
 - les contrôles réalisés lors de chaque étape ;
 - les appareils utilisés à chaque étape ;
 - les locaux dans lesquels chaque étape se déroule ;
 - les directives de fabrication sur lesquelles le processus est fondé ;
 - les produits intermédiaires fabriqués.
- Chaque étape de la fabrication doit être décrite en détail, à partir du moment où des tests portant sur le donneur sont pratiqués jusqu'à ce que la substance active soit prête et testée. Ce faisant, il convient de fournir des informations sur les points suivants :
 - équipements pour le prélèvement des cellules et des tissus, procédures de prélèvement, critères de sélection et d'exclusion des donneurs ;
 - résumé descriptif des procédés de fabrication ;
 - paramètres des procédés (p. ex. : volumes, températures, niveaux de doublement de la population, conditions d'incubation, délais critiques, concentrations cellulaires, confluence) ;
 - contrôles en cours de fabrication et critères d'acceptation utilisés pendant ces derniers (détails au chapitre « Contrôle des étapes critiques et des produits intermédiaires ») ;
 - matières de départ utilisées (détails au chapitre « Contrôle des matériaux ») ;
 - conditionnements utilisés (détails au chapitre « Conditionnement ») ;
 - appareils et locaux utilisés (détails au chapitre « Locaux et appareils ») ;
- Plan de prélèvement.
- Description et caractérisation des produits intermédiaires (p. ex. : systèmes de banque cellulaire, vecteurs génétiques, cultures primaires).
- Le cas échéant, informations sur le stockage de la substance active et des produits intermédiaires possibles.
- Le cas échéant, description des procédures de transfert entre les appareils, les zones blanches et les bâtiments pour les matières de départ, les produits intermédiaires et la substance active. Le cas échéant, description de l'expédition.
- Description du système de numérotation des lots et de la taille des lots.
- Le cas échéant, description des procédures possibles pour réduire le nombre de germes qui sont réalisées sur des matières cellulaires de départ
- Méthodes et mesures permettant de garantir une production aseptique.

2.2.1.S.2.3. Contrôle des matériaux

- L'ensemble des matières premières utilisées lors de la fabrication de la substance active ou des produits intermédiaires (p. ex. : matières premières cellulaires, banques cellulaires, excipients, dispositifs médicaux, biomatériaux, vecteurs viraux, plasmides, médicaments, solutions, milieux, récipients, substances biologiquement actives comme des facteurs de croissance et des enzymes, matériaux à usage unique et matériaux réutilisables en contact direct avec le produit, y compris procédés de stérilisation employés) doit être énuméré et décrit en détail.
- Informations résumées sur le don, l'obtention et le contrôle des cellules et tissus humains utilisés comme matières de départ. Si des cellules ou des tissus critiques (tissus cancéreux, cellules souches, par exemple) sont utilisés comme matières de départ, leur utilisation doit être justifiée.
- Certificats (ex. : certificats d'analyse, certificat de conformité, marquages CE) pour toutes les matières premières.
- Spécification des matières premières.
- Informations montrant que les matières premières sont appropriées (pour une utilisation *in vitro* ou chez l'être humain).
- Exigences en matière de sécurité virale et d'innocuité virale des matières premières, y compris justificatifs.
- Description de l'origine, du fabricant et de la caractérisation (y compris de l'activité biologique) des matériaux d'origine biologique.
- Le cas échéant, exigences spécifiques applicables aux matériaux d'origine humaine ou animale concernant les encéphalopathies spongiformes animales transmissibles (EST).
- Dans le cas de produits xénogéniques à base de cellules, des données sur la provenance des animaux (notamment leur origine géographique, leur détention et leur âge), les critères d'acceptation spécifiques, les mesures permettant de prévenir et de suivre les infections chez les animaux sources/donneurs, la détection d'agents infectieux chez les animaux, y compris les virus et micro-organismes transmis verticalement, et des justificatifs de l'adéquation des installations de détention des animaux doivent être fournis.
- Les systèmes d'essais de toutes les substances additionnelles (supports, matrices, dispositifs médicaux, biomatériaux, biomolécules et/ou autres composants) qui sont associées à des cellules modifiées biotechnologiquement dont elles font partie intégrante doivent être décrits et justifiés.
- Contrôles pratiqués sur les matières premières, y compris brève description des méthodes analytiques utilisées.
- Plan de prélèvement d'échantillons pour toutes les matières premières.
- Description du stockage des matières premières.

2.2.1.S.2.4. Contrôle des étapes critiques du procédé de fabrication et des produits intermédiaires

- Analyse des risques portant sur l'ensemble du processus de fabrication afin d'identifier les étapes critiques de la fabrication.
- Liste des étapes critiques.
- Liste de toutes les méthodes analytiques utilisées pour surveiller les étapes critiques et les produits intermédiaires, y compris critères d'acceptation.
- Validation des méthodes analytiques.

2.2.1.S.2.5. Validation et évaluation de procédé

- Ces points doivent être renseignés uniquement dans le cadre d'études pivots.

2.2.1.S.3. Caractérisation

- Origine des cellules (autogènes, allogènes ou xénogènes) (en cas de matière de départ d'origine animale, indiquer aussi le pays d'origine).
- Identité de la substance active, type de cellules.
- Lorsque disponibles, résultats du test d'activité biologique (« potency assay »).

- Pureté (exigences applicables aux impuretés cellulaires, impuretés microbiologiques et autres agents adventices possibles).

2.2.1.S.4. Contrôle de la substance active (principe actif)

2.2.1.S.4.1. Spécifications de la substance active

- Description des spécifications à respecter pour la libération de la substance active (y compris, notamment, courte description de la substance active, des paramètres contrôlés, des critères d'acceptation et des méthodes utilisées).

2.2.1.S.4.2. Méthodes analytiques

- Description de toutes les méthodes analytiques critiques utilisées dans le cadre du contrôle de la qualité (p. ex. : identité, pureté, impuretés, fonctionnalité).

2.2.1.S.4.3. Validation des méthodes analytiques

- Lorsque disponible, validation des méthodes analytiques (plan et rapport de validation).

2.2.1.S.4.4. Analyse de lots

- Réalisation et documentation du contrôle des lots (« batch review »).
- Libération de la substance active.

2.2.1.S.4.5. Justification des spécifications

2.2.1.S.5. Normes et matériaux de référence

- Informations sur les normes de référence et les matériaux de référence (certificats d'analyse).

2.2.1.S.6. Conditionnement

- Description du récipient primaire (y compris de ses composants) et, éventuellement, du récipient secondaire.
- Marquage des récipients (étiquetage).
- Exigences liées à la qualité du récipient primaire.
- Discussion autour de l'adéquation du récipient primaire et/ou secondaire (y compris innocuité, comportement d'absorption, « Extractables & Leachables », protection contre les contaminations, compatibilité entre la substance active et les matières premières du récipient, etc.).

2.2.1.S.7. Stabilité

- Lorsque disponible, description des études réalisées pour la substance active.
- Description du protocole d'étude (y compris des conditions de stockage, des conditions environnementales, du plan de prélèvement d'échantillons).
- Définition des paramètres contrôlés, y compris des critères d'acceptation.
- Résumé des études de stabilité.
- Conclusions tirées des études de stabilité (p. ex. : température à utiliser pour l'entreposage, définition de dates d'expiration).

2.2.1.P. Produit fini

2.2.1.P.1. Description et composition

- Description de la composition qualitative et quantitative (p. ex. : principes actifs, excipients, conservateurs, composants non-cellulaires tels que des matrices, des supports ou des dispositifs médicaux)
- Fonction des composants.
- Description de la forme galénique.
- Description des récipients.

2.2.1.P.2. Développement

- Courte description du développement de la préparation à l'étude.

2.2.1.P.3. Fabrication

2.2.1.P.3.1. Fabricant

- Noms, adresses et responsabilités de tous les fabricants impliqués dans la fabrication et les tests (y compris l'analytique externe).

2.2.1.P.3.2. Composition des lots

- Le cas échéant, la taille des lots doit être indiquée.

2.2.1.P.3.3. Description de la fabrication et contrôles en cours de fabrication

- Un diagramme et un résumé descriptif du procédé de fabrication doivent être fournis. Le cas échéant, il convient de décrire et de justifier l'ajout de matières de départ comme des dispositifs médicaux, des supports ou matrices, des biomatériaux, des biomolécules et/ou d'autres composants.
- Les mesures visant à garantir la qualité microbiologique doivent être présentées en détail.

2.2.1.P.3.4. Contrôle des processus critiques et des produits intermédiaires

- Les étapes critiques de la fabrication identifiées et les contrôles menés pendant ces étapes doivent être indiqués dans un bref résumé.

2.2.1.P.3.5. Validation et évaluation de procédé

- Informations non nécessaires.

2.2.1.P.4. Contrôle des excipients

2.2.1.P.4.1. Spécifications

- Refer to Pharmacopoeias or, if not described there, attach a certificate of analysis.
- Si possible, renvoyer à la pharmacopée applicable ou, si les spécifications ne sont pas décrites dans cette dernière, joindre les certificats d'analyse correspondants.

2.2.1.P.4.2. Méthodes d'analyse

- Si le requérant ne peut pas faire référence à une méthode décrite dans la pharmacopée, la méthode utilisée doit être décrite.

2.2.1.P.4.3. Validation des méthodes analytiques

- Premières études d'évaluation, lorsque disponibles.
- Une validation complète des méthodes analytiques est obligatoire dans le cadre des études pivots.

2.2.1.P.4.4. Justification des spécifications

- Si disponibles. Impérativement obligatoire pour les études pivots.

2.2.1.P.4.5. Excipients d'origine humaine et animale

- Tous les excipients d'origine humaine ou animale qui entrent en contact avec le produit fabriqué pendant le procédé de fabrication doivent être identifiés et leur emploi au cours de la production doit être décrit.

2.2.1.P.4.6. Excipients nouveaux (p. ex. : composant du milieu de transport)

- Il convient de fournir des informations sur chaque excipient et, le cas échéant, de décrire les interactions entre celui-ci et les cellules ou les tissus.
- Toutes les informations pertinentes sur un dispositif médical utilisé dans une préparation à l'étude combinée doivent être présentées. Si l'organisme d'évaluation de la conformité (notified body) a évalué la partie du produit constituée du dispositif, les résultats de ce contrôle doivent être fournis.

2.2.1.P.5. Analytique du produit fini

2.2.1.P.5.1. Spécification(s)

- Pour les études cliniques de phase I/II, il convient d'indiquer les spécifications provisoires (y compris les paramètres contrôlés, les critères d'acceptation et les méthodes analytiques utilisées).
- Pour les études pivots, les spécifications finales correspondantes doivent être présentées.

2.2.1.P.5.2. Méthodes analytiques

- Toute méthode analytique mentionnée dans les spécifications doit être décrite.

2.2.1.P.5.3. Validation des méthodes analytiques

- L'applicabilité ou la qualification des méthodes analytiques dans le cadre des études cliniques de phase I/II doit être établie. Dans le cas d'une étude pivot, la validité des méthodes analytiques utilisées doit être démontrée (plan et rapport de validation).

2.2.1.P.3.4. Analyse de lots

- Des analyses de lots doivent être fournies sous la forme d'un tableau ou d'un certificat d'analyse. Les numéros de lot, la taille des lots, le lieu de fabrication, les méthodes analytiques, les critères d'acceptation et les résultats des analyses doivent être indiqués.

2.2.1.P.5.5. Caractérisation des impuretés

- Les éventuelles impuretés supplémentaires présentes dans le produit fini qui n'ont pas été mentionnées au point 3.1.S.3.2 doivent être indiquées.

2.2.1.P.5.6. Justification des spécifications

- Lorsque disponible, la justification des spécifications provisoires ou finales, y compris des méthodes utilisées pour le contrôle et les critères d'acceptation, doit être présentée.
- Des limites supérieures doivent être fixées pour les impuretés. Elles peuvent être préliminaires et doivent être justifiées en prenant en considération les résultats des études précliniques.

2.2.1.P.6. Normes ou matériaux de référence

- Si possible, les paramètres pour la caractérisation des références ou normes doivent être exposés. Le cas échéant, un renvoi à la section 3.2.S.5 est possible.

2.2.1.P.7. Système de fermeture du conditionnement (container closure system)

- Courte description de l'emballage (récipient primaire et secondaire). Étiquetage de la préparation à l'étude et, le cas échéant, moyens nécessaires à la reconstitution du produit.

2.2.1.P.8. Stabilité

- Résultats des études de stabilité sous forme de tableau, y compris résumé des tests de stabilité réalisés jusqu'à ce moment-là. Déduction à partir de ces données d'une durée de conservation pour la préparation à l'étude.

2.2.1.A. Annexes

2.2.1.A.1. Contrôle de la sécurité des agents adventices

- Toute forme de risque potentiel d'EST doit être présentée dans un tableau et discutée dans le cadre d'une analyse des risques. Des informations détaillées sur les moyens de minimiser ou de prévenir un risque d'EST doivent en outre être fournies.
- Concernant la sécurité virale, des informations sur le contrôle des risques d'une contamination virale potentielle doivent être présentées. L'introduction de virus dans le produit et leur élimination dans le cadre du procédé de fabrication doivent avoir été contrôlées.

- Il convient de réaliser une analyse préliminaire des risques avec une évaluation critique du choix et du contrôle des matières de départ, des excipients et des réactifs. Des stratégies permettant de détecter la présence d'additifs ou des mesures visant à réduire la présence de virus lors de la fabrication doivent par ailleurs être discutées dans le cadre de l'analyse.