

## **Perspective réglementaire sur le développement de vaccins préventifs Pour les maladies infectieuses mondiales**

### **DIAPOSITIVE 1**

Cette présentation présente les perspectives réglementaires sur le développement de vaccins préventifs contre les maladies infectieuses mondiales. La FDA a publié un document d'orientation, "Guidance for Industry : General Principles for Development of Vaccines to Protect Against Global Infectious Diseases" (Principes généraux pour la mise au point de vaccins destinés à protéger contre les maladies infectieuses mondiales), qui donne plus de détails sur la pensée actuelle de la FDA.

La FDA a élaboré ce document d'orientation pour répondre aux questions et aux préoccupations concernant :

UN : Qu'il s'agisse que la FDA puisse homologuer des vaccins pour protéger contre des maladies infectieuses ou des affections qui ne sont pas endémiques ou qui n'ont pas été signalées aux États-Unis ?

Deux : si les voies réglementaires menant à l'homologation aux États-Unis pour la mise au point de vaccins contre les maladies infectieuses qui ne sont pas endémiques ou qui n'ont pas été signalées aux États-Unis, sont-elles les mêmes que pour les vaccins contre les maladies qui sont endémiques aux États-Unis ; et

TROIS : si les promoteurs peuvent soumettre des données provenant d'essais cliniques menés à l'extérieur des États-Unis à l'appui de l'homologation d'un produit.

### **DIAPOSITIVE 2**

Cette présentation concerne :

Le besoin de santé publique en matière de vaccins contre les maladies infectieuses mondiales, les lois et règlements applicables qui régissent le développement des vaccins, les voies d'homologation des vaccins par la FDA, les considérations concernant la conduite d'essais cliniques à l'étranger et les approches de la FDA pour accélérer les vaccins contre les maladies et affections graves.

### **DIAPOSITIVE 3**

Au cours de la dernière décennie, nous avons été témoins de la prévalence accrue des maladies infectieuses émergentes et ré-émergentes qui menacent la santé publique mondiale. Il s'agit notamment de la dengue, de la tuberculose, du paludisme, des maladies entériques, de Zika, des virus de la grippe H1N1 et H7N9, de l'Ebola, du MERS et d'autres menaces.

Des vaccins sûrs et efficaces sont nécessaires pour faire face à ces menaces et aux menaces futures.

La mise au point et la disponibilité accrue de vaccins contre les maladies infectieuses mondiales profiteront à la santé publique américaine et mondiale.

#### **DIAPOSITIVE 4**

La FDA peut-elle homologuer des vaccins pour protéger contre des maladies infectieuses ou des affections qui ne sont pas endémiques ou qui n'ont pas été signalées aux États-Unis ? Oui. Les lois et règlements qui permettent à la FDA d'homologuer des vaccins contre certaines maladies infectieuses mondiales sont examinés sur la diapositive suivante.

#### **DIAPOSITIVE 5**

Le pouvoir de la FDA de réglementer les médicaments et les produits biologiques, y compris les vaccins, relève de l'article 351 de la Public Health Service Act des États-Unis. La Food and Drug Administration Act de 2007 a modifié la Food Drug and Cosmetics Act pour permettre à la FDA d'accorder un examen prioritaire pour le traitement et la prévention de certaines maladies tropicales, y compris la tuberculose, le paludisme, le choléra et " toute autre maladie infectieuse pour laquelle il n'existe pas de marché significatif dans les pays développés ".

Les règlements spécifiques du Code of Federal Regulations, ou CFR, s'appliquent à l'évaluation des vaccins expérimentaux et fournissent des voies d'accès à l'approbation de mise en marché ou à l'homologation de ces produits.

#### **DIAPOSITIVE 6**

Les études cliniques à l'appui de l'homologation des produits biologiques aux États-Unis doivent être menées dans le cadre d'une demande de recherche de médicament nouveau connue sous le nom de "IND".

Cette diapositive décrit les étapes de l'examen et de la réglementation des vaccins à l'aide de l'IND des États-Unis, depuis la phase 1 jusqu'à la phase 4 post-approbation.

En vertu des règlements de la FDA, les vaccins et les produits connexes sont progressivement évalués dans le cadre d'études cliniques afin d'établir l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité. L'autorisation de mener des études cliniques n'est accordée qu'après l'examen d'une demande de IND par la FDA. Les études cliniques peuvent devenir plus complexes et de plus grande envergure à mesure que les produits passent par les différentes phases indiquées. Les études cliniques des phases 1, 2 et 3 peuvent aboutir à la présentation d'une demande de licence biologique complète, connue sous le nom de BLA, qui fournit à la FDA tous les renseignements et les données nécessaires à l'examen et à l'obtention éventuelle d'une licence. Des études peuvent également être menées après l'obtention de la licence au cours de la phase 4 afin de fournir des données supplémentaires sur l'innocuité et l'efficacité, au besoin.

Les promoteurs ont également la possibilité de demander une consultation pré-IND.

Lors de la réunion pré-IND, la FDA peut examiner et discuter avec le promoteur de ses études précliniques, répondre à toute question de toxicologie pharmacologique et examiner le plan de développement clinique proposé pour le produit. Des informations complémentaires sont fournies dans le "Conseils pour l'industrie : réunions formelles avec les promoteurs et les demandeurs de produits PDUFA" de la FDA.

La plupart des vaccins sont d'abord étudiés sur des adultes en bonne santé, afin d'obtenir des informations initiales sur l'innocuité et l'immunogénicité d'un produit. Ensuite, au fur et à mesure que l'on en sait plus, l'étude se poursuit dans la population ciblée. Avant d'étudier le produit chez l'enfant, il est nécessaire d'obtenir des informations sur les perspectives de bénéfices et sur son efficacité.

### **DIAPOSITIVE 7**

Les promoteurs peuvent-ils soumettre des données provenant d'essais cliniques menés à l'extérieur des États-Unis à l'appui de l'homologation d'un produit.

Oui. En vertu du CFR 21 312.120, la FDA acceptera comme soutien d'une IND ou pour appuyer une demande d'approbation de commercialisation une étude clinique étrangère bien conçue et bien menée à l'étranger qui n'est pas menée dans le cadre d'une IND si certaines conditions sont remplies.

### **DIAPOSITIVE 8**

La FDA accepte les données provenant d'essais cliniques étrangers non réalisés dans le cadre de la IND, à condition que les études soient pertinentes, bien conçues, bien menées, réalisées par des investigateurs qualifiés et menées conformément à des principes éthiques acceptables pour la communauté mondiale. Les études répondant à ces critères peuvent être utilisées à l'appui d'investigations cliniques aux États-Unis et/ou pour l'obtention d'un permis d'exercice. Les règlements qui précisent ces conditions de façon plus détaillée sont contenus dans le CFR 21 312.120.

### **DIAPOSITIVE 9**

Les études cliniques effectuées à l'étranger peuvent ou non être menées dans le cadre de l'IND américaine.

Les avantages de mener ces études à l'étranger dans le cadre du processus IND des États-Unis comprennent la possibilité d'un dialogue prospectif sur la conception d'essais cliniques acceptables et la mise en évidence des problèmes potentiels. Lors des réunions officielles préalables à la présentation, la FDA a l'occasion d'examiner les plans du promoteur en ce qui concerne les données cliniques, les données sur les produits et les données chimiques, les plans de la phase trois de l'étude, les fondements proposés pour l'obtention du permis d'exercice, et même le format électronique de la présentation. Il s'agit d'une occasion de fournir une orientation réglementaire, puisque la FDA participe à des discussions avec des membres de l'Organisation mondiale de la santé, OMS, avec l'industrie et avec des centres universitaires concernant le développement clinique et l'homologation de produits tels que les vaccins contre le paludisme, le HIV et la tuberculose.

Si le promoteur choisit d'effectuer des études à l'étranger qui ne sont pas menées dans le cadre de l'IND américaine, appelées ici "études non IND", il y a un risque que l'on découvre plus tard que les études ne satisfont pas aux exigences réglementaires américaines. La FDA peut exiger des études cliniques supplémentaires, ce qui peut retarder le dépôt de leur demande d'homologation de produits biologiques, ou BLA. Il est possible que la FDA et le promoteur aient des points de vue différents sur les critères d'évaluation de l'efficacité choisis par le promoteur. Ou encore, l'évaluation de l'innocuité et la méthodologie peuvent ne pas être considérées comme acceptables en raison de facteurs tels que le choix des périodes de surveillance ou les types d'événements indésirables préétablis qui ont fait l'objet d'une surveillance.

### **DIAPOSITIVE 10**

Quelle est la voie réglementaire pour l'homologation d'un vaccin contre une maladie infectieuse qui n'est pas endémique ou dont on n'a pas signalé l'apparition aux États-Unis ?

Les promoteurs utiliseront la même voie pour les vaccins contre les maladies infectieuses endémiques aux États-Unis.

### **DIAPOSITIVE 11**

Seuls les vaccins dont l'innocuité et l'efficacité ont été démontrées et qui peuvent être fabriqués de façon systématique seront homologués par la FDA.

Pour la FDA, « efficacité » signifie que toutes les indications, par exemple la prévention des maladies, doivent être étayées par des preuves substantielles d'efficacité. »

La démonstration de l'efficacité est basée sur des études cliniques adéquates et bien contrôlées utilisant un produit dont l'identité, la force, la qualité, la pureté et la forme posologique sont normalisées.

### **DIAPOSITIVE 12**

"Par "sécurité", on entend l'absence relative d'effets nocifs. À ce titre, le promoteur doit soumettre une base de données sur la sécurité à la FDA pour examen. Parmi les facteurs qui influent sur la taille et les paramètres de la base de données sur l'innocuité, mentionnons les caractéristiques du produit vacciné, les signaux d'innocuité possibles ou les préoccupations théoriques en matière d'innocuité, la population ciblée, l'utilisation prévue du produit et la gravité de la maladie visée par la prévention. Lorsqu'elle envisage l'approbation d'un produit, la FDA évalue soigneusement les risques et les avantages de l'utilisation d'un produit.

### **DIAPOSITIVE 13**

Il existe trois voies pour l'homologation des vaccins : Approbation Traditionnelle, Approbation Accélérée et Approbation "Règle animale".

Nous discuterons de chacun de ces chemins à tour de rôle. Dans chaque cas, la

démonstration de l'innocuité clinique est requise. La démonstration de l'efficacité est également requise pour toutes les voies ; cependant, il y a des différences d'approche entre les voies.

L'approbation accélérée et l'approbation "Règle animale" ont des critères et des exigences spécifiques d' "éligibilité".

#### **DIAPOSITIVE 14**

L'Approbation Traditionnelle est basée sur des études cliniques adéquates et bien contrôlées démontrant la prévention de la maladie ou une réponse à un marqueur immunologique scientifiquement bien établi pour prédire la protection qui peut être mesurée de façon fiable dans un test validé. L'approbation est facilitée par la compréhension de la pathogenèse de la maladie et du mécanisme par lequel un vaccin prévient la maladie.

#### **DIAPOSITIVE 15**

Les essais cliniques démontrant l'efficacité préventive à l'aide de critères cliniques fournissent la plus grande rigueur scientifique dans l'évaluation des vaccins. Ces études sont prospectives, contrôlées et randomisées. Le principal critère d'évaluation est la prévention des maladies.

Les études d'efficacité clinique sont habituellement nécessaires dans les situations où le vaccin est nouveau, le premier du genre à être administré à une population cible et où il n'y a pas de réponse immunitaire acceptée ou de corrélation de protection.

Le Prevnar, un vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent, est un exemple de produit qui a été homologué à l'aide d'un paramètre d'efficacité clinique. Dans l'essai Kaiser Permanente de Californie du Nord, le Prevnar a été étudié chez 38 000 nourrissons pour la prévention de la maladie invasive à pneumocoques.

La FDA a publié ses conseils concernant l'évaluation de l'efficacité dans le "Guide pour l'industrie : Fournir des preuves cliniques de l'efficacité des médicaments pour usage humain et des produits biologiques."

#### **DIAPOSITIVE 16**

Deux essais d'efficacité sont habituellement la norme, mais un essai peut être suffisant si les résultats sont probants. C'est souvent le cas pour les essais d'efficacité des vaccins. Certains des essais multicentriques sur l'efficacité des vaccins ont recruté de 30 000 à 70 000 volontaires.

#### **DIAPOSITIVE 17**

Les promoteurs peuvent souhaiter mettre en commun les résultats de différentes études cliniques. Pour appuyer adéquatement l'efficacité, les critères statistiques devraient être définis de façon prospective dans le Plan d'Analyse Statistique, ou PAS. Il devrait y avoir des similitudes entre les résultats primaires, les définitions des événements indésirables, les critères d'admissibilité, la dose et le régime

posologique et les types de vaccins concomitants qui sont administrés, ce qui peut être un gros problème chez les enfants, l'état de base et la santé de la population étudiée, la durée du suivi des événements indésirables et de la surveillance de la sécurité, la pratique médicale dans la population, la disponibilité du traitement à l'urgence, la gestion et la documentation des retraits et des abandons.

### **DIAPOSITIVE 18**

Les résultats des études à mettre en commun devraient faire l'objet d'un accord général. Les études à regrouper ne devraient pas se contredire. Toute variation dans la conception et la conduite de l'étude pourrait introduire un préjugé ou une approximation dans les évaluations individuelles de l'effet du traitement. En général, les taux de prévalence de base d'une maladie devraient être similaires, afin d'éviter des différences dans les estimations de variance.

### **DIAPOSITIVE 19**

Un Corrélât de Protection est un paramètre de laboratoire associé à la protection contre les maladies cliniques. Pour les vaccins, il s'agit souvent d'un marqueur immunitaire scientifiquement établi. Afin d'être utilisable pour démontrer l'efficacité, un corrélât de protection est plus utile si des relations qualitatives et quantitatives peuvent être déterminées.

### **DIAPOSITIVE 20**

Parmi les exemples de vaccins homologués avec un corrélât de protection identifié, mentionnons les vaccins contre l'Hémophilus influenza de type B et l'Hépatite B. L'identification d'un corrélât de protection, cependant, n'est pas une exigence pour l'obtention d'un permis d'exercice. Des exemples de vaccins homologués sans Corrélât immunitaire de protection identifié comprennent le vaccin acellulaire contre la coqueluche, le vaccin contre la typhoïde et le vaccin BCG contre la tuberculose. S'il existe une réponse immunitaire en corrélation avec la protection, elle est utile pour interpréter les essais avec les critères d'évaluation de la réponse immunitaire. Elle permet également d'établir des passerelles entre les populations. Un critère d'évaluation de la réponse immunitaire peut être utile si vous voulez établir un lien entre une population plus âgée et une population plus jeune.

### **DIAPOSITIVE 21**

Pour les produits destinés à traiter des maladies graves ou mettant la vie en danger et offrant un avantage thérapeutique significatif, la FDA peut accorder l'approbation accélérée sur la base d'une détermination que l'effet du critère de substitution est raisonnablement susceptible de prédire l'avantage clinique. L'avantage clinique doit être vérifié après l'homologation.

### **DIAPOSITIVE 22**

Un paramètre de substitution est défini comme un signe physique ou de laboratoire utilisé dans un essai thérapeutique en remplacement d'un paramètre cliniquement significatif. C'est une mesure directe de la façon dont un patient se sent, fonctionne et survit. On s'attend à ce qu'il prévoie les avantages cliniques. Les vaccins anti-

grippaux ont été approuvés en utilisant des marqueurs immunitaires de substitution et la voie d'approbation accélérée. Dans ces cas, une réponse immunitaire supérieure ou égale à 1 à 40 à l'hémagglutinine et un taux de séroconversion quatre fois plus élevé sont utilisés comme marqueurs de substitution du bénéfice clinique.

La FDA peut également envisager un critère d'évaluation intermédiaire, qui est défini comme une mesure d'un effet thérapeutique considéré comme raisonnablement susceptible de prédire les avantages cliniques d'un médicament, comme un effet sur les morbidité et mortalité irréversibles (IMM).

### **DIAPOSITIVE 23**

La "Règle Animale" fournit une troisième façon d'étayer une allégation d'efficacité. Si les études sur l'efficacité chez l'humain ne sont pas éthiques ou pratiques, la FDA peut accepter des données provenant de modèles animaux appropriés comme preuve d'efficacité. Cela s'appliquerait aux nouveaux médicaments ou produits biologiques destinés à traiter ou à prévenir des affections graves ou mortelles telles la variole. Bien que l'efficacité soit fondée sur des études animales adéquates et bien contrôlées, l'innocuité doit cependant être démontrée dans le cadre d'essais cliniques. Le promoteur doit vérifier les avantages cliniques après l'obtention du permis d'exercice si l'occasion se présente. La "Règle Animale" ne s'applique pas si l'une des autres voies de certification est possible. Les règlements de la FDA concernant l'approbation de nouveaux médicaments lorsque les études sur l'efficacité chez l'homme ne sont pas éthiques et que les essais sur le terrain ne sont pas réalisables sont codifiés dans CFR 21 601.90 à 601.95 pour les produits biologiques.

### **DIAPOSITIVE 24**

Le critère d'évaluation choisi pour l'étude chez l'animal doit être clairement lié au bénéfice souhaité chez l'homme, généralement l'amélioration de la survie ou la prévention de morbidités majeures. Les données ou informations sur la cinétique et la pharmacodynamique du produit ou d'autres données ou informations pertinentes chez l'animal et chez l'homme permettent de sélectionner une dose efficace chez l'homme.

### **DIAPOSITIVE 25**

Toutes les études assujetties à la Règle Animale doivent être menées conformément aux exigences préexistantes en vertu des bonnes pratiques de laboratoire, ou GLP, figurant dans le CFR 21 58 et la Loi sur le bien-être des animaux, codifiée à l'article 2131 de la section 7 USC. Les GLP seront nécessaires pour les études définitives/pivotales sur les animaux ou les études qui fournissent des données pour la notice. Les études exploratoires ne peuvent pas être conduites dans le cadre des GLP.

### **DIAPOSITIVE 26**

Avant de mener des études cliniques, les promoteurs peuvent bénéficier de consultations avec la FDA au début du développement d'un vaccin. Certaines

considérations comprennent une description de la maladie à prévenir ou à traiter, les critères de sélection des sujets, le choix du groupe témoin et les principaux paramètres de conception de l'essai clinique, tels que les paramètres d'efficacité et d'innocuité, la dose et la posologie, la durée de l'étude, les médicaments concomitants et les vaccins à utiliser. Pour la plupart des études cliniques sur les vaccins, la FDA demande que les sujets soient suivis pendant au moins 6 mois après l'administration de la dernière dose de vaccin. L'évaluation de la sécurité et la méthodologie à utiliser sont examinées. La FDA doit comprendre les normes de soins et de pratique médicale dans la population où se déroulera l'essai clinique. La FDA cherche également à savoir si l'étude fournira des données cliniques dans des groupes démographiques pertinents qui sont souvent sous-représentés dans les essais cliniques américains. Les discussions avec le promoteur précisent si les études menées à l'étranger seront menées dans le cadre du programme IND US ou non. La FDA souhaite que le promoteur expose la raison d'être de l'étude. Toute étude clinique à l'étranger doit se conformer au Code of Federal Regulations, qui décrit les exigences relatives aux études à l'étranger qui ne sont pas menées dans le cadre de l'IND américaine.

### **DIAPOSITIVE 27**

Tous les principes éthiques sous-jacents doivent être respectés pour que les études cliniques soient acceptées par la FDA. Les études doivent répondre aux normes locales et internationales, et les bonnes pratiques cliniques ou normes GCP doivent être respectées. Les normes GCP peuvent être trouvées dans le Conseil international pour l'harmonisation, ou dans les lignes directrices de l'ICH "E6 : Bonnes Pratiques Cliniques". D'autres exigences telles qu'une surveillance adéquate de la sécurité, un consentement éclairé et une documentation complète du chercheur sont nécessaires. D'autres exigences réglementaires sont affichées sur : [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Suivez le lien indiqué sur cette diapositive.

### **DIAPOSITIVE 28**

Il y a des règlements concernant la protection des sujets humains dans le Code of Federal Regulations, montré ici. Il est essentiel qu'aucun chercheur ne puisse faire participer un être humain en tant que sujet à une recherche visée par le présent règlement, à moins que le chercheur n'ait obtenu le consentement éclairé et juridiquement valable du sujet ou de son représentant légal autorisé. D'autres directives sont contenues dans le règlement, y compris des mesures de protection pour les enfants dans les investigations cliniques.

### **DIAPOSITIVE 29**

La surveillance de l'innocuité protège les sujets en surveillant la toxicité locale, systémique et la toxicité potentielle des organes terminaux, en cherchant à identifier toute toxicité majeure. Avec des visites cliniques, on s'attend à ce que les symptômes des sujets soient analysés. Les sujets des essais cliniques peuvent utiliser des fiches journalières lorsqu'ils tiennent un registre de la température et des symptômes pendant 7 à 14 jours après la vaccination. Les visites en clinique peuvent comprendre un examen clinique et des signes vitaux. Les études de



laboratoire peuvent comprendre des études hématologiques, des études chimiques et l'examen des résultats hépatiques, rénaux, urinaires et endocriniens. Le type de contrôle de sécurité effectué dépendra du produit. Souvent, l'évaluation préclinique du produit peut éclairer les types d'essais qui seront utilisés pour surveiller l'innocuité lorsque le produit entre dans les essais cliniques de phase 1, de phase 2 et de phase 3.

### **DIAPOSITIVE 30**

Le protocole devrait inclure les paramètres de sécurité à évaluer et le calendrier d'évaluation. La surveillance active post-vaccination ne s'arrête pas 30 jours après la vaccination. Avec l'utilisation de nouveaux adjuvants dans les vaccins, il est intéressant de voir s'il y a des maladies auto-immunes qui pourraient se développer plus tard après la vaccination. Il convient de prévoir un suivi à plus long terme au-delà de 6 mois. Les outils de surveillance de la sécurité devraient être soumis à la IND avec le protocole, y compris les formulaires de rapport de cas et les fiches d'agenda. Pour les vaccins destinés à une population en bonne santé, la FDA recommande que le promoteur utilise l'échelle de classement de la toxicité destinée aux adultes en bonne santé. La FDA a constaté que les promoteurs utilisaient des échelles de classement de la toxicité qui avaient été utilisées dans les essais sur le HIV et le cancer. La FDA a donc recommandé d'utiliser des échelles de classement de la toxicité plus conservatrices et de concevoir une échelle de classement de la toxicité pour les adultes en bonne santé qui était plus appropriée. Vous pouvez voir le lien web listé pour plus d'informations.

Des entretiens écrits devraient être envisagés lors du suivi de sécurité. Les entretiens structurés peuvent être très utiles si vous avez des problèmes de sécurité particuliers à résoudre par les enquêteurs. Par exemple, les chercheurs qui s'inquiètent des symptômes cardiaques après un vaccin particulier peuvent utiliser une entrevue structurée qui pose des questions sur les douleurs thoraciques et l'essoufflement. Des photos des sites de vaccination peuvent être utiles pour évaluer la réactivité locale.

### **DIAPOSITIVE 31**

Les échelles de classement de la toxicité ont été discutées.

Un comité de surveillance de l'innocuité des données de la phase 1 n'est pas nécessaire, sauf pour les études cliniques chez les enfants.

Les règles d'arrêt sont utilisées dans les premières phases des études, comme la phase une et la phase deux. Les règles d'arrêt peuvent être très utiles, et elles sont conçues de sorte que si un certain nombre de sujets ont un type d'événement indésirable de troisième ou de quatrième degré, l'étude sera temporairement interrompue. Dans les études de phase initiale, la FDA tend à demander la déclaration des événements indésirables, que le promoteur soit convaincu ou non que l'événement indésirable est causé par le produit à l'étude ou non.

### **DIAPOSITIVE 32**

Pour les essais cliniques à l'étranger, il faut tenir compte des différences d'efficacité et d'immunogénicité dans les populations et s'assurer que toutes les données cliniques sont recueillies de façon appropriée, en utilisant des définitions de cas et des échantillons appropriés. Les promoteurs doivent être conscients de différences dans le calendrier des vaccinations par rapport aux recommandations américaines.

### **DIAPOSITIVE 33**

L'ICH a publié le document "E5 : Orientations sur les facteurs ethniques dans l'acceptabilité des données cliniques étrangères." Cette ligne directrice fournit le cadre d'évaluation de l'impact des facteurs ethniques sur l'effet d'un médicament. Le document fournit également des stratégies de réglementation et de développement afin de permettre une évaluation adéquate de l'influence des facteurs ethniques, de minimiser la redondance des études cliniques et d'accélérer le processus d'approbation des médicaments.

### **DIAPOSITIVE 34**

Les études de transition sont des études complémentaires effectuées dans une nouvelle région qui fourniront des données cliniques pour établir un pont avec une population particulière. Vous pouvez faire des études de transition pour l'efficacité en fonction des critères de réponse immunitaire et pour l'innocuité dans une nouvelle population.

### **DIAPOSITIVE 35**

Certains types d'études de transition qui peuvent être nécessaires comprennent celles qui ciblent une nouvelle population, un nouveau groupe d'âge, un nouveau produit pour la norme de soins, un nouvel horaire et des changements dans la fabrication. Si la réponse immunitaire et le profil d'innocuité sont semblables, on peut en déduire l'efficacité.

### **DIAPOSITIVE 36**

Les essais cliniques sur l'efficacité peuvent ne pas être possibles dans certaines régions. Il est encore possible de faire le pont avec la population américaine. La maladie cible peut être endémique dans des zones géographiques limitées ou dangereuses. Dans d'autres cas, des vaccins existants peuvent être disponibles, ce qui limiterait la population étudiée ou interférerait avec les résultats de l'étude. Une approche pour surmonter ces obstacles consiste à mener des essais cliniques d'efficacité lorsque le taux de maladie est élevé, puis à établir un " pont " avec la population américaine au moyen d'une étude à bras unique aux États-Unis.

### **DIAPOSITIVE 37**

Il peut ne pas être possible de randomiser une région ou un groupe ethnique, mais l'étude peut encore être contrôlée de manière adéquate.

Les études de transition devraient maintenir les groupes de comparaison similaires

en ce qui concerne la démographie des groupes, la pratique médicale et la conduite de l'essai.

### **DIAPOSITIVE 38**

Cette diapositive présente quelques questions supplémentaires qui devraient être prises en compte lors de la réalisation d'études cliniques.

### **DIAPOSITIVE 39**

Des consultations précoces sont recommandées pour que la FDA puisse aborder les questions relatives aux vaccins co-administrés. Voici quelques-unes des préoccupations de la FDA

1) les données pivots avec l'utilisation de vaccins administrés conjointement par les États-Unis selon un calendrier américain, c'est-à-dire des données provenant uniquement de pays autres que les États-Unis ou la mise en commun de données américaines et non américaines, et une sous-analyse par pays ;

2) les données pivot avec le vaccin co-administré homologué dans des pays autres que les États-Unis que le promoteur croit être les mêmes que les vaccins homologués aux États-Unis, par exemple Prevnar aux États-Unis contre Prevnar qui peut être utilisé à l'extérieur des États-Unis ; et

(3) données pivots ou de soutien avec des vaccins co-administrés "à l'américaine", c'est-à-dire des vaccins combinés contenant des antigènes également inclus dans les vaccins homologués aux États-Unis.

### **DIAPOSITIVE 40**

Pour les études de détection chez l'homme, la chimie complète, la fabrication et les contrôles, appelés CMC, il faut des informations sur les organismes de détection à utiliser. Le modèle de détection devrait être élaboré dans le cadre de la IND afin de s'assurer qu'il constituera un indicateur approprié pour l'évaluation de l'activité vaccinale.

Depuis plus de 40 ans, les études sur les risques pour l'homme sont une composante essentielle des études de " preuve de concept " pour le paludisme.

En 1993 et 1998, la FDA a convoqué les réunions du Comité consultatif sur les vaccins et les produits biologiques connexes afin d'examiner si les données provenant d'études de provocation chez des sujets américains pourraient être suffisantes pour démontrer l'efficacité d'un vaccin contre le choléra chez les voyageurs se rendant dans des régions endémiques ou chez les résidents des régions touchées par le choléra, qui courent un risque élevé de contracter la maladie. Le comité a convenu que des études de détection chez l'homme pourraient suffire pour démontrer l'efficacité d'un vaccin contre le choléra, à condition que les études soient adéquates, bien contrôlées et menées conformément aux dispositions des GCP. Il convient de noter que le recours à des études de stimulation pour démontrer l'efficacité n'exclut pas nécessairement

l'exigence d'études d'innocuité de phase 3 de grande envergure.

#### **DIAPOSITIVE 41**

Au début du développement clinique d'un nouveau vaccin préventif avec adjuvant, une étude comparative des vaccins avec adjuvant et sans adjuvant devrait être menée pour démontrer que la réponse immunitaire provoquée par l'antigène avec adjuvant est significativement meilleure que celle provoquée par le même antigène seul. Pour déterminer la taille de l'échantillon, le promoteur devrait prédéfinir ce qui constituerait une différence significative. Une approche statistique pour aborder la valeur ajoutée d'un adjuvant vaccinal est décrite dans deux documents d'orientation de la FDA, par exemple, «Directives à l'intention de l'industrie sur les données cliniques nécessaires pour appuyer l'homologation des vaccins trivalents et pandémiques».

De plus, bien qu'un groupe placebo ne soit pas requis dans une étude clinique de phase 1 d'un vaccin avec adjuvant, l'inclusion d'un groupe placebo peut améliorer l'interprétation des données initiales sur l'innocuité. L'utilisation d'un placebo salin est préférable à un adjuvant seul, s'il n'y aura qu'un seul groupe témoin. Dans le développement avancé d'un vaccin avec adjuvant, par exemple, pour un essai d'efficacité de phase 3, qui fournira souvent les données définitives sur l'innocuité du nouveau vaccin, un placebo salin est fortement recommandé pour permettre l'interprétation la plus claire de l'innocuité du produit dont l'homologation est proposée.

#### **DIAPOSITIVE 42**

La Pediatric Research Equity Act de 2003, ou PREA, traite du développement de produits à usage pédiatrique. Les évaluations pédiatriques doivent être incluses dans toutes les demandes présentées en vertu de l'article 505 de la Loi fédérale sur les aliments, médicaments et cosmétiques, à moins que le promoteur n'ait obtenu une dérogation ou un report de la FDA. Les évaluations pédiatriques peuvent être obtenues à partir d'études cliniques de transition afin de permettre l'extrapolation de l'efficacité à une population pédiatrique. De plus, les données sur l'efficacité chez les adultes peuvent être extrapolées à la population pédiatrique lorsqu'il est probable que la maladie et la réponse au traitement chez les adultes et les enfants sont raisonnablement similaires.

#### **DIAPOSITIVE 43**

Cette diapositive contient de l'information supplémentaire sur le développement de vaccins pédiatriques et le PREA. ICH E11 fournit des directives réglementaires concernant la recherche pédiatrique.

CFR 21 50 dirige les IRB en ce qui concerne les recherches admissibles chez les enfants.

Le PREA exige l'évaluation des médicaments et des produits biologiques, y compris les vaccins, dans toutes les populations pédiatriques pertinentes.

#### **DIAPOSITIVE 44**

Des mécanismes sont en place pour faciliter la mise au point de vaccins à fort impact sur la santé publique. Nous avons déjà discuté des aspects de l'approbation accélérée. Parmi les mécanismes supplémentaires, mentionnons le Fast Track, Désignation d'un Traitement Révolutionnaire, et Examen Prioritaire.

#### **DIAPOSITIVE 45**

Les programmes accélérés sont conçus pour faciliter le développement et accélérer l'examen des médicaments destinés à traiter des maladies graves ou mettant la vie en danger, et ce qu'on appelle un besoin médical non satisfait, lorsqu'il n'existe pas de produit particulier pour le type de cancer ou d'infection en cause. Le programme Fast Track a été autorisé par la Loi sur la modernisation des aliments et des médicaments. La désignation s'applique à la combinaison du produit et à une indication spécifique à l'étude.

#### **DIAPOSITIVE 46**

Fast track s'ajoute aux programmes existants. En fin de compte, cela permet une présentation continue des données et beaucoup plus de contacts avec la FDA. Il y a beaucoup de communication à la fin des réunions de la première phase et d'autres réunions. La fin de la phase 2 et les réunions pré-BLA sont fortement recommandées. Tout est conçu pour permettre la mise sur la marché rapide de ces produits très importants.

#### **DIAPOSITIVE 47**

Les produits sont admissibles à un Traitement de Pointe si les données cliniques préliminaires sur l'efficacité ou l'innocuité peuvent démontrer une amélioration substantielle par rapport aux traitements disponibles pour une affection grave sur un ou plusieurs critères d'évaluation cliniquement significatifs.

La désignation de thérapie innovatrice accorde au promoteur des conseils intensifs sur le développement efficace de son produit et un engagement de la FDA à travailler ensemble pour accélérer le développement. De plus, les promoteurs sont autorisés à présenter des demandes en utilisant le même processus d'examen continu que la désignation de la voie rapide.

Si la désignation n'est plus appuyée par des données ultérieures, la FDA peut annuler la désignation.

#### **DIAPOSITIVE 48**

Les produits réglementés par la FDA peuvent faire l'objet d'une évaluation prioritaire s'ils apportent une amélioration significative par rapport aux produits déjà commercialisés. Il s'agit d'un examen de 6 mois de l'ensemble du BLA plutôt que l'examen habituel de 10 mois. Les produits qui font l'objet d'une procédure accélérée sont évalués ultérieurement pour voir si la FDA va également leur accorder un examen prioritaire. Le vaccin contre le choléra est un exemple de produit qui a été approuvé au moyen d'un examen prioritaire.

#### **DIAPOSITIVE 49**

La FDA accordera-t-elle une revue prioritaire à un BLA soumis pour un vaccin indiqué pour une maladie qui n'est pas endémique aux États-Unis ? Oui, si les critères appropriés sont réunis. Les vaccins destinés à prévenir des maladies telles que le paludisme, la tuberculose et le HIV seraient considérés comme des produits très importants.

#### **DIAPOSITIVE 50**

La FDA s'est engagée à aider au développement de vaccins pour prévenir les maladies infectieuses mondiales, même si le marché américain peut être limité et que les populations cibles primaires se trouvent dans les pays en développement. Le processus de réglementation et d'approbation de l'homologation aux États-Unis peut contribuer à la mise au point de vaccins pour protéger la santé publique mondiale.

#### **DIAPOSITIVE 51**

Ceci conclut la présentation, «Perspective réglementaire sur le développement de vaccins préventifs pour les maladies infectieuses mondiales». Nous aimerions remercier ceux qui ont contribué à son développement. Merci.