

Vue d'ensemble de la FDA et du CBER

DIAPOSITIVE 1

Cette présentation fournit une vue d'ensemble de la Food and Drug Administration et de son Center for Biologics, Evaluation and Research (centre d'évaluation et de recherche des produits biologiques), ou CBER.

DIAPOSITIVE 2

Commençons par le sommet, puis nous poursuivrons en descendant. Les premiers principes ont trait au cadre du gouvernement des États-Unis. Une autre présentation est consacrée plus particulièrement aux lois dont relèvent la FDA et ses procédures spécifiques. Cette présentation porte sur la structure du gouvernement et sur la façon dont la FDA s'y imbrique.

La Constitution a établi trois branches du gouvernement fédéral : la branche législative, à savoir le Congrès, la branche judiciaire, qui est formée des cours fédérales, et la branche exécutive, qui se compose du Président, de son cabinet, ainsi que des différents ministères et agences fédéraux.

DIAPOSITIVE 3

Le cabinet du Président se compose de Secrétaires, qui sont à la tête des différents ministères, par exemple le ministère de la Défense, le ministère de l'Intérieur et le département d'État. Les agences fédérales sont des unités opérationnelles qui relèvent des différents ministères. La FDA dépend du Department of Health and Human Services (ministère de la Santé et des Services humanitaires), qui est dirigé par la Secrétaire Kathleen Sebelius.

DIAPOSITIVE 4

Le Department of Health and Human Services contrôle un certain nombre de divisions opérationnelles ou Agences ayant différentes responsabilités. Elles se composent entre autres de l'Administration on Aging (administration sur le vieillissement), de l'Agency for Health Care Research and Quality (agence sur la recherche et la qualité des soins de santé), des Centers for Disease Control and Prevention (centres de contrôle et de prévention des maladies), de l'Indian Health Service (service de santé des Indiens), des National Institutes of Health (instituts nationaux de santé) et de la Food and Drug Administration (administration des médicaments et des produits alimentaires). La Commissaire de la Food and Drug Administration est le Dr Margaret Hamburg.

DIAPOSITIVE 5

La FDA est la plus ancienne agence de protection des consommateurs aux États-Unis. Elle a un peu plus de 100 ans. Elle détient à la fois des pouvoirs de réglementation et des pouvoirs d'application de la loi. Ses responsabilités sont très diverses – elles englobent non seulement les produits biologiques, mais aussi les médicaments pour les êtres humains et les animaux, les compléments alimentaires et diététiques, les aliments pour animaux, les dispositifs médicaux, entre autres les appareils émetteurs de rayonnements

et les cosmétiques. Son budget approche les 2 milliards de dollars et ses effectifs comptent près de 10 000 personnes. Même si elle ne semble pas être une petite organisation, elle en est une selon les critères du gouvernement.

DIAPOSITIVE 6

Voici la version la plus récente de l'organigramme de la FDA, datée d'avril 2011, qui figure sur son site Web. Les différents bureaux sont corrects pour la plupart, bien que les noms des personnes figurant sur ce tableau ont sans doute changé. L'organigramme peut aussi comporter quelques omissions. Toutefois, le message à retenir est que l'Agence comprend un Office of the Commissioner (bureau du commissaire), plusieurs bureaux qui traitent de ses besoins, comme par exemple l'Office of Chief Counsel (bureau de l'avocat en chef) et l'Office of Policy and Planning (bureau des politiques et du planning), ainsi qu'un certain nombre de Product Centers (centres de produits).

DIAPOSITIVE 7

Tous les centres de produits sont des divisions opérationnelles à part entière qui relèvent de l'Office of the Commissioner. Ce sont le Center for Biologics Evaluation and Research (centre d'évaluation et de recherche sur les produits biologiques), le Center for Drug Evaluation and Research (centre d'évaluation et de recherche sur les médicaments), le Center for Devices and Radiological Health (centre pour les dispositifs et la santé radiologique), le Center for Food Safety and Applied Nutrition (centre pour la sécurité alimentaire et la nutrition appliquée), le Center for Veterinary Medicine (centre de médecine vétérinaire), le Center for Tobacco Products (centre des produits du tabac) et le National Center for Toxicological Research (centre national de la recherche toxicologique).

DIAPOSITIVE 8

Les centres de produits se partagent certaines responsabilités, entre autres l'examen précommercialisation. Il s'agit de l'évaluation d'un produit avant son introduction sur le marché. Elle comprend un examen des bonnes pratiques cliniques et des bonnes pratiques de laboratoire s'il y a lieu.

La surveillance de sécurité postcommercialisation se rapporte à l'évaluation constante de la sécurité des produits approuvés.

L'homologation et l'inscription. Elles comprennent aussi l'établissement de listes. Essentiellement, il s'agit de savoir quels sont les produits approuvés qui sont actuellement fabriqués, les lieux où ils sont fabriqués et les entreprises intervenant dans leur distribution et leur fabrication.

L'élaboration des politiques et des documents d'orientation sur les réglementations. Il incombe à chaque centre de créer et d'actualiser les politiques et documents d'orientation qui interprètent les réglementations s'appliquant à ses produits. Une autre présentation de cette série porte sur la façon dont les politiques et les documents d'orientation s'inscrivent dans les statuts et réglementations pour créer une approche réglementaire complète.

Les priorités de surveillance et les programmes d'inspection. Les priorités de surveillance sont différentes de la surveillance postcommercialisation mentionnée plus haut. Elles s'appliquent à la fabrication des produits. Elles comprennent notamment la réception et l'examen des rapports d'écart des produits ; en ce qui concerne les produits biologiques, elles comprennent le programme d'autorisation de mise en circulation de lots. Il existe différents programmes d'inspections. L'inspection des installations permet de vérifier que les bonnes pratiques de fabrication sont observées. L'inspection des sites d'examen ou de recherche permet d'établir si les données présentées à la FDA sont fiables ; il s'agit là des inspections de surveillance en biorecherche. Toutes ces inspections sont décrites de façon plus approfondie dans d'autres présentations.

La responsabilité d'autorisation des mesures de contrôle. Il s'agit là des interactions entre l'Office of Regulatory Affairs (bureau des affaires réglementaires) et les centres de produits qui permettent d'établir les mesures de contrôle adéquates à prendre lorsque des carences sont identifiées.

Les recherches sur les tests. La FDA mène des recherches sur des méthodes nouvelles ou améliorées de tests des produits. Ces recherches comprennent notamment ce que l'on nomme les recherches prospectives dans les domaines censés être propices aux nouveaux produits. Elles permettent à la FDA de se tenir informée des domaines émergents en science et, par conséquent, de fournir les meilleurs conseils possibles aux sponsors pour les aider à développer leurs produits.

DIAPOSITIVE 9

La vision du CBER est une technologie innovante, capable de faire progresser la santé publique. Qu'est ce que cela signifie ? Pour le CBER, cela signifie qu'il est voué à protéger et à améliorer la santé publique et la santé individuelle aux États-Unis et, si possible, dans le monde entier. Le CBER souhaite faciliter le développement, l'approbation et l'accès à des produits sûrs et efficaces et à de nouvelles technologies pleines de promesses. Et enfin, le CBER se positionne en qualité d'organisation de réglementation dominante des produits biologiques.

DIAPOSITIVE 10

La mission du Centre est claire : garantir la sécurité, la pureté, la teneur et l'efficacité des produits biologiques, notamment les vaccins, le sang, les produits sanguins, les cellules, les tissus et les thérapies géniques pour la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies, des états ou des blessures des êtres humains.

DIAPOSITIVE 11

L'organisation du CBER est simple. Elle comporte un Office of the Director (bureau du directeur). Outre le directeur du Centre, les directeurs adjoints et les directeurs associés, un certain nombre de conseillers sont en charge de différents programmes.

Il y a des bureaux régionaux de produits : l'Office of Blood Research and Review (bureau de recherche et d'examen du sang), l'Office of Vaccines Research and Review

(bureau de recherche et d'examen des vaccins) et l'Office of Cellular, Tissue, and Gene Therapies (bureau des thérapies cellulaires, tissulaires et géniques). Chacun de ces bureaux est en charge des produits relevant de son domaine.

Un certain nombre de bureaux se recoupent. L'Office of Compliance and Biologics Quality (bureau de conformité et de qualité des produits biologiques) est responsable à la fois des questions ayant trait à la conformité et des questions ayant trait aux usines de fabrication pour tous les produits dont s'occupe le Centre.

L'Office of Biostatistics and Epidemiology (bureau des biostatistiques et de l'épidémiologie) accueille nos biostatisticiens et épidémiologistes qui travaillent à l'analyse statistique des données cliniques et, dans certains cas, des données précliniques. Ils interviennent également dans l'évaluation postcommercialisation des événements indésirables.

L'Office of Management (bureau de gestion) est le groupe administratif chargé du bon fonctionnement des centres.

Le CBER a un Office of Communications, Outreach, and Development (bureau des communications, de la diffusion et du développement). Ce bureau est en charge de la formation en interne et des communications externes ; entre autres, il gère le site Web du CBER, il répond aux questions des consommateurs et des fabricants.

DIAPOSITIVE 12

En quoi les produits biologiques diffèrent-ils des médicaments conventionnels ? D'un certain nombre de façons. Les médicaments traditionnels à petites molécules sont des synthèses relativement simples et directes, bien qu'ils soient devenus beaucoup plus complexes durant l'ère moderne. Mais d'une façon générale, le concept d'un ingrédient pharmaceutique actif, appelé IPA (Active Pharmaceutical Ingredient), que l'on se procure auprès d'une entreprise d'approvisionnement en produits chimiques, qui a un certificat d'analyse et qui est ensuite formulé en un produit médicamenteux, ne se transpose pas facilement en un produit biologique.

La vaste majorité des produits biologiques est dérivée de sources vivantes : les êtres humains, les animaux et les microorganismes. Ce sont pour la plupart des mélanges complexes difficiles à caractériser. En fait, il existe encore des produits biologiques homologués dont le fragment moléculaire actif n'est pas clairement identifié et dont le mode d'action n'est pas complètement compris. Bon nombre de produits biologiques ont de multiples effets et sont des mélanges de différentes formes d'une substance. On peut dire comment un produit est fabriqué, quel est son aspect ou on peut fournir des critères de caractérisation, mais on ne peut pas dire avec certitude quel est le fragment moléculaire actif et comment il fonctionne. C'est l'un des problèmes que présentent les produits biologiques.

Les produits biologiques tendent à être sensibles à la chaleur ; ils sont aussi extrêmement sensibles à la contamination microbienne. Leur fabrication peut être problématique. Leur

stérilisation terminale n'est en général pas possible. Par conséquent, il est indispensable d'avoir recours à des procédures aseptiques dès les phases initiales de fabrication. Pour ces raisons et d'autres, le processus de fabrication d'un produit biologique tend à être plus important en termes de sa fonction que ce n'est le cas pour les médicaments à petites molécules.

DIAPOSITIVE 13

C'est pourquoi le processus de fabrication démarre en général beaucoup plus tôt que pour les produits à petites molécules. Au lieu d'un produit chimique que l'on se procure chez un fournisseur, le processus commence à la poule ou à l'œuf, ou aux deux. Il démarre avec le microbe ou la lignée cellulaire d'origine, et ainsi de suite.

Étant donné que les produits biologiques sont issus ou dérivés de cellules, de tissus ou d'organismes vivants, ils présentent des risques intrinsèques qui n'existent tout simplement pas avec les produits à petites molécules, un exemple étant les vaccins à virus vivant. Certes, un événement indésirable peut surgir lorsqu'un produit à petites molécules a été administré à une personne, mais on n'a pas à s'inquiéter en général qu'il se transmette à un tiers chez qui il provoquerait un événement indésirable. Cette possibilité existe par contre avec les vaccins à virus vivant.

Il existe aussi des risques liés à des menaces nouvelles et émergentes, qu'elles soient naturelles ou causées par l'homme. Le vaccin contre l'hépatite B en est un exemple. Les premiers vaccins contre l'hépatite B étaient issus de plasma humain, qui a été isolé des donneurs humains. Un problème a surgi lorsque le Sida a été diagnostiqué pour la première fois chez l'homme. Le Sida et l'hépatite B tendaient à être diagnostiqués ensemble à un taux alarmant. En conséquence, le dépistage chez les donneurs a été un facteur beaucoup plus crucial pour les vaccins dérivés du plasma. Il a donc été indispensable de passer à un vaccin dérivé de l'ADN recombinant.

Ainsi que mentionné, la fabrication des produits biologiques tend à être complexe. De petites modifications de fabrication peuvent entraîner des changements surprenants en termes de l'aptitude du produit biologique à agir comme prévu. Il faut donc accorder beaucoup d'attention aux installations, aux matériels, à la transformation et aux produits. Pour certains produits, le flux de fabrication est critique. Par exemple, dans la production d'un vaccin à virus tué, il faut veiller à ne pas croiser les flux de produits avant et après l'inactivation. On risque sinon de contaminer le vaccin à virus tué avec un virus vivant.

Il y a d'autres raisons d'agir avec prudence quand on introduit des modifications à la fabrication. Si une modification relativement mineure est apportée au processus de fabrication d'un vaccin homologué à virus inactivé, le virus peut échapper à l'inactivation et être libéré dans le produit final. Dans ce scénario, au lieu de protéger les populations contre une maladie, le vaccin pourrait en fait la causer.

Il convient de noter un autre aspect des produits biologiques, à savoir qu'ils ont de multiples mécanismes d'action et que ces mécanismes ne sont pas toujours prévisibles. Un grand nombre de ces produits sont des mélanges hétérogènes de sous-types du

produit. Par conséquent, il est crucial de contrôler le processus de fabrication afin de ne pas introduire de modification qui entraînera un changement substantiel de la distribution des sous-types. Il faut éviter l'éventualité d'une augmentation d'un sous-type qui est associé à une action indésirable.

Le dernier point concerne la sécurité des produits critiques. L'approbation de tous les produits fait intervenir l'évaluation du risque d'utilisation par rapport aux bienfaits. Une fois que ce facteur est établi, il faut être vigilant afin que le profil risque-bienfait n'aille pas dans la mauvaise direction. Ce principe vaut pour tous les produits, mais il prend un sens spécial en ce qui concerne les vaccins du CBER. Bon nombre d'entre eux ne sont pas seulement administrés à des personnes en bonne santé, mais aussi à des bébés en bonne santé. La sécurité est critique.

DIAPOSITIVE 14

Les produits biologiques jouent un rôle quelque peu unique dans les soins de santé et dans le plan d'action national. Étant donné les pandémies, les guerres, les désastres et le bioterrorisme, certains produits biologiques peuvent contrer les effets de ces événements.

D'autres produits biologiques peuvent prévenir les pires effets de certains de ces événements.

Il y a peu de temps, les produits biologiques présentaient un problème particulier, en ce sens que leur fabrication n'était pas très rentable. Leur marge de bénéfices était très mince. C'est l'une des raisons pour lesquelles certains fabricants de vaccins ont quitté ce secteur. La loi intitulée Vaccine Injury Act (loi sur les problèmes causés par les vaccins) a été promulguée entre autres pour empêcher la fermeture des usines de fabrication de vaccins parce que les fabricants ne pouvaient plus se permettre de continuer. Aujourd'hui, un certain nombre de produits biologiques permettent de réaliser une bonne marge de bénéfices. En fait, l'industrie estime à l'époque actuelle qu'il est rentable d'inclure dans leur portefeuille même les fabricants ayant une faible marge de bénéfices. Car les produits biologiques n'apportent pas de bénéfices énormes, mais ils génèrent continuellement un modeste niveau de bénéfices, qui justifie leur fabrication et contribue au rendement d'ensemble d'une entreprise.

Enfin, bon nombre de nouvelles technologies thérapeutiques s'appliquent au domaine des produits biologiques. Ces technologies sont très visibles et génèrent un vif intérêt. Elles présentent un haut potentiel de bénéfices, mais des risques complexes leur sont associés. Il est important de rester au courant de la science afin de réglementer adéquatement ces produits.

DIAPOSITIVE 15

Quels sont les produits couverts par le CBER ? Un certain nombre d'entre eux ont déjà été mentionnés. Il y a une large gamme de produits expérimentaux et de produits homologués : les produits allergènes, les produits sanguins, un sous-ensemble des dispositifs, les thérapies géniques, les tissus humains et les produits cellulaires, les vaccins, tant préventifs que thérapeutiques, et les produits de xénotransplantation.

D'autres présentations fournissent de plus amples détails sur tous les domaines de produits ; nous n'en examinerons ici qu'une vue d'ensemble.

DIAPOSITIVE 16

Les produits allergènes. Ils se classent dans deux grandes catégories. La première est le test épicutané qui permet de diagnostiquer les causes de la dermatite de contact. La deuxième est celle des extraits allergéniques. Ceux-ci servent à diagnostiquer et à traiter entre autres la rhinite allergique, la sinusite, la conjonctivite et les piqûres d'abeilles.

DIAPOSITIVE 17

Il y a une large gamme de produits SANGUINS. Ils englobent à la fois le sang et les composants sanguins destinés à la transfusion, par exemple les globules rouges, le plasma et les plaquettes. Ils comprennent également les produits pharmaceutiques issus du sang, par exemple les facteurs de coagulation et les immunoglobulines. Enfin, les produits recombinants connexes, par exemple les facteurs anti-hémophiliques, sont eux aussi des produits sanguins.

DIAPOSITIVE 18

Les dispositifs. N'oubliez pas qu'il s'agit d'un petit sous-ensemble de l'univers des dispositifs médicaux. Le Center for Devices and Radiological Health réglemente la vaste majorité des dispositifs. Certains d'entre eux sont toutefois des produits biologiques. Le CBER couvre également les dispositifs réglementés dans le cadre des produits biologiques. Ce sont notamment les dispositifs utilisés dans la collecte, le traitement, les tests, la fabrication et l'administration du sang, des produits sanguins, des produits cellulaires, ainsi que les réactifs de typage du sang, toutes les trousse de tests de dépistage du VIH chez les donneurs de sang et de composants sanguins, les trousse servant au diagnostic, au traitement et au suivi des personnes atteintes du VIH.

DIAPOSITIVE 19

La thérapie génique. Ce domaine couvre une large gamme de produits. Tous ont une caractéristique commune, à savoir qu'ils introduisent du matériel génétique dans le corps pour remplacer le matériel génétique défectueux, manquant ou inactif afin de produire leur effet bénéfique.

DIAPOSITIVE 20

Les tissus et les produits cellulaires. Ils englobent les tissus humains destinés aux greffes, par exemple la peau, les tendons, les ligaments et le cartilage. Les produits cellulaires comprennent les cellules souches humaines, les cellules d'îlots pancréatiques, etc.

DIAPOSITIVE 21

Les vaccins sont préventifs ou thérapeutiques. Ils peuvent cibler des maladies infectieuses comme la rubéole, les oreillons ou la polio, ou encore ils sont destinés à traiter ou à prévenir des états non infectieux, notamment le cancer.

DIAPOSITIVE 22

Les produits de xénotransplantation comprennent une gamme de traitements. Ils peuvent être des cellules, tissus ou organes vivants non humains. Ils peuvent également être des cellules humaines qui ont été mises en culture ou qui ont été en contact ex vivo avec des cellules non humaines. Quel que soit leur type, ils sont introduits dans le corps humain pour produire un effet. Ils offrent un bienfait potentiel lorsque les matériaux humains sont limités, mais ils constituent un sujet d'inquiétude lié aux maladies infectieuses.

DIAPOSITIVE 23

Les produits biologiques expérimentaux. En vertu du statut, l'introduction d'un produit biologique dans le commerce entre États est interdite, sauf si le produit est homologué. Pour faire homologuer un produit, il faut adresser des données démontrant sa sécurité et son efficacité. Mais pour ce faire, le produit doit être expédié dans d'autres États, ce qui est interdit s'il n'est pas homologué. Afin de sortir de ce cercle vicieux, certaines réglementations permettent d'expédier un produit dans d'autres États à des fins de recherche. Ces réglementations et approches sont les mêmes que pour les drogues nouvelles de recherche, ou IND (investigational new drug). Le développement d'un produit biologique commence par des tests initiaux en laboratoire et par des tests sur des animaux, suivis d'essais cliniques sur des sujets humains. Si les essais ont lieu aux États-Unis, ils sont effectués dans le cadre d'une demande d'IND. En général, il y a une interaction considérable entre le sponsor de l'IND et le CBER pendant le développement d'un produit biologique. Les sponsors qui mènent des études à l'extérieur des États-Unis ne sont pas tenus d'adresser une demande d'IND ; ils peuvent toutefois le faire s'ils le souhaitent. Les études qui ne sont pas menées dans le cadre d'une IND peuvent servir à appuyer une demande d'homologation si elles répondent aux critères appropriés, en particulier les bonnes pratiques cliniques, etc.

DIAPOSITIVE 24

Pour faire homologuer un produit biologique, il est nécessaire de démontrer sa sécurité et son efficacité. Pour ce faire, l'entreprise adresse une demande contenant des données non cliniques, des données cliniques, des données sur le produit et des données de fabrication, entre autres des informations sur l'usine. Elle peut adresser un plan de pharmacovigilance. Le CBER examine les données et autres informations qui ont été fournies et procède à une inspection pré-homologation. Il effectue une inspection de surveillance en biorecherche pour s'assurer que les données cliniques envoyées ressemblent à celles qui ont été collectées. Si nécessaire, le CBER posera des questions, demandera un complément d'informations et se prononcera ensuite sur la sécurité et l'efficacité du produit.

Lorsque le produit est approuvé, il est homologué. Un certain nombre d'activités a lieu après l'approbation, par exemple, l'autorisation de mise en circulation de lots, les inspections biennales – il s'agit d'inspections de fabrication – et la surveillance des événements indésirables. Il peut y avoir des études d'IND de phase 4 pour élargir les données ou clarifier des points spécifiques.

DIAPOSITIVE 25

D'autres présentations de cette série portent sur l'autorisation légale de réglementer les produits biologiques, sur la recherche et la science au CBER, sur les considérations spécifiques aux produits, sur les programmes d'inspections, sur la surveillance de sécurité et sur l'examen des produits combinés.

DIAPOSITIVE 26

Cette diapositive montre la page d'accueil du CBER sur internet. Vous pouvez la consulter pour faire des recherches sur les sujets susceptibles de vous intéresser.

DIAPOSITIVE 27

Ceci conclut la présentation « Vue d'ensemble sur la Food and Drug Administration et le Center for Biologics Evaluation and Research ».

Nous souhaitons remercier les personnes qui ont contribué à son élaboration. Merci !