

La science au CBER : pourquoi, comment et quoi ?

DIAPOSITIVE 1

Cette présentation a trait à la science et, en particulier aux programmes de recherche du Center for Biologics, aux raisons pour lesquelles le CBER estime qu'ils font partie intégrante de sa mission de réglementation et par quels moyens il veille à ce qu'ils le restent. La dernière partie de la présentation fournit quelques exemples des recherches menées au CBER afin de vous donner une idée concrète de la façon dont elles s'imbriquent dans le travail de réglementation du CBER.

DIAPOSITIVE 2

Cette diapositive met l'accent sur la complexité des produits que le CBER réglemente. Ce sont pour la plupart des entités vivantes, par exemple les vaccins viraux, les cellules vivantes, le sang total et les thérapies cellulaires. Le CBER étudie aujourd'hui les thérapies dérivées des cellules souches, la xénotransplantation, l'utilisation des cellules, tissus ou organes d'origine non humaine. Certains de ces produits sont utilisés en combinaison avec des dispositifs ou des médicaments ; ce sont donc des produits combinés dont la complexité est à un niveau supérieur. C'est la complexité des produits réglementés par le CBER qui incite à utiliser la science inexplorée pour comprendre les questions de réglementations que ces produits soulèvent, pour être en mesure de faire face à ces problèmes de réglementations et de les résoudre.

DIAPOSITIVE 3

L'approche des réglementations adoptée par le CBER consiste à œuvrer dans le cadre de lois spécifiques, en particulier la loi intitulée Food, Drug, and Cosmetic Act (loi sur les aliments, les produits pharmaceutiques et cosmétiques) et la loi intitulée Public Health Service Act (loi sur le service de santé publique), conjuguées aux réglementations qui sont promulguées en vertu de ces lois. Le CBER allie des recherches actives à des discussions externes, à l'examen des données adressées à la FDA par les sponsors et à des discussions internes.

Les recherches en particulier forment une partie critique de ce processus, qui part des données issues des programmes de recherche, et dont l'objectif est d'établir une politique rationnelle et de prendre des décisions réglementaires.

DIAPOSITIVE 4

Comment le CBER procède-t-il ? Le chercheur du CBER est appelé « régulateur-chercheur ». Ces chercheurs comptent pour environ 10 % du personnel ; ils sont intégrés dans le processus d'examen. Les régulateurs-chercheurs exécutent tous les mêmes fonctions que les évaluateurs à plein temps, à savoir, ils examinent les demandes adressées, telles que les IND, les BLA et les PMA.

Ils procèdent à des inspections, soit des inspections précommercialisation, soit des inspections biennales. Ils rédigent les documents de politique. Ils participent à

l'organisation des réunions des comités consultatifs ou à des présentations qui sont données lors de ces réunions.

Ils sont essentiels à la mission du CBER et ils examinent les mêmes produits que les évaluateurs à plein temps. Par conséquent, le CBER dispose à tout moment de l'expertise nécessaire à l'identification des problèmes scientifiques d'une demande ou d'une catégorie de produits ; il applique ses recherches et son expertise à la résolution des problèmes en laboratoire ou, dans le cas des biostatistiques et de l'épidémiologie, par des moyens informatiques.

DIAPOSITIVE 5

Comment le CBER gère-t-il les programmes de recherche pour veiller à ce que la recherche concorde avec le travail de réglementation ? Il s'agit d'un processus itératif où l'on peut commencer n'importe où ; mais commençons ici, par l'identification des besoins en termes de réglementations et de santé publique. Chaque année, le CBER examine les produits qu'il a reçus et les types de soucis en matière de santé publique qui poussent à développer des produits ; il effectue un « tour d'horizon » afin de voir les nouveautés en matière de technologie scientifique et de produits qui sont susceptibles d'être développés durant les prochaines années pour résoudre les besoins de la santé publique.

Ce tour d'horizon permet d'établir les priorités de recherche. Les bureaux du Centre établissent ensuite leurs propres priorités de recherche en fonction des priorités de l'ensemble du Centre. Ils élaborent des plans, notamment un planning stratégique qui incorpore le tour d'horizon, afin d'identifier les domaines d'expansion possibles lorsque des ressources accrues seront disponibles.

Chaque chercheur principal soumet chaque année une liste des activités passées et des plans futurs. Les programmes de recherche sont évalués une fois par an en termes de leur pertinence, de leur productivité et de leur qualité au regard de ces plans et priorités. Et, bien entendu, ils permettent à leur tour d'identifier de nouveaux besoins en matière de réglementations et de santé publique.

Le recours à un examen et à des opinions externes fait partie intégrante de tout ce cycle. Le CBER procède à des visites de sites externes. Il a recours à des comités consultatifs. Il dispose aussi d'autres mécanismes pour obtenir des opinions externes sur les programmes de recherche.

DIAPOSITIVE 6

Pour vous donner une meilleure idée de ce que sont les priorités de recherche, elles ont été élaborées durant l'exercice 2009 avec le Research Leadership Council (conseil de direction en recherche). Ce comité se compose à la fois de régulateurs-chercheurs et d'évaluateurs à plein temps, ainsi que de leur encadrement.

Dans tous les cas, les recherches du CBER doivent répondre à l'objectif suivant : garantir la sécurité, l'efficacité et la disponibilité des produits biologiques, ainsi que l'utilisation et le développement de voies réglementaires appropriées.

Cet objectif est satisfait en établissant différents secteurs de priorités :

- développement et évaluation de méthodes, réactifs et normes ;
- évaluation, développement et intégration de nouvelles technologies scientifiques et de modèles précliniques qui seront utilisés dans la réglementation des produits ;
- facilitation du développement de nouveaux produits biologiques pour le contrôle des menaces prioritaires à la santé publique, notamment la grippe pandémique, les maladies infectieuses émergentes et les agents de bioterrorisme.

DIAPOSITIVE 7

En outre,

- développement et analyse de nouvelles approches d'évaluation des produits biologiques qui réduisent, raffinent ou remplacent l'utilisation d'animaux (les 3 R) ;
- amélioration de la conception et de l'évaluation des essais cliniques, y compris les approches par systèmes adaptifs ;
- amélioration de la gestion du risque, de l'évaluation du risque et des sciences de communication du risque ;
- ainsi que la mise à profit des projets pilotes du CBER avec les CMS, les CDC, le VSD et autres pour améliorer et élargir la surveillance de sécurité de la population active en développant des outils analytiques améliorés et en accédant à de vastes bases de données, y compris en apportant un soutien à l'initiative Sentinel.

DIAPOSITIVE 8

Chaque bureau examine chaque année les programmes de recherche afin d'allouer les ressources pour ces recherches. Ces programmes sont examinés en termes de leur pertinence au regard des priorités du Centre et de ses bureaux, en termes de l'utilisation de l'expertise et des perspectives, en termes de productivité, par exemple le nombre d'articles publiés et le type de revues dans lesquelles ils sont publiés, en termes de brevets ou de nombre de brevets déposés ; et enfin, en termes de directives réglementaires ou autres points relatifs à la recherche. La qualité est mesurée notamment par le facteur d'impact du journal, par les présentations qui ont été demandées ou par d'autres moyens faisant intervenir des collègues de la communauté scientifique.

DIAPOSITIVE 9

Par ailleurs, un examen collégial est effectué par des membres d'un comité externe œuvrant dans le même domaine. Cet examen a lieu tous les quatre ans pour chaque scientifique du Centre.

Un examen collégial interne est également effectué tous les quatre ans par des membres du Promotions and Conversions Evaluation Committee (comité promotions et conversions) du CBER. Cette évaluation fait intervenir la revue du rapport d'examen externe, appelé rapport de visite de site, des lettres de recommandations externes et une évaluation approfondie de la qualité des travaux de réglementations.

DIAPOSITIVE 10

Pour récapituler, ce graphique illustre la nature cyclique de la gestion des ressources en recherche du CBER et la façon dont celui-ci veille à ce qu'elles concordent avec sa mission de réglementation.

DIAPOSITIVE 11

Vous avez peut-être entendu parler de la Critical Path Initiative (Initiative du chemin critique).

Le principe de cette initiative est le suivant : la FDA a un rôle important et unique à jouer en matière de surveillance de sécurité pour faciliter le développement de produits sûrs et efficaces, depuis le stade de recherche initial jusqu'à l'approbation finale, voire même la postcommercialisation.

Cette partie du cycle de développement des produits est considérée comme étant son « chemin critique ».

DIAPOSITIVE 12

Pendant chacun de ces stades, la FDA est apte à identifier les problèmes susceptibles de survenir, car elle a la faculté d'examiner une catégorie entière de produits et d'observer ce qui échappera à d'autres. Elle peut identifier des pierres d'achoppement dans le développement des produits qui échapperont à d'autres, puis résoudre ces problèmes afin que les choses puissent avancer. Ces images illustrent donc le fait que le chemin n'est pas droit, qu'il n'est pas facile, qu'il est cahoteux, sinueux et laborieux. Mais une fois de plus, les programmes de recherche du CBER contribuent à dénouer ces problèmes difficiles afin de faciliter le développement de produits sûrs et efficaces.

DIAPOSITIVE 13

Les produits du CBER sont complexes en raison de la nature même des produits biologiques et parce qu'il y a toujours de nouveaux produits en développement. Par conséquent, il est indispensable que la base scientifique du CBER soit à l'avant-garde pour que celui-ci puisse comprendre les problèmes soulevés par ces nouveaux produits complexes.

Il est indispensable également d'intégrer les « nouvelles connaissances » pour faciliter le développement de produits sûrs et efficaces.

DIAPOSITIVE 14

Pour souligner cet aspect, cette présentation illustre quelques exemples d'un programme de recherche principal dans chacune des catégories de produits du CBER – les thérapies cellulaires et géniques, les vaccins, le sang et les produits sanguins – ainsi que la surveillance de sécurité postcommercialisation.

DIAPOSITIVE 15

Dans le domaine de la thérapie cellulaire, les produits dérivés des cellules souches sont une catégorie pleine de promesses. Pour répondre aux nombreuses questions qui se posent sur leur réglementation, le CBER a amélioré la recherche en cours par le biais d'un programme collaboratif mené avec différents chercheurs de la Division of Cell and Gene Therapy (division thérapie cellulaire et génique). Ces chercheurs disposent à tout moment de l'expertise nécessaire pour collaborer et développer un modèle animal susceptible d'aider le CBER à examiner certaines questions de réglementations que posent ces types de produits.

Les scientifiques du CBER ont conçu un projet de recherche qui fait usage de cellules souches mésenchymateuses. Il s'agit de cellules souches adultes capables de se différencier en une variété de tissus. Le projet fait intervenir l'examen clinique de ces cellules dans le traitement de l'ischémie des membres postérieurs ; il utilise pour ce faire un modèle de souris génétiquement modifié pour exprimer le gène GFP sous le contrôle d'activateurs de différents gènes qui sont associés aux réponses aux lésions ou aux réparations, afin d'étudier et de comprendre la réponse de l'hôte.

Avant la perfusion, ces cellules sont caractérisées pour une variété de caractéristiques phénotypiques, notamment les voies de signalisation cellulaires, les marqueurs de surface des cellules, l'état de la chromatine, etc. Elles sont également marquées à l'aide d'un marqueur fluorescent afin d'être suivies in vivo après leur introduction. On peut donc observer ce qui se passe avec ces cellules souches après leur introduction in vivo, et aussi observer la réponse de l'animal hôte à ces cellules. Le CBER espère que ce type d'approche permettra d'établir le corrélat des marqueurs associés aux résultats in vivo ; ce seront soit des résultats optimaux, à savoir la guérison effective de l'ischémie des membres postérieurs, soit des résultats indésirables tels que la toxicité ou autres effets indésirables.

DIAPOSITIVE 16

La Division of Cell and Gene Therapy a également élaboré différents matériels de référence pour améliorer la caractérisation des produits de thérapie cellulaire et de thérapie génique.

DIAPOSITIVE 17

Voici un exemple tiré de la thérapie génique. En examinant les matériels réglementaires qui utilisent des vecteurs adénoviraux pour cibler les cellules cancéreuses métastatiques, les membres du personnel ont réalisé que, dans les essais cliniques, la plupart des vecteurs ne ciblaient pas les cellules cancéreuses et, par conséquent, qu'ils devaient être administrés à doses très fortes. À fortes doses, ils ont observé une toxicité venant du vecteur ; ils ont donc voulu comprendre pourquoi les vecteurs étaient éliminés

rapidement. Ils ont identifié des récepteurs scavenger dans les cellules de Kupffer du foie, dont l'action permettait l'élimination rapide des vecteurs. Cette découverte peut aider des tiers à développer des méthodes pour bloquer cette voie et utiliser des doses plus faibles et plus sûres afin que les vecteurs puissent cibler les cellules.

DIAPOSITIVE 18

Un autre exemple qui se rattache à bon nombre des produits du CBER a trait aux tests de mycoplasmes. La plupart d'entre vous savez probablement que la norme d'excellence d'un test des mycoplasmes est l'essai de culture. L'essai est toutefois compliqué et peut prendre jusqu'à 28 jours.

DIAPOSITIVE 19

Le personnel de l'Office of Vaccines a élaboré une nouvelle stratégie qui repose sur une étape d'enrichissement de la culture des cellules, suivie de l'isolation de l'ADN et de l'amplification des gènes ribosomiaux ou autres marqueurs génétiques. Ensuite, les amplicons PCR sont comparés à un jeu ordonné de microéchantillons permettant d'établir si un contaminant du mycoplasme est présent. La sensibilité est comparable à celle des essais traditionnels et cette méthode permet de ramener un essai de 28 jours à moins d'une semaine. Ce fait est très important, en particulier dans le contexte de nouveaux produits comme les thérapies cellulaires où, pour des raisons techniques ou cliniques, les sponsors n'ont pas nécessairement la possibilité de congeler les cellules et d'attendre 28 jours avant de les administrer aux patients.

DIAPOSITIVE 20

Toujours dans le domaine des vaccins, des travaux publiés dans le Journal of Virology décrivent un essai amélioré pour détecter l'efficacité du vaccin du virus de la vaccine, un substitut du vaccin contre la variole. Au moyen d'un virus de la vaccine génétiquement modifié qui exprime le gène de la luciférase, la réplication virale est surveillée par bioluminescence in vivo, qui permet d'effectuer des mesures dans la vie sur une certaine période.

Après immunisation, aux semaines deux à trois, les animaux de test sont exposés à ce virus génétiquement modifié et surveillés chaque jour pendant 10 jours, par bioluminescence. La létalité, ou la survie, sert de marqueur de la protection du vaccin. La diapositive illustre un exemple chez les animaux non vaccinés. Comme vous pouvez le voir, les taches bleues indiquent où le virus de la vaccine se réplique.

En mesurant l'étendue de la bioluminescence, on a observé que 100 % des animaux exposés mais non vaccinés meurent au 8^e jour et que ceux qui ont été vaccinés survivent. Pour établir un corrélat avec le nouveau biomarqueur, elles montrent que tous les animaux vaccinés présentent une expression transitoire dans la cavité nasale et les poumons, mais que chez tous les animaux qui ont survécu, elle disparaît au final ; toutes les souris qui sont mortes avaient des niveaux élevés de bioluminescence.

DIAPOSITIVE 21

Pour récapituler, tout cela montre que, outre la létalité utilisée comme mesure de protection des vaccins, la détection par bioluminescence sur une période donnée permet de prédire la létalité chez les souris infectées par le virus de la vaccine de façon plus précise qu'avec le marqueur traditionnel de perte de poids. Cette méthode fournit un nouveau modèle préclinique qui pourrait permettre l'évaluation de nouveaux vaccins.

DIAPOSITIVE 22

Certains travaux menés dans l'Office of Blood présentent un autre exemple d'application des nouvelles technologies à de vieux problèmes. Les plaquettes stockées perdent leur aptitude à fonctionner au fil du temps. À l'heure actuelle, la seule façon de mesurer ce phénomène est par essais cliniques. Les plaquettes sont stockées pendant un certain temps, puis administrées à des sujets humains pour établir leur demi-vie in vivo. Le régulateur de la recherche à l'Office of Blood a donc émis l'hypothèse qu'il pouvait y avoir un marqueur in vitro susceptible d'être utilisé comme corrélat de l'activité in vivo ; il a choisi d'analyser si une nouvelle catégorie de minuscules ARN monocaténaïres non codants, appelés microARN, était apte à servir de marqueur. Étant donné que les microARN sont critiques dans divers processus biologiques, dont l'un est l'apoptose, l'hypothèse était qu'en étudiant différents microARN apoptotiques, il serait possible d'en découvrir un qui permettrait d'établir un corrélat avec la diminution d'activité des plaquettes au bout d'un certain temps.

DIAPOSITIVE 23

On a découvert que quatre microARN semblent montrer une tendance nette dans les plaquettes stockées comparé aux plaquettes fraîches. Cette découverte peut aboutir au développement d'une méthode in vitro améliorée qui permettra d'examiner la qualité des plaquettes stockées.

DIAPOSITIVE 24

Le CBER évalue également une nouvelle technologie dans le contexte des analyses de dépistage sanguin, par exemple pour détecter le VIH.

Au moyen d'une méthode par nanotechnologie, un scientifique de l'Office of Blood a montré que l'on peut détecter le VIH p24 environ 150 fois mieux que par la méthode ELISA conventionnelle, qui est utilisée à l'heure actuelle dans les analyses de sang. Par ailleurs, en faisant un retour sur la durée connue d'exposition des donneurs au VIH, le nouvel essai, illustré ici dans les barres blanches, comparé à l'essai conventionnel illustré dans les barres noires, a démontré que l'on peut détecter un signal environ trois jours plus tôt avec le nouvel essai. Ceci a donc d'importantes implications pour l'amélioration de la sécurité des réserves de sang.

DIAPOSITIVE 25

En matière de surveillance postcommercialisation, le CBER s'attache aussi à améliorer la méthode de détection d'événements indésirables peu fréquents dans les populations après l'approbation des produits biologiques. Comme preuve, en 2006, l'Office of Biostatistics and Epidemiology (bureau des biostatistiques et de l'épidémiologie) a analysé la base de données de Medicare/Medicaid, qui contient environ 40 millions de fichiers sur des

personnes âgées de 65 ans ou plus. Au moyen de cette base de données, il a analysé en temps réel la fréquence du syndrome de Guillain-Barré à la suite du vaccin saisonnier contre la grippe.

DIAPOSITIVE 26

L'Office of Biostatistics and Epidemiology a pu montrer que s'il y a eu en fait un pic initial, il n'y a pas eu d'augmentation du syndrome de Guillain-Barré pendant cette saison.

DIAPOSITIVE 27

Pour finir, mentionnons le rôle que les scientifiques du CBER ont joué dans la préparation du vaccin contre la pandémie du H1N1 en 2009. Ce fut un effort conjoint des scientifiques de la Division of Viral Products et de la Division of Product Quality.

DIAPOSITIVE 28

Le CBER a été parmi les premiers à fournir des données sur la sérologie humaine, qui ont justifié le choix de la souche du vaccin.

DIAPOSITIVE 29

Le CBER a également eu recours à la génétique inverse pour développer une souche de virus de référence, qui a été distribuée aux fabricants pour que ceux-ci l'évaluent comme souche candidate de vaccin.

DIAPOSITIVE 30

Le CBER prépare les réactifs qui sont utilisés dans la standardisation des vaccins et dans les tests en vue de l'autorisation de mise en circulation de lots. L'hémagglutinine est purifiée de la souche candidate de vaccin, puis elle est utilisée pour immuniser les moutons. Ces antisérums servent ensuite à établir l'efficacité des lots de vaccins. Les antisérums spécifiques à la souche de vaccin sont distribués à tous les fabricants ; ils servent à la calibration des réactifs.

DIAPOSITIVE 31

Le CBER teste également les souches virales développées par les fabricants, ainsi que leur efficacité, indépendamment des fabricants. Et, bien entendu, il examine et publie les données sur les vaccins.

DIAPOSITIVE 32

Le CBER a également eu recours à sa science pour anticiper de futures crises potentielles. Par exemple, quel pourrait être l'impact d'une pandémie de grippe sur les réserves de sang ? Le CBER a examiné le pire des scénarios, qui a peu de chances de se produire, où 50 % des dons de sang seraient réduits sur 3 mois.

DIAPOSITIVE 33

Le CBER a pu montrer que si l'on peut définir à l'avance les paramètres de contrôle de l'utilisation du sang, même en cas de baisse des réserves de sang, elles se rétabliront relativement vite comparé à une utilisation sans paramètres de contrôle. Dans des

conditions normales, le modèle a montré qu'il faudrait beaucoup plus de temps pour rétablir les réserves de sang à un niveau normal.

DIAPOSITIVE 34

Pour clore cette présentation, voici une citation du Science Board Subcommittee on Science and Technology (sous-comité scientifique et technologique du conseil des sciences) de la FDA, qui est explicite sur la solidité du programme de recherche du CBER. Selon lui, « Le CBER suit un processus rigoureux pour établir les priorités et l'impact de la recherche sur la réglementation. En particulier, la science du CBER est intégrée dans le processus d'examen et d'inspection des sites, et l'examen collégial externe est la norme plutôt que l'exception. »

DIAPOSITIVE 35

Ceci conclut la présentation « La science au CBER : pourquoi, comment et quoi ? » et nous souhaitons remercier les personnes qui ont contribué à son élaboration. Merci.