

## Évaluation de la sécurité des produits biologiques pendant leur cycle de vie au Center for Biologics Evaluation and Research de la FDA

### DIAPOSITIVE 1

Cette présentation a trait à la surveillance de sécurité des produits biologiques pendant leur cycle de vie. La surveillance de sécurité est exhaustive et s'applique autant aux produits utilisés pour leurs indications approuvées que pour d'autres maladies, voire même pour les risques de surdoses ou d'abus de drogues.

### DIAPOSITIVE 2

Examinons d'abord la totalité du cycle de vie d'un produit, qui commence bien avant l'homologation. Le cycle de vie consiste en phases d'essai successives pré-homologation, suivies de l'approbation et enfin de la phase de surveillance de sécurité post-homologation. La FDA, ainsi que le sponsor, surveillent la sécurité durant toutes ces phases. Des stratégies de gestion du risque, ou ce que l'on appelle aujourd'hui des REMS – « risk evaluation and mitigation strategies » – sont élaborées selon les besoins pour contrôler certains risques identifiés. La surveillance de sécurité d'un produit est un processus complet pendant tout son cycle de vie.

### DIAPOSITIVE 3

Examinons les objectifs et principes de la surveillance de sécurité au Center for biologics evaluation and research (centre d'évaluation et de recherche des produits biologiques), ou CBER, les produits biologiques qu'il couvre, ainsi que les méthodes et approches utilisées. Les produits biologiques homologués au CBER, qui sont présentés dans d'autres parties de ce programme, comprennent les vaccins, le sang et les produits sanguins.

Le CBER régleme également les tissus et les produits cellulaires, dont bon nombre ne font pas l'objet d'une homologation ou ne sont pas encore homologués. Les tissus, en tant que catégorie de produits, sont réglementés par une différente législation. Le CBER surveille malgré tout leur sécurité, mais du point de vue des risques infectieux.

La sécurité est surveillée au moyen de divers ressources et mécanismes ; toutefois, un mécanisme essentiel est la surveillance de sécurité passive : la FDA reçoit des rapports de cas cliniques isolés suspectés adressés par le public, par des médecins, par des patients ou leurs parents, par des pharmaciens, des infirmières, des voisins, des grand-mères et par tous ceux qui souhaitent signaler un cas. Outre ce système de surveillance passive, l'analyse active des bases de données externes est de plus en plus utilisée aujourd'hui. Quelques exemples des deux approches seront présentés.

### DIAPOSITIVE 4

Le CBER assure la sécurité et l'efficacité des produits désignés, homologués ou réglementés, entre autres les produits préventifs, les produits de diagnostic et les produits thérapeutiques ; il gèrera également les thérapies géniques lorsque celles-ci seront homologuées à l'avenir.

### DIAPOSITIVE 5

Il y a des différences et des similarités entre les produits biologiques et les médicaments ; en termes de surveillance de sécurité, ces différences et similarités sont importantes. Traditionnellement, les produits biologiques sont prophylactiques. Pensez aux vaccins qui préviennent les maladies courantes. Ces produits biologiques sont administrés aux personnes en bonne santé pour prévenir la menace future d'une maladie ciblée. Les vaccins sont souvent administrés à une fraction très large de la population. Par conséquent, à la différence de nombreux produits pharmaceutiques thérapeutiques, un taux de bienfaits/risques très élevé est exigé. En ce qui concerne les médicaments, ils sont en général thérapeutiques, car ils sont administrés à des personnes déjà malades. Pensez à la chimiothérapie pour le traitement du cancer, par exemple. Des risques substantiels d'effets secondaires graves sont souvent cliniquement acceptables face aux bienfaits thérapeutiques anticipés.

Cette distinction entre produits biologiques et médicaments n'est toutefois pas absolue. Alors que la plupart des vaccins sont encore préventifs et nécessitent des taux de bienfaits/risques exceptionnels, à titre de contre-exemple, citons le vaccin de BCG, homologué à l'origine pour prévenir la tuberculose, mais qui peut aujourd'hui être utilisé en thérapie pour le cancer de la vessie. Une morbidité substantielle résultant des effets secondaires du BCG quand il est utilisé de cette manière comme agent thérapeutique est considérée acceptable face à la maladie cible, le cancer de la vessie, contre lequel le BCG peut stimuler une réponse immunologique.

### DIAPOSITIVE 6

La surveillance de sécurité post-homologation des produits biologiques et des médicaments suit une philosophie similaire, mais il y a en général davantage de variables pour les produits biologiques que pour les produits médicamenteux à petites molécules, qui sont chimiquement bien définis. Une importante raison tient au fait que les produits biologiques sont produits par des moyens qui entraînent davantage de vulnérabilité aux variations entre « lots ».

Post-homologation, les réglementations qui s'appliquent aux produits biologiques stipulent que le sponsor est tenu d'adresser au CBER des détails sur les tests de chaque lot individuel pour approbation avant que le fabricant puisse commencer à distribuer le lot. Cette procédure ou ce protocole d'autorisation de mise en circulation de lots comporte des exceptions : les fabricants peuvent obtenir une dispense et sont tenus de soumettre uniquement les données et non les échantillons au CBER, qui effectuera des tests indépendants ; la dispense peut être révoquée en cas de soucis.

### DIAPOSITIVE 7

Quelles sont les limites des données de sécurité pré-homologation quand la seule chose que l'on sache du produit provient des essais cliniques ? Les essais cliniques pré-homologation sont principalement adaptés et conçus pour démontrer l'efficacité du nouveau produit contre une maladie cible particulière. Les calculs des tailles des échantillons sont axés sur une hypothèse primaire : l'efficacité. De nombreux facteurs limitent la confiance que l'on peut avoir dans les conclusions de sécurité résultant de ces

essais. Entre autres, les tailles des échantillons sont souvent trop petites et les périodes d'observation en général beaucoup trop courtes pour être certain que tous les effets secondaires importants seront détectés.

D'autres facteurs limitent eux aussi la confiance que l'on peut avoir dans les conclusions de sécurité résultant des essais cliniques pré-homologation. Les exclusions aux inscriptions sont souvent plus strictes que les contrôles prescrits post-homologation. Par conséquent, on ne peut pas généraliser les résultats et les appliquer à une population plus étendue. Par exemple, vous pouvez exclure d'un essai clinique un patient qui est déjà traité par un certain médicament ou qui a une autre maladie. Ainsi, l'existence de ces divers facteurs signifie qu'une population beaucoup plus étendue et diversifiée recevra le produit post-homologation. Ces considérations s'appliquent aux médicaments autant qu'aux produits biologiques.

Autre facteur à prendre en compte : le CBER effectue de nombreuses comparaisons des données résultant des essais cliniques pour en tirer des observations sur la sécurité lorsqu'il évalue une demande d'homologation. Ce faisant, il n'étudie pas seulement l'hypothèse d'efficacité. Il cherche aussi à savoir si l'un quelconque des centaines ou des milliers d'événements indésirables potentiels s'est produit plus souvent dans le groupe traité que dans le groupe placebo. Il n'est pas rare dans ces comparaisons de découvrir par le seul hasard des résultats apparemment importants dans un petit sous-ensemble. Et, bien entendu, toutes les comparaisons des données sur les essais cliniques à des fins d'observations de la sécurité sont effectuées post hoc. Ces facteurs limitent les déductions que l'on peut tirer ; il convient donc de considérer comme provisoires les conclusions résultant des essais cliniques. Par conséquent, l'absence de risques déduite d'un essai clinique n'est pas un facteur définitif et l'identification d'un risque apparemment accru dans le groupe testé doit souvent être considérée comme provisoire jusqu'à ce que ce risque soit corroboré par des données indépendantes.

#### DIAPOSITIVE 8

Certains exemples historiques notoires défendent la position de la surveillance de sécurité des produits. Ces épisodes remontent à plus d'un siècle.

En 1901, du sérum antidiphtérique contaminé a tué 13 personnes atteintes de tétanos.

Un demi-siècle plus tard, dans ce que l'on a appelé « l'incident Cutter », un grand nombre de patients ont contracté des infections et ont développé une polio paralytique due à un virus incorrectement inactivé pendant la production des vaccins. Plusieurs lots étaient impliqués.

Plus près de notre époque, en 1996, un incident a eu lieu aux États-Unis impliquant de l'albumine sérique humaine déjà fabriquée, qui avait satisfait à tous ses critères de contrôle qualité. Au cours de l'expédition de l'albumine, un opérateur de chariot élévateur a laissé tomber des palettes du produit conditionné dans des flacons en verre. Aucune procédure de fonctionnement standard ne comportait de clause pour les fautes des opérateurs de chariots élévateurs. La complication n'était pas prévue. Bon nombre

des flacons se sont brisés, comme l'attestait la quantité de verre, mais beaucoup d'entre eux semblaient intacts. Le personnel du service d'expédition a donc rincé les matériaux au jet pour récupérer les bons flacons. Ce qu'ils n'avaient pas anticipé, et ce qui s'est en fait produit, est que certains flacons apparemment intacts avaient des fissures non visibles. Le rinçage avec un tuyau d'eau non stérile avait introduit la bactérie *Enterobacter*, qui a contaminé au moins un lot.

Cet incident est venu à l'attention de la FDA, car un patient a présenté une sepsie bactérienne avec frissons pendant la perfusion. Le rapport spontané qui a été adressé a attiré notre attention sur cette affaire majeure.

### DIAPOSITIVE 9

La surveillance de sécurité est donc capitale, malgré le fait que le CBER impose des contrôles qualité très stricts pour la fabrication des produits biologiques. Le CBER doit également être vigilant pour éviter toutes surprises relevant de la sécurité post-homologation.

Durant ce processus, le CBER s'attache à surveiller la sécurité de façon exhaustive. Il ne se contente pas de veiller à ce qu'un produit soit utilisé pour les objectifs décrits dans son brevet.

Il faut savoir que lorsqu'un produit est homologué pour une indication, les médecins peuvent l'utiliser pour d'autres indications ; cet usage est considéré comme étant une pratique légitime de la médecine. Ce type d'utilisation est nommé « utilisation hors indication ». Pensez au cancer. Lorsqu'un produit est approuvé pour traiter le cancer, il s'applique souvent à une malignité spécifique, mais les oncologues ont l'habitude d'évaluer systématiquement l'utilité des nouveaux produits pour des malignités connexes et autres. Les résultats de ces évaluations cliniques ne sont pas adressés à la FDA pour approbation. Par conséquent, quand des conclusions de sécurité sont tirées d'utilisations hors indication, la FDA leur prête le même degré d'attention que pour les produits utilisés conformément à leurs libellés d'indications, dans son approche exhaustive de la surveillance de sécurité.

Prenons un moment pour clarifier certains termes. Considérez l'expression « hors indication ». Elle fait référence à la notice professionnelle insérée dans la boîte, à savoir le prospectus qui accompagne la plupart des flacons de médicaments, et non l'étiquette du flacon. En pharmaco-épidémiologie, un événement indésirable signalé fait référence à un effet secondaire manifeste ou possible qui figure sur la notice. Il peut figurer à la partie « événements indésirables » de la notice dans la boîte, à la partie « avertissements ou à une autre partie relative à la sécurité. Par contraste, un événement indésirable « non identifié » est un nouveau risque potentiel, c'est à dire un effet secondaire possible qui ne figure pas dans la notice d'accompagnement.

### DIAPOSITIVE 10

Quels sont les rôles et objectifs du CBER dans ce type de surveillance de sécurité ?

Le CBER collabore avec les fabricants pour évaluer la nécessité d'avoir des plans de pharmacovigilance, les études de Phase 4. Il participe souvent à la conception des études, puis examine ultérieurement leurs résultats. La plupart des ajouts aux données de sécurité post-homologation résultent toutefois de rapports spontanés.

Le CBER a plusieurs objectifs spécifiques en matière de surveillance de sécurité. Il détecte les nouveaux risques, à savoir les événements totalement imprévus, par exemple une erreur médicamenteuse due à une confusion entre deux produits et que personne n'aurait anticipée.

Il découvre de nouvelles informations ou des informations supplémentaires sur des risques déjà connus, par exemple un taux d'incidence accru, un degré plus élevé que prévu de sévérité ou de spécificité médicale. Le CBER prête attention aux transmissions d'infections potentielles, en particulier pour les produits tissulaires.

Il étudie aussi les conditions préexistantes pertinentes susceptibles de représenter des facteurs de risque qui pourraient guider les futures décisions de prescriptions afin que l'utilisation de ces produits soit plus sécurisée. Et, bien entendu, le CBER surveille les profils d'événements indésirables pour chaque lot de production.

#### DIAPOSITIVE 11

Le CBER dispose de trois équipes de sécurité qui forment des groupes de communications interdisciplinaires entre les bureaux.

Ces équipes facilitent la coordination entre les différents bureaux suivants :

- Biostatistics et Epidemiology (biostatistiques et épidémiologie)
- Compliance and Biologics Quality (conformité et qualité des produits biologiques)
- Communication Outreach and Development (diffusion des communications et développement), ainsi que le
- bureau du directeur du Centre ;

avec les bureaux d'examen des entités suivantes :

- Office of Blood Research and Review (bureau de recherche et d'examen du sang),  
ou
- Vaccine Research and Review (recherche et examen des vaccins) ou
- Cellular, Tissue and Gene Therapies (thérapies cellulaires, tissulaires et géniques).

Tous ces bureaux ont des représentants dans les équipes. Les représentants des équipes se réunissent régulièrement pour comparer leurs notes. Les épidémiologistes de l'OBE participent souvent aux efforts des équipes de sécurité et d'autres groupes de travail ad hoc.

#### DIAPOSITIVE 12

Pour les pharmaco-épidémiologistes, la surveillance passive de la sécurité est capitale, mais elle présente à la fois des atouts et des limites. Les rapports de cas d'événements indésirables qui sont adressés à l'un des centres de la FDA peuvent être considérés comme étant « ouverts », c'est à dire qu'ils offrent la possibilité de découvrir n'importe

quel type de risque et qu'ils n'ont pas uniquement trait à des soucis ou problèmes déjà suspectés. Ils permettent de découvrir des effets secondaires nouveaux ou rares. Ils peuvent être opportuns. Ils peuvent présenter une grande diversité géographique.

Mais ils ont des limites. Il est courant de voir que des données y manquent ou sont inexactes, qu'ils comportent des insuffisances, que les groupes de contrôle ou de comparaison et les dénominateurs en sont absents. Il arrive souvent que le CBER ne sache pas combien de personnes ont été exposées à un produit particulier lorsqu'il étudie pour la première fois des rapports de nouveaux cas. En général, il n'est pas possible de déduire une causalité à partir des rapports sur des effets secondaires suspectés, mais il y a des exceptions. Et, bien entendu, il y a une très faible probabilité qu'un événement indésirable à longue période de latence soit signalé spontanément. Par exemple, une malignité tardive survenant des années après l'exposition à un médicament ne susciterait sans doute pas de la part du patient ou du médecin des soupçons ou soucis qui pourraient être signalés comme événement indésirable.

### DIAPOSITIVE 13

Examinons maintenant la surveillance de sécurité en matière de vaccins.

### DIAPOSITIVE 14

Le CBER a une approche intégrée de la surveillance de sécurité post-homologation des vaccins. Il a recours à différents outils, notamment des plans de pharmacovigilance, le Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), qui est un système de surveillance passive, de même que le projet Vaccine Safety Datalink, un effort collaboratif avec le CDC, ainsi que d'autres outils de recherche.

### DIAPOSITIVE 15

Premièrement, le « plan de pharmacovigilance », sous sa forme actuelle, est le fruit du processus de l'ICH.

L'ICH est l'International Conference on Harmonisation, une initiative de longue date visant à harmoniser les directives réglementaires entre le Japon, l'Europe, les États-Unis et d'autres parties. Une fois harmonisée, une directive de l'ICH devient une directive de la FDA. La FDA a mis en œuvre la directive Pharmacovigilance Planning (planification de la pharmacovigilance) ICH E2E en avril 2005.

Le plan de pharmacovigilance dont il est question dans cette directive peut être adressé en même temps qu'une demande de licence de produit biologique (BLA). Si le sponsor n'en adresse pas, le Centre peut lui faire savoir qu'un plan de pharmacovigilance serait utile et lui indiquer où il peut se documenter sur le format du plan.

Le plan de pharmacovigilance forme aujourd'hui la base des études de Phase 4. Il tente d'inclure les risques importants identifiés, les risques potentiels et les informations clés manquantes. Les fabricants sont censés envisager des mesures destinées à répondre à ces préoccupations. Ce format offre à l'OBE une base permettant d'engager une discussion

constructive avec les évaluateurs des bureaux d'examen des produits, ainsi qu'avec les sponsors des demandes de nouveaux produits.

#### DIAPOSITIVE 16

Le CBER surveille également la sécurité des vaccins au moyen du Vaccine Adverse Event Reporting System. Le VAERS a été créé par la loi National Childhood Vaccine Injury Act (loi nationale sur les problèmes causés aux enfants par les vaccins), ou NCVIA, de 1986.

À cette époque, certains fabricants de vaccins avaient cessé la production, dû aux procès qui avaient été intentés pour les événements indésirables associés aux vaccins. Poursuivre la production de vaccins allait cesser d'être financièrement rentable pour eux. La NCVIA a établi une forme d'assurance sans égard à la responsabilité pour diminuer la responsabilité des fabricants.

Le VAERS centralise la surveillance de la sécurité en acceptant des rapports d'événements indésirables ou d'effets secondaires suspectés de toutes parties et pour tout événement indésirable survenant après un vaccin. Il le fait alors même qu'un seul sous-ensemble de vaccins fait l'objet de rapports d'événements indésirables et, dans ce cas aussi, dans certaines circonstances seulement.

La Health Resources and Services Administration (administration des ressources et services de santé), ou HRSA, est l'une des agences sœurs du Service de la santé publique de la FDA. La HRSA, en particulier sa Division of Vaccine Injury Compensation (division d'indemnisation pour les problèmes causés par le vaccin), administre la plus grande partie du programme de la loi NCVIA. Le concept est le suivant : si une personne présente des effets secondaires dus à un vaccin, elle a droit à une indemnisation, car elle a accepté d'être vaccinée non seulement pour son compte, mais aussi dans l'intérêt de la société. Le tableau des événements à signaler (Reportable Events Table) récapitule une série de vaccins avec leurs événements indésirables possibles reconnus. Ce tableau est publié et mis à jour régulièrement. Si un médecin voit un patient présentant un des événements indésirables répertoriés, il doit en principe le signaler au VAERS. En pratique, il n'existe pas de mécanisme d'application. Par conséquent, nous interprétons de façon générale les rapports adressés au VAERS comme étant essentiellement des rapports spontanés d'événements indésirables, bien qu'en principe un de leurs sous-ensemble relève d'une obligation légale. Pensez à la poliomyélite paralytique associée au vaccin. Le vaccin antipolio oral est un produit viral vivant qui provoque très rarement la polio chez le receveur ou chez ses proches sans défenses immunitaires. Il est un bon exemple de causalité bien établie. Il est possible de confirmer qu'un patient donné ayant la polio a en fait la souche virale du vaccin qui cause la maladie ; il pourra donc être en mesure de réclamer une indemnisation.

#### DIAPOSITIVE 17

Ensuite, les recherches sont menées. Le Vaccine Safety Datalink (VSD) est une ressource majeure permettant de mener ces recherches. Le VSD est né d'un arrangement contractuel entre le CDC et plusieurs organisations de soins de santé intégrés, dont

l'objectif est de donner accès à leurs systèmes de données sur les inscriptions, les pharmacies, les diagnostics posés à la sortie d'hôpital et autres.

L'objectif majeur est de permettre de vérifier des hypothèses sur la sécurité des vaccins, y compris, ces dernières années, des hypothèses sur des adaptations méthodologiques des « analyses à cycle rapide » proactives. Une analyse à cycle rapide permet d'examiner un petit nombre de risques potentiels prédéfinis, tels que le syndrome de Guillain-Barré avec les vaccins contre la grippe. Le CDC effectue souvent ces analyses à cycle rapide en collaboration avec le CBER.

Outre ces études collaboratives avec le CDC, le CBER affine et teste des hypothèses qui émergent des rapports spontanés, puis il crée des systèmes de données externes pour affiner les signaux et tester certaines hypothèses.

#### DIAPOSITIVE 18

Voici plusieurs exemples de récents problèmes de sécurité relatifs aux vaccins sur lesquels le CBER a enquêté, avec les liens vers les sites Web qui vous permettront d'en savoir davantage sur ce sujet. Il est important de souligner que le CBER fournit ces informations ouvertement.

Le CBER est voué à être transparent dans ses communications sur la sécurité des vaccins destinées au public et aux fournisseurs de soins de santé, car il est crucial que ceux-ci continuent à faire confiance à la sécurité des vaccins.

#### DIAPOSITIVE 19

Parlons un peu plus de nos communications sur la sécurité des vaccins. La FDA a recours à une gamme de modalités et de cadres pour ces communications, en plus du type d'information à laquelle la dernière diapositive fait référence. Ces communications prennent la forme de documents imprimés, en particulier les révisions des étiquettes, les modifications des notices professionnelles insérées dans les boîtes, les lettres adressées aux fournisseurs de soins de santé, des articles qui paraissent dans le Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) publié par le CDC et dans d'autres revues médicales. La FDA peut également utiliser internet, lorsqu'elle publie par exemple un avis de santé publique sur son site Web. Elle s'adresse aussi au public en faisant des présentations au cours de conférences, de réunions des comités consultatifs, de réunions ou de conférences téléphoniques avec les fabricants de vaccins.

#### DIAPOSITIVE 20

Examinons maintenant la catégorie du sang et des produits sanguins. Le sang est compliqué aux États-Unis. Vous découvrirez dans un moment que nous avons une matrice de systèmes garantissant que la collecte de sang est sécurisée pour le donneur et que les produits transfusés ou dérivés qui en résultent sont sécurisés pour les receveurs. Par certains côtés, la situation est beaucoup plus complexe que la fabrication et la surveillance des vaccins.

#### DIAPOSITIVE 21



Comment assurons-nous la sécurité du sang et des produits sanguins ? La réglementation sur le sang et les produits sanguins figure dans une autre présentation détaillée ; cette présentation-ci a trait à la surveillance d'ordre général et à ses systèmes associés d'envois de rapports. Comme nous venons de le noter, l'assurance de sécurité pour le sang, les produits sanguins, les donneurs et les receveurs fait intervenir de nombreux domaines et systèmes interconnectés qui se recoupent. Il existe un système de rapport des décès que nous verrons dans un moment, un autre système de rapport des « écarts des produits biologiques » -- appelés auparavant « erreurs et accidents » --, un système de rapport des événements indésirables chez les receveurs des produits et un système de rapport des erreurs médicales.

Il existe un autre système pour les défaillances des dispositifs. Le CBER réglemente les dispositifs relatifs au sang, entre autres les trousse de tests pour dépister les maladies infectieuses chez les donneurs et dans les produits, les matériels et les logiciels de collecte de la plasmaphèrese et du sang total, ainsi que les sacs et tubes d'anticoagulants pour le stockage des composants sanguins. Vous voyez donc que la situation n'est pas simple.

#### DIAPOSITIVE 22

Les rapports de sécurité du sang comportent des éléments obligatoires et des éléments facultatifs. Les fabricants de sang doivent adresser des rapports obligatoires. Ils sont tenus de signaler immédiatement au CBER toute complication relative à un don de sang ou à une transfusion qui serait confirmée fatale. Ils doivent ensuite déposer un rapport de suivi dans les sept jours. Parmi les rapports obligatoires de défaillance des dispositifs, citons notamment les rapports d'écarts des produits biologiques qui sont adressés au CBER et les rapports de problèmes de dispositifs qui sont adressés à un système similaire au CDRH, le Center for Devices and Radiological Health (centre pour les dispositifs et la santé radiologique) de la FDA. À la date de cette présentation en 2011, les fabricants de sang et de composants sanguins ne sont pas tenus de signaler les événements indésirables non fatals.

Les rapports facultatifs parviennent à l'AERS et au VAERS. L'Adverse Event Reporting System (AERS) de la FDA est l'homologue du Vaccine Adverse Event Reporting System. Ces deux systèmes acceptent les rapports émanant de n'importe quelle source. Les erreurs médicales sont habituellement signalées au système hospitalier, et non à la FDA. Le CDC opère un système appelé National Nosocomial Infections Surveillance (surveillance des infections nosocomiales), ou NNIS, qui fait maintenant partie du National Healthcare Safety Network (réseau national de sécurité du système de santé), ou NHSN, plus étendu ; celui-ci a ajouté ces dernières années une composante hémovigilance pour les rapports de différents incidents et événements indésirables relatifs au sang et qui sont adressés aux CDC par les hôpitaux.

#### DIAPOSITIVE 23

Examinons maintenant les tissus et produits cellulaires humains.

#### DIAPOSITIVE 24

Une fois encore, d'autres présentations de ce programme traitent en détail le cadre réglementaire des tissus et produits cellulaires humains ; cette présentation sur la sécurité note que leur cadre réglementaire diffère. Il s'agit d'une approche échelonnée des risques qui repose sur le pouvoir qu'a la FDA de prévenir le risque de transmission des maladies infectieuses. Les produits d'allogreffe tissulaire ne sont pas homologués. En ce qui concerne les infections attribuées aux allogreffes, le principal risque a trait à un donneur décédé ou à un donneur de cellules vivant qui serait contaminé. La contamination peut également avoir lieu durant les étapes de traitement qu'effectuent les appareils de préparation des tissus. Pour surveiller et suivre les rapports de cas individuels, la FDA collabore étroitement avec le CDC, qui est chargé de la surveillance d'une série de maladies infectieuses.

#### DIAPOSITIVE 25

Passons maintenant aux modifications et initiatives législatives qui ont permis et continuent de permettre à la FDA d'aller au-delà de la surveillance de sécurité passive – notamment l'Amendments Act (modifications de la loi) de 2007 de la FDA, la Sentinel Initiative de la FDA et l'Analytic Epidemiology Branch (branche épidémiologie analytique), ou AEB, du CBER.

#### DIAPOSITIVE 26

La Food and Drug Administration Amendments Act de septembre 2007 a donné à celle-ci de nouvelles responsabilités et de nouveaux pouvoirs. En vertu de cette loi, appelée FDAAA, la FDA peut exiger des fabricants qu'ils mènent des études de sécurité ou des essais cliniques lors de la demande d'homologation du produit. Une autre clause stipule que la FDA doit élaborer un système d'identification et d'analyse du risque après commercialisation pour relier et analyser les données de sécurité issues de multiples sources sur un minimum de 25 millions de personnes en place ou disponibles pour des études en 2010, et sur 100 millions de personnes d'ici 2012. Le système Sentinel décrit ci-après répond en partie à cette clause de la FDAAA.

#### DIAPOSITIVE 27

L'initiative Sentinel se rattache à l'effort mené par la FDA pour élaborer un système actif de surveillance de sécurité électronique afin de mieux surveiller la performance des produits médicaux après leur commercialisation, non seulement en termes de sécurité, mais aussi d'efficacité. L'initiative est destinée à renforcer, et non à remplacer, les systèmes de surveillance de sécurité existants. Elle permettra à la FDA d'accéder aux ressources automatisées existantes de données sur les soins de santé grâce à des partenariats avec les détenteurs ou propriétaires des données, par exemple les compagnies d'assurance qui ont d'immenses bases de données de réclamations, les propriétaires des dossiers de santé électroniques, les organisations de soins de santé intégrés ou autres. Les données resteront hors de portée de la FDA. Les propriétaires conserveront toujours leurs données et les garderont derrière des pare-feux existants ou de futurs pare-feux évolués. Mais ils exécuteront les requêtes émanant de la FDA. La FDA pourra par exemple leur demander s'ils ont des rapports d'intussusception sur un nouveau vaccin. Les résultats de ces requêtes seront ensuite adressés à la FDA. Celle-ci recevra uniquement les résultats des requêtes ; le respect de la vie privée et de la sécurité sera strictement préservé.

### DIAPOSITIVE 28

L'Analytic Epidemiology Branch (AEB) du CBER a été créée en 2008 ; d'une certaine façon, la branche est similaire à l'initiative Sentinel. Il s'agit d'une unité de la Division of Epidemiology consacrée à l'expansion des capacités de surveillance de sécurité des produits biologiques, au renforcement ou à l'affinement des signaux et à la vérification d'hypothèses dans des bases de données de populations définies, par exemple les données de réclamations d'organisations de soins de santé intégrés et les dossiers médicaux électroniques. L'AEB et l'initiative Sentinel poursuivent deux décennies d'expérience collaborative avec les VSD du CDC.

Au départ, l'AEB avait principalement recours aux fichiers de données de réclamations des CMS, les Centers for Medicaid and Medicare Services. L'évaluation des fichiers de données pour la sécurité et l'utilisation d'allogreffes tissulaires est un projet faisant usage de ces données. L'Analytic Epidemiology Branch collabore avec le ministère de la Défense, la Veterans Health Administration, l'Indian Health Service et un système britannique, la General Practice Research Database.

Ces types d'approches présentent certainement des défis. L'emploi de données indépendantes, c'est à dire excluant les rapports spontanés de l'AERS et du VAERS, permet de poser des questions et de vérifier légitimement les hypothèses de sécurité des produits. Ces hypothèses sont souvent émises par l'AERS ou le VAERS, qui s'appuient sur une série de rapports de cas de patients présentant le même type d'événement indésirable et ayant tous reçu le même vaccin ou autre produit biologique.

### DIAPOSITIVE 29

Comme noté, l'AEB utilise également certaines données des CMS, en général des données provenant du système Medicare, le programme des CMS pour les personnes de plus de 65 ans. Certains bénéficiaires de Medicare ont moins de 65 ans, car ils sont en phase terminale de néphropathie ou autres maladies chroniques. Environ 45 millions de personnes, un chiffre énorme, sont actuellement inscrites au système des CMS. Elles se composent d'environ 38 millions de personnes âgées et d'environ 7 millions de personnes handicapées ou en phase terminale de néphropathie. Les données individuelles sur l'utilisation des soins de santé sont disponibles pour 85 ou 90 % de ces patients qui sont inscrits à la portion rémunération à l'acte du système Medicare. Une composante prestations de médicaments d'ordonnances a été créée il y a quelques années ; nous œuvrons aussi pour obtenir des données de ce système. Une grande partie des travaux de l'AEB avec les données des CMS est coordonnée avec l'initiative Sentinel du bureau du commissaire de la FDA dans un programme appelé programme SafeRx.

### DIAPOSITIVE 30

En 2008, l'AEB a lancé un ensemble de demandes de propositions comprenant un certain nombre d'objectifs de sécurité :

développer une capacité d'intervention relative aux soucis de sécurité présentés par les vaccins, le sang et les produits tissulaires ;

mener des recherches pharmaco-épidémiologiques collaboratives axées sur la mission afin d'affiner et de vérifier les hypothèses sur les problèmes de sécurité et d'efficacité des vaccins, du sang ou des produits tissulaires, y compris les problèmes résultant d'événements indésirables signalés à la FDA ;

enfin, élaborer des méthodes améliorées de détection rapide d'événements indésirables causés par les produits biologiques à partir des grandes sources de données sur la population américaine. Des travaux sont actuellement en cours dans ces domaines.

#### DIAPOSITIVE 31

Pour récapituler, la diversité des produits biologiques réglementés par le CBER nécessite de multiples stratégies de surveillance et d'assurance qualité. Il est capital d'avoir une surveillance de sécurité ouverte pour découvrir le plus tôt possible les risques imprévus pour la santé publique. Les nouvelles autorités et technologies offrent une importante promesse de compétences plus solides qui permettront de reconnaître les signaux plus tôt et de les évaluer systématiquement de façon plus efficace et rapide.

#### DIAPOSITIVE 32

Ceci conclut la présentation « Évaluation de la sécurité des produits biologiques pendant leur cycle de vie au Center for Biologics Evaluation and Research de la FDA ».

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