

Vue d'ensemble : Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies

DIAPOSITIVE 1

Cette présentation fournit une vue d'ensemble de l'Office of Cellular, Tissue, and Gene Therapies (bureau des thérapies cellulaires, tissulaires et géniques), ou OCTGT.

DIAPOSITIVE 2

Cette diapositive présente la façon dont l'OCTGT s'intègre dans la FDA, y compris les produits qu'il réglemente, comment il élabore et diffuse ses politiques, ainsi que les communications qui lui permettent d'informer les intervenants de ces politiques. Il s'agit d'une vue d'ensemble de haut niveau. Des détails complémentaires sur l'OCTGT figurent dans d'autres présentations de cette série.

DIAPOSITIVE 3

La FDA se compose d'un certain nombre de Centres, présentés sur cette diapositive. Certains produits réglementés par l'OCTGT sont des produits combinés. L'Office of Combination Products (bureau des produits combinés) se situe dans l'Office of the Commissioner (bureau du commissaire). L'objectif de ce bureau est de prendre des décisions juridictionnelles et de faciliter les communications entre les différents Centres.

Le Center for Biologics Evaluation and Research (centre d'évaluation et de recherche des produits biologiques) réglemente les vaccins, le sang et les produits sanguins, les tissus humains et les produits tissulaires destinés aux greffes, la thérapie cellulaire et génique, les tests de dépistage pour la sécurité du sang et des tissus des donneurs, ainsi que les dispositifs.

Le Center for Devices and Radiological Health (centre pour les dispositifs et la santé radiologique) réglemente les dispositifs utilisés dans les traitements, les implants, ainsi que les dispositifs de diagnostic.

Le Center for Drug Evaluation and Research (centre d'évaluation et de recherche sur les médicaments) réglemente les médicaments, les anticorps monoclonaux et les protéines thérapeutiques.

L'OCTGT se situe dans le Center for Biologics Evaluation and Research. Le CBER et l'OCTGT travaillent en étroite collaboration avec le Center for Devices and Radiological Health et le Center for Drugs Evaluation and Research.

DIAPOSITIVE 4

Le Center for Biologics se compose de 8 bureaux. Trois d'entre eux sont responsables de la réglementation des produits : l'Office of Vaccines (bureau des vaccins), l'Office of Blood (bureau du sang) et l'Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies (bureau des thérapies cellulaires, tissulaires et géniques).

DIAPOSITIVE 5

L'OCTGT a trois divisions chargées des examens. La Division of Cell and Gene Therapies est de loin la plus grande. Des chercheurs scientifiques et des chercheurs/évaluateurs y travaillent. Le volet laboratoire mène des recherches ayant trait aux missions et examine les dossiers réglementaires.

Le rôle de la division des tissus humains est de réglementer les produits définis comme étant des tissus humains. Le cadre réglementaire établi par cette division s'applique non seulement à la réglementation des tissus humains, mais aussi aux produits faisant l'objet d'une fabrication plus complexe qui sont réglementés dans les autres divisions.

La Division of Clinical Evaluation and Pharmacology and Toxicology (division d'évaluation clinique, de pharmacologie et de toxicologie) se compose de médecins agréés et de toxicologues qui sont indispensables au processus réglementaire.

L'Immediate Office of the Director (bureau immédiat du directeur) se compose d'experts en réglementations ; ces présentations font partie de la série.

DIAPOSITIVE 6

L'OCTGT réglemente une grande diversité de produits. Cette diapositive en donne quelques exemples. Les produits de thérapie cellulaire présentent un haut degré d'intérêt. Ces produits s'échelonnent des produits thérapeutiques dérivés des cellules souches embryonnaires humaines, à une extrémité du spectre, jusqu'au cartilage expansé pour la réparation du cartilage articulaire, à l'autre extrémité. Ils comprennent aussi le sang ombilical pour la reconstitution hématopoïétique, les vaccins antitumeurs et l'immunothérapie pour le traitement du cancer. L'OCTGT réglemente également les thérapies géniques, les produits tissulaires et les produits de xénotransplantation. La xénotransplantation et les produits combinés seront examinés plus tard.

L'OCTGT réglemente par ailleurs certains dispositifs. Ils comprennent les dispositifs servant à créer des cellules à partir de tissus ou à combiner des cellules, des tissus et des tests de dépistage des donneurs utilisés dans l'analyse des tissus humains.

Comme vous pouvez l'imaginer, il arrive parfois que ces catégories de produits ne soient pas distinctes. Les thérapies cellulaires et géniques se recouvrent souvent, comme c'est le cas pour les cellules génétiquement modifiées.

DIAPOSITIVE 7

Les voies réglementaires de précommercialisation pour les catégories de produits présentés dans la diapositive précédente varient en fonction du produit. Cette diapositive répertorie les étapes d'examens précommercialisation. La plupart des produits réglementés par l'OCTGT sont réglementés en tant que produits biologiques et nécessitent une IND (Investigational New Drug), ou demande de drogue nouvelle de recherche, avant d'être commercialisés, et une demande d'homologation de produit biologique (Biologic License Application), pour être commercialisés.

Les produits réglementés en tant que dispositifs nécessitent une IDE (Investigational Device Exemption), à savoir une exemption pour dispositifs expérimentaux, ainsi qu'une PMA (Pre-Marketing Application), à savoir une demande précommercialisation, ou une HDE (Humanitarian Device Exemption), à savoir une exemption pour dispositif humanitaire ou un 510(k).

Lorsque le produit est considéré comme un produit combiné ou un produit consistant en plusieurs éléments réglementés, l'Office of Combination Products (bureau des produits combinés) définit la voie à suivre. Ce bureau examine les accords passés entre les centres et les cas précédents pour prendre sa décision. La présentation sur la juridiction des produits a trait à ce domaine. Le site Web de la FDA permet également d'obtenir des informations sur ce processus.

DIAPOSITIVE 8

Les cellules et tissus humains ou les produits à base de cellules sont désignés par le terme HCTP. Les réglementations sur ces produits seront couvertes plus tard de façon plus approfondie.

DIAPOSITIVE 9

La réglementation sur les produits à base de tissus relève de la loi intitulée Public Health Service Act (loi sur le service de santé publique), qui est destinée à prévenir l'introduction, la transmission ou la propagation des maladies transmissibles.

Ces produits sont réglementés selon une approche étagée, basée sur le risque, qui couvre une large gamme de cellules et de tissus. Les réglementations sur les tissus sont appliquées par l'établissement de règles. Certains produits sont réglementés purement en tant que tissus humains – en d'autres termes, ils relèvent uniquement de la loi Public Health Service Act ; pour d'autres, un examen précommercialisation, c'est à dire une catégorie de réglementation plus élevée, est nécessaire.

DIAPOSITIVE 10

Examinons maintenant la thérapie cellulaire et la thérapie génique.

DIAPOSITIVE 11

Voici quelques exemples de thérapie cellulaire : les îlots pancréatiques issus de source allogénique ou d'autres sources pour le traitement du diabète de type 1, les cellules souches et les cellules progénitrices des muscles squelettiques pour la cardiopathie ischémique, la reconstitution hématopoïétique pour le traitement des malignités, telle que le sang de cordon ombilical, ainsi que les cellules souches pour la maladie liée à une surcharge métabolique, les indications de SNC et le cartilage autologue expansé pour la réparation des articulations. Ce ne sont là que quelques exemples de thérapies cellulaires. Une autre présentation de cette série fournit de plus amples détails sur les produits de thérapie cellulaire.

DIAPOSITIVE 12

Les thérapies géniques peuvent, soit être transférées directement sur un patient, soit lui être administrées par cellules modifiées ex vivo. Cette diapositive présente plusieurs

vecteurs de thérapie génique. Une autre présentation de cette série fournit de plus amples détails sur la thérapie génique.

DIAPOSITIVE 13

L'OCTGT réglemente également les produits combinés cellules-support.

DIAPOSITIVE 14

Voici quelques exemples de produits combinés cellules-support : les cellules autologues ou allogéniques, ensemencées sur une matrice résorbable en collagène ou synthétique pour la réparation des plaies, les supports ensemencés sur cellules pour la réparation cardiovasculaire, les îlots pancréatiques encapsulés, ainsi que les cellules autologues expansées sur une matrice pour la réparation des cartilages.

DIAPOSITIVE 15

La xénotransplantation est une catégorie de produits présentant des défis spéciaux en raison du potentiel d'exposition non seulement d'un patient aux maladies infectieuses, mais aussi d'un segment de la population susceptible d'être en contact avec le patient. Une politique spéciale a donc été élaborée pour contribuer à prévenir la propagation des maladies infectieuses dans la population par les produits de xénotransplantation.

DIAPOSITIVE 16

Voici la définition de la xénotransplantation qu'a donné le Service de la santé publique : toute procédure faisant intervenir chez un receveur la greffe, l'implantation ou la perfusion de cellules, de tissus ou d'organes vivants issus d'une source animale non humaine, ou encore de liquides organiques, de cellules, de tissus ou d'organes humains qui ont été en contact ex vivo avec des cellules, tissus ou organes vivants non humains. Il convient de noter que cette définition n'englobe pas les tissus animaux fortement traités, par exemple les matrices de collagène bovin ou porcine. Ces produits sont réglementés en tant que dispositifs médicaux ou comme produits faisant partie de dispositifs médicaux. Les réglementations sur la xénotransplantation ne s'appliquent pas à ces produits.

DIAPOSITIVE 17

Parlons maintenant de la diffusion des textes réglementaires et scientifiques, ainsi que d'autres formes de communication qui ont lieu à l'OCTGT.

L'OCTGT communique avec le public par un certain nombre de moyens. Il y a des questionnaires confidentiels spécifiques au produit durant le processus préalable au dépôt d'une demande. Les informations sur la procédure de demande à l'Agence d'une interaction confidentielle spécifique au produit figurent sur le site Web.

L'OCTGT participe souvent à des réunions scientifiques et présente des colloques scientifiques. Ces réunions et colloques constituent une excellente occasion de dialoguer avec la communauté scientifique et de se tenir au courant des questions scientifiques ayant un rapport avec les produits qu'il réglemente.

Des discussions avec des comités consultatifs ont lieu lorsqu'il est nécessaire d'avoir des conseils d'experts indépendants sur des sujets d'intérêt. Ces types de réunions de comités

sont en général publiques ; dans certains cas toutefois, elles peuvent avoir lieu à huis clos. Les discussions portent soit sur des sujets spécifiques, par exemple, une demande spécifique de commercialisation, soit sur des sujets généraux, par exemple des questions d'ordre scientifique, technique ou réglementaire. La FDA peut demander des conseils sur le mode de développement d'un certain type de produit ou sur des questions générales de sécurité.

Le programme de visite des sites offre l'occasion au personnel de la FDA de visiter les établissements des fabricants et de découvrir comment ils fonctionnent. L'Office of Communications, Outreach and Development (bureau des communications, de la diffusion et du développement) publie sur l'internet un texte destiné aux sponsors, qui les invite à organiser des visites de leurs établissements par la FDA afin que les évaluateurs puissent se renseigner. Dans le cadre de ce programme, des membres du personnel ont visité des sites de traitement des tissus et des installations de traitement de thérapie cellulaire.

L'OCTGT participe également à un grand nombre d'ateliers et de réunions de liaison avec l'industrie, avec les groupes de défense des patients et avec d'autres agences gouvernementales.

DIAPOSITIVE 18

Comme noté dans la diapositive précédente, les sponsors peuvent bénéficier des conseils de la FDA durant la phase préalable à la demande ou durant la phase d'examen des IND et des IDE. Avant une réunion entre un sponsor et le CBER, le sponsor doit toutefois fournir un dossier contenant des informations générales sur l'essai clinique proposé et des questions spécifiques pour lesquelles il souhaite avoir une réponse de l'Agence. Ces réunions sont confidentielles ; elles portent en général sur un produit spécifique. Elles peuvent servir à clarifier les procédures et les attentes de l'Agence ou à résoudre des points en litige.

Ce programme est très actif. L'OCTGT participe chaque semaine à plusieurs réunions de ce type. Les sponsors sont encouragés à demander une réunion avec l'Agence à toutes les phases du développement, avant même qu'ils estiment être prêts à adresser une demande.

Dans certains cas, un sponsor peut avoir une réunion avec l'Agence plusieurs années avant de lui adresser une demande de nouveau produit. Par exemple, il peut lui parler des types de données nécessaires pour faire approuver son étude clinique initiale. Il peut aussi lui demander des conseils sur la conception des études à mener sur les animaux avant de les démarrer.

Chaque Centre a ses propres procédures concernant la demande et l'organisation de ces réunions. Les procédures du CBER figurent dans CBER SOPP 8101.1, publié sur internet.

DIAPOSITIVE 19

Cette diapositive présente quelques exemples d'ateliers qui ont été cosponsorisés par la FDA.

Une réunion sur les modèles animaux pour le traitement du syndrome aigu d'irradiation a eu lieu en septembre 2008, en conjonction avec nos collègues du National Institute of Allergy and Infectious Diseases, ou NIAID, aux National Institutes of Health. Cet atelier était consacré aux modèles animaux pour le traitement du syndrome aigu d'irradiation, un domaine présentant un nombre particulier de défis, car une partie du développement de ce type de produit relèverait probablement de ce qu'on appelle la règle de l'efficacité chez l'animal. La règle de l'efficacité chez l'animal est un mécanisme permettant de faire approuver un produit sans mener d'étude clinique clé sur des sujets humains, qui, dans ce cas, constituerait la procédure la plus adéquate.

La FDA a également cosponsorisé un atelier sur les mesures des essais cliniques en matière de réaction aiguë du greffon contre l'hôte après une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques. Ce sujet présente certainement un intérêt considérable dû aux enjeux des études sur la réaction du greffon contre l'hôte.

Un atelier sur les vaccins thérapeutiques contre le cancer, appelé « Considerations for Early Clinical Trials based on Lessons Learned from Phase 3 Clinical Trials » (considérations sur les premiers essais cliniques après les leçons tirées des essais cliniques de phase 3), a été cosponsorisé par la FDA et par le National Cancer Institute. Avant cet atelier, la FDA a examiné les études de phase 3 qui ont été menées dans tout le bureau, non seulement sur le cancer, mais aussi dans d'autres domaines, pour discerner des similarités potentielles dans les essais et pour récapituler les leçons tirées de ces essais. Bon nombre des études de phase 3 avaient échoué ; la FDA a par conséquent examiné les données de la phase 2 qui avaient servi à lancer les études de phase 3. La FDA et la communauté du cancer ont parlé de ce qui pouvait être fait dans les études de phase 2 afin de mieux concevoir les études de phase 3.

Et enfin, un atelier a été organisé avec la Juvenile Diabetes Research Foundation et les NIH sur la greffe des cellules bêta, étant donné l'intérêt récent pour les sources de cellules renouvelables dans la greffe de cellules bêta.

DIAPOSITIVE 20

L'OCTGT a un programme de recherche de laboratoire très actif dans les domaines figurant sur cette diapositive.

La recherche sur la sécurité des tissus humains s'est ajoutée dernièrement à ce programme. Ce domaine de recherche présente des défis. Lorsque les règlements sur les tissus ont été promulgués, un certain nombre de questions se sont posées au sujet des maladies infectieuses. Le programme de recherche sur les tissus permettra d'élaborer une politique de dépistage et de tests des donneurs.

DIAPOSITIVE 21

Ce site Web fournit des références sur le processus réglementaire s'appliquant aux produits réglementés par l'Office of Cellular, Tissue, and Gene Therapies, y compris les documents d'orientation et les procédures standard.

DIAPOSITIVE 22

Ceci conclut la présentation « Vue d'ensemble sur l'Office of Cellular, Tissue, and Gene Therapies ».

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