

Réglementation de la FDA sur les cellules et tissus humains

DIAPOSITIVE 1

Cette présentation a trait aux cellules et tissus humains et aux approches réglementaires concernant ces produits. Pour vous permettre de comprendre les approches réglementaires, cette présentation fournit d'abord un bref historique de leur développement, puis une description des cellules et tissus couverts par le Titre 21 du Code des réglementations fédérales (CFR), section 1271.

DIAPOSITIVE 2

Au début des années 1990, les Centers for Disease Control and Prevention ont signalé que le VIH s'était propagé par la greffe des tissus humains. Certains rapports suggéraient aussi que des tissus potentiellement dangereux pour la greffe étaient importés aux États-Unis. Le Commissaire de la FDA a ordonné une enquête et pris des mesures immédiates pour protéger la santé publique de la transmission des maladies, en particulier le VIH et l'hépatite B et C, par la greffe de tissus impropres. Ces mesures ont abouti à la publication en décembre 1993 d'une règle intermédiaire qui a été appliquée immédiatement. La FDA a promulgué cette règle en vertu de la loi intitulée U.S. Public Health Service Act (loi sur le service de la santé publique), en particulier le chapitre 361, qui autorise la création et l'application de réglementations jugées nécessaires à la prévention de l'introduction, de la transmission ou de la propagation des maladies transmissibles.

Après une période de commentaires du public, la règle finale a été promulguée en juillet 1997. Aux termes de cette règle, appelée partie 1270, certains tests de maladies transmissibles, de dépistage des donneurs et certains dossiers sur les tissus humains destinés à des greffes sont devenus obligatoires. La portée de cette règle était limitée, en ce sens qu'elle ne s'appliquait qu'au dépistage chez les donneurs et aux tests de tissus provenant de donneurs non vivants, en particulier les tissus musculosquelettiques, les tissus oculaires et la peau.

La même année, en 1997, la FDA a présenté une approche réglementaire consolidée plus complète, qui couvrirait toutes les cellules et les tissus, mais qui était en même temps étagée et basée sur le risque, afin de permettre une évaluation moins réglementaire des produits déclarés présenter moins de risque. Lorsque la FDA a annoncé cette approche, elle a expliqué que celle-ci s'appliquait aux cellules et tissus humains, ainsi qu'aux produits à base de cellules ou tissus, désignés par HCT/P.

Cette annonce a été suivie de règles qui ont été établies en s'aidant des commentaires émanant du public et des parties prenantes ; en raison de leur complexité, elles ont été appliquées en trois parties ou règles distinctes. Elles sont aujourd'hui codifiées sous 21 CFR, section 1271 ; elles sont entrées en vigueur le 25 mai 2005.

DIAPOSITIVE 3

21 CFR 1271 constitue le fondement de la réglementation sur tous les HCT/P ; pour certains de ces produits, elle constitue la seule disposition réglementaire. Une fois encore,

la FDA réglemente ces produits aux termes du chapitre 361 de la loi intitulée Public Health Service (PHS) Act, qui couvre la prévention de l'introduction, de la transmission ou de la propagation des maladies transmissibles. Les produits réglementés uniquement par cette loi ne sont pas sujets à un examen précommercialisation. Une large gamme de produits tissulaires et cellulaires répondent aux critères de la réglementation aux termes uniquement du chapitre 361 de la loi PHS Act. On estime que ce niveau de réglementation est en rapport avec le risque posé par les produits.

Les HCT/P qui ne répondent pas aux critères de réglementation aux termes uniquement du chapitre 361 de la loi PHS Act sont réglementés comme médicaments, dispositifs et/ou comme produits biologiques. Ils sont assujettis aux réglementations sur les médicaments, les produits biologiques ou les dispositifs médicaux. Les réglementations concernant les tissus, à la Partie 1271, constituent un supplément à ces réglementations.

En appliquant ainsi une approche étagée et basée sur le risque, il est possible d'éviter une manipulation ou une transformation impropre susceptible de contaminer ou d'endommager les tissus, tout en garantissant la sécurité et l'efficacité cliniques des cellules et tissus plus complexes fortement traités, utilisés dans des objectifs autres que le remplacement des tissus natifs, combinés à des composants autres que des tissus ou ayant des effets systémiques.

DIAPOSITIVE 4

Cette diapositive présente une liste générale des différentes cellules et tissus considérés comme étant des HCT/P selon la définition figurant dans les réglementations. Vous pouvez constater que bon nombre de ces HCT/P proviennent de donneurs décédés, y compris les tissus musculosquelettiques, les tissus oculaires et la peau déjà mentionnés, ainsi que les valvules cardiaques humaines et la dure-mère. Certains HCT/P proviennent de donneurs vivants, par exemple les tissus et cellules reproducteurs et les thérapies géniques utilisant des cellules souches.

DIAPOSITIVE 5

Les produits figurant sur cette diapositive sont spécifiquement exclus de la définition des HCT/P. La plupart d'entre eux sont sous la juridiction d'autres centres de la FDA ou du Department of Health and Human Services (ministère de la Santé et des Services humanitaires). Par exemple, les produits sanguins sont réglementés par l'Office of Blood Research and Review (bureau de la recherche et de l'examen du sang) de la FDA au sein du CBER ; les produits de collagène et de diagnostic in vitro sont réglementés par le Center for Devices and Radiological Health (centre pour les dispositifs et la santé radiologique) de la FDA. Les organes vascularisés et les vaisseaux sanguins récupérés avec un organe, ainsi que la moelle osseuse provenant de donneurs bénévoles sans liens familiaux et ayant fait l'objet d'une manipulation minimale sont supervisés par la Health Resources and Services Administration (administration des ressources et services de la santé).

DIAPOSITIVE 6

La sous-partie A explique la portée et l'objectif de la réglementation ; elle présente les définitions des termes utilisés dans les réglementations. Elle définit également les quatre critères auxquels un produit doit répondre pour qu'il soit réglementé uniquement aux termes du chapitre 361 de la loi PHS Act. Les produits doivent avoir fait l'objet d'une manipulation ou d'un traitement minimal, ils doivent remplir la même fonction basique chez le receveur et le donneur, ils ne doivent pas être combinés avec un autre médicament ou dispositif et ils ne doivent pas avoir d'effet systémique ou métabolique. Une cellule ou un tissu humain, ou un produit à base de cellules ou de tissu qui répond à ces quatre critères n'est assujéti qu'à la réglementation aux termes du chapitre 361 de la loi PHS Act ; aucune présentation précommercialisation n'est nécessaire. La sous-partie A décrit également certaines exceptions bien définies aux dispositions.

DIAPOSITIVE 7

Plusieurs définitions qui figurent dans la sous-partie A sont des explications utiles qui vous aideront à comprendre les réglementations. Les HCT/P sont définis comme étant des produits contenant des cellules ou tissus humains ou consistant en cellules ou tissus humains, et destinés à l'implantation, la greffe, la perfusion ou le transfert chez un receveur humain.

La fabrication est définie comme étant l'une quelconque ou la totalité des étapes de récupération, de traitement, de stockage, d'étiquetage, de conditionnement ou de distribution des cellules ou tissus humains ou encore de dépistage ou de tests des donneurs de cellules ou de tissus. Par exemple, les tests qui permettent de déceler les maladies infectieuses sur les échantillons de sang provenant des donneurs répondent à la définition de la fabrication, car ils constituent une étape des tests menés sur un donneur de cellules ou de tissus.

DIAPOSITIVE 8

La sous-partie B de la section 1271 a trait à l'inscription et à l'établissement de listes. Dans le cadre de l'élaboration des règles, il a été décidé que pour que le système réglementaire prévienne efficacement la propagation des maladies, il convenait d'avoir des informations générales sur l'industrie des HCT/P et sur ses produits. Ces données de référence permettent à l'agence d'intervenir rapidement en cas de nouveaux risques et de procéder à des inspections. Par conséquent, les entreprises qui fabriquent les HCT/P doivent s'inscrire et adresser une liste de tous les HCT/P qu'elles fabriquent dans leurs établissements. Elles sont tenues de le faire dans les 5 jours suivant le début de leurs opérations ; elles doivent également mettre ces informations à jour chaque année.

Il est important de souligner que l'inscription n'est pas la même que pour un examen précommercialisation ; elle ne garantit pas non plus l'application de toutes les réglementations. La FDA s'assure que les réglementations sont appliquées en procédant à des inspections périodiques. L'inscription procure à la FDA une liste d'établissements et de produits à inspecter. Une fois qu'un établissement est inscrit, il peut commercialiser et distribuer son produit sans être inspecté par la FDA.

DIAPOSITIVE 9

Les entreprises étrangères qui importent des HCT/P aux États-Unis doivent également s'inscrire. Elles doivent communiquer l'adresse et le numéro de téléphone d'un agent américain situé aux États-Unis. L'agent américain se charge des problèmes de langue et facilite les inspections des entreprises étrangères. L'objectif est de veiller à ce que tous les HCT/P distribués aux États-Unis aient été fabriqués conformément aux dispositions de la FDA.

DIAPOSITIVE 10

Il s'agit du formulaire d'inscription 3356 qui figure sur le site Web de la FDA. Les renseignements sur l'établissement sont inscrits sur le côté gauche du formulaire ; les renseignements concernant la liste sont inscrits sur le côté droit. Le formulaire peut être adressé à la FDA par courrier ou par fax, ou encore par voie électronique par internet. Les envois électroniques sont encouragés. À l'heure actuelle, plus de 70 % des envois sont adressés par voie électronique. Le site Web fournit des instructions sur l'inscription électronique, ainsi que des coordonnées pour les questions relatives à l'inscription.

DIAPOSITIVE 11

Cette diapositive présente une vue récapitulative de la répartition actuelle des établissements figurant dans la base de données. Vous remarquerez qu'un grand nombre d'entreprises ont un statut d'inscription inactif. La raison est due au fait que nombre d'entreprises inscrites à la FDA n'étaient pas tenues de le faire. Quand il devient évident que leur inscription n'est pas obligatoire, leur statut d'inscription devient inactif. La FDA exige aussi que les distributeurs de produits cellulaires ou tissulaires humains s'inscrivent. Un grand nombre de distributeurs indépendants distribuent principalement des dispositifs médicaux. Ces distributeurs s'inscrivent car ils prévoient de commencer à distribuer des HCT/P. Toutefois, lorsque leurs plans ne se matérialisent pas ou lorsqu'ils cessent de distribuer des HCT/P, leur inscription devient inactive.

La majorité des établissements actifs fabriquent des produits musculosquelettiques et oculaires. Viennent ensuite les établissements de cellules souches hématopoïétiques, puis les établissements qui gèrent les tissus reproductifs, comme les banques de sperme et les cliniques de fertilisation in vitro qui sélectionnent et testent les donneurs anonymes et les personnes effectuant des dons dirigés.

Il convient également de noter que près de 300 entreprises internationales sont inscrites à la FDA. La majorité d'entre elles importent ou prévoient d'importer des cellules progénitrices hématopoïétiques répertoriées dans les registres internationaux. Ainsi que mentionné précédemment, les entreprises qui importent des HCT/P aux États-Unis sont tenues de s'inscrire à la FDA.

DIAPOSITIVE 12

À titre de rappel, l'objectif de la section 1271 est de prévenir l'introduction, la transmission ou la propagation des maladies transmissibles. Le processus commence par l'évaluation de la source des cellules et tissus. La sous-partie C présente le processus, qui fait intervenir l'établissement de l'admissibilité du donneur. Celle-ci est basée sur les résultats des tests de sélection et de dépistage de certaines maladies transmissibles chez

les donneurs. Un HCT/P ne peut être implanté, greffé, perfusé ou transféré tant que le donneur n'a pas été déclaré admissible. En d'autres termes, le processus doit être achevé et passé en revue avant que le donneur de tissu puisse être utilisé.

Il existe quelques exceptions à l'établissement de l'admissibilité du donneur, par exemple lorsque le HCT/P est destiné à l'usage autologue ou lorsqu'il s'agit de cellules ou de tissus reproductifs provenant d'un partenaire sexuel.

Il existe par ailleurs quelques situations où l'on peut utiliser les cellules ou tissus d'un donneur déclaré non admissible. Par exemple, dans le cas d'un besoin médical urgent et prouvé de dons de cellules souches hématopoïétiques, lorsqu'il n'y a pas de HCT/P comparable disponible et lorsque le receveur est susceptible de décéder ou de présenter une morbidité grave en l'absence de don de cellules. Il y a également une exception permettant l'usage allogénique des cellules de donneurs membres de la famille sur les personnes consanguines au premier et au second degré, même si le donneur membre de la famille présente un facteur de risque ou un résultat de test qui le rendrait normalement inadmissible. Une exception similaire est autorisée pour les dons dirigés à usage reproductif lorsqu'un donneur de gamètes connaît un receveur spécifique et que celui-ci le connaît avant le don. Moyennant certains critères d'étiquetage et de notification, l'utilisation de HCT/P provenant de donneurs ayant été déclarés non admissibles est autorisée dans ce type de cas.

DIAPOSITIVE 13

Aux termes des réglementations, les donneurs de HCT/P doivent subir des tests sur leurs facteurs de risque et sur la présence de maladies. Ces tests font notamment intervenir un entretien sur leurs antécédents médicaux qui permet d'établir les facteurs de risque ou les états, l'évaluation physique d'un donneur non vivant ou l'examen d'un donneur en vie pour déceler des preuves physiques de maladie, ainsi que l'examen de son dossier médical pour déceler des preuves cliniques de maladie. En ce qui concerne l'examen d'un donneur non vivant, son dossier médical peut inclure le dossier établi par le médecin légiste ou un rapport d'autopsie susceptible de fournir des informations permettant d'évaluer le risque de maladie transmissible.

Les donneurs doivent être sélectionnés au moyen de tests de dépistage adéquats qui ont été homologués, approuvés ou validés par la FDA conformément aux instructions du fabricant. Les tests doivent avoir lieu dans un laboratoire agréé par la CLIA ou dans un autre laboratoire satisfaisant aux conditions équivalentes établies par les Centers for Medicare and Medicaid Services. Il y a peu de laboratoires agréés par la CLIA à l'extérieur des États-Unis.

La FDA a publié un document d'orientation sur l'établissement de l'admissibilité des donneurs ; ce document couvre de nombreux points sur le dépistage et sur les tests des donneurs ; il fournit également bon nombre d'exemples utiles. Les documents d'orientation par eux-mêmes n'ont pas de force obligatoire, mais ils reflètent la pensée actuelle de la FDA sur un certain nombre de points. Ils figurent sur le site Web de la FDA.

DIAPOSITIVE 14

L'établissement de l'admissibilité est basée sur les résultats des tests de sélection et de dépistage des agents ou des maladies transmissibles pertinents chez les donneurs. La section 1271 les définit en dressant la liste de certaines maladies comme le VIH ou l'hépatite et en fournissant des critères permettant d'ajouter des agents émergents ou nouvellement identifiés, comme le virus du Nil occidental.

Tous les donneurs de HCT/P doivent subir des tests de VIH1 et 2, d'hépatite B et C et de syphilis. Les tests de dépistage des encéphalopathies spongiformes transmissibles sont obligatoires, y compris la MCJ, car il n'y a pas de test homologué. Le test de dépistage du virus du Nil occidental est lui aussi obligatoire, ainsi qu'une vaccination récente contre la variole et un test de détection de la sepsie.

Dans le cadre de l'approche basée sur le risque, certains agents sont considérés pertinents pour certains tissus uniquement ; la FDA exige donc un dépistage et un test en conséquence. Les donneurs de cellules et tissus reproductifs doivent subir un dépistage et des tests de détection de « Chlamydia trachomatis » et de « gonocoque ». Les cellules et tissus riches en leucocytes comprennent le sperme ainsi que les cellules et tissus d'origine hématopoïétique. Les donneurs de ces cellules et tissus doivent subir des tests de dépistage et des tests de HTLV et de CMV, bien qu'un donneur déclaré positif au CMV ne soit pas considéré inadmissible.

DIAPOSITIVE 15

La sous-partie suivante de la section 1271, la sous-partie D, décrit les exigences s'appliquant aux fabricants pour garantir que les HCT/P ne contiennent pas d'agents de maladies transmissibles, ne sont pas contaminés et ne le deviennent pas pendant la fabrication. Ces bonnes pratiques actuelles concernant les tissus préviennent l'introduction, la transmission ou la propagation des maladies transmissibles, y compris les virus, bactéries, champignons, parasites et agents de l'encéphalopathie spongiforme transmissible. Elles régissent les méthodes utilisées dans la fabrication des HCT/P, ainsi que les installations et contrôles utilisés pour leur fabrication. Une fois encore, la définition de la fabrication comprend toutes les étapes de récupération, de traitement, de stockage, d'étiquetage, de conditionnement ou de distribution des cellules ou tissus humains.

En raison de la large gamme de tissus couverts, les objectifs sont larges ; ils sont destinés à offrir aux fabricants une certaine flexibilité pour répondre aux exigences. La plupart des bonnes pratiques concernant les tissus ne sont pas aussi spécifiques que les bonnes pratiques de fabrication des produits biologiques brevetés ou que les réglementations sur les systèmes de qualité pour les dispositifs médicaux. L'établissement déterminera la façon dont il répondra à ces objectifs en définissant ses propres procédures.

DIAPOSITIVE 16

Cette diapositive présente la liste des points couverts dans les bonnes pratiques actuelles concernant les tissus. Comme vous le voyez, ces bonnes pratiques sont exhaustives et

couvrent les étapes depuis le début du processus, à savoir notamment l'établissement de l'admissibilité des donneurs et la récupération, jusqu'aux étapes finales, comme la distribution et le suivi. La FDA a publié un document d'orientation qui permet aux fabricants de répondre à ces exigences.

DIAPOSITIVE 17

Examinons maintenant quelques exigences du CGTP qui vous permettront de mieux comprendre leur degré de détail et la façon dont elles permettent de répondre aux objectifs du CFR section 1271. L'une d'elles stipule que des procédures doivent être établies et gérées pour observer les bonnes pratiques concernant les tissus dans toutes les étapes de fabrication des HCT/P. Il s'agit là d'exigences d'ordre général permettant aux fabricants d'établir ce qu'il convient de faire en termes de conception et de mise en œuvre des procédures, à condition que celles-ci puissent prévenir les circonstances qui accroissent le risque d'introduction, de transmission ou de propagation des maladies transmissibles par les HCT/P. Aux termes de cette réglementation, ces procédures doivent être examinées, approuvées, mises à la disposition du personnel et observées.

Aux termes de la réglementation, le fabricant peut adopter les procédures standard d'une autre organisation. Par exemple, l'American Association of Tissue Banks est une association industrielle dont les normes sont très détaillées. Les fabricants membres peuvent adopter et utiliser les procédures figurant dans les normes qui sont elles aussi conformes aux réglementations correspondantes de la FDA.

DIAPOSITIVE 18

Les Bonnes pratiques concernant les tissus comprennent entre autres une disposition stipulant qu'un dossier doit être créé quand une mesure doit être documentée. Le dossier doit inclure certains renseignements spécifiques, entre autres l'identité de la personne qui effectue le travail et un historique complet du travail effectué. Ces dossiers de fabrication doivent être conservés pendant au moins 10 ans après l'administration du produit.

D'autres documents doivent accompagner le HCT/P lorsqu'il est distribué, notamment un code d'identification distinct apposé sur le conteneur du HCT/P, de même qu'une déclaration précisant si le donneur a été jugé admissible ou inadmissible par un dépistage et des tests, accompagnée d'un sommaire à l'appui.

DIAPOSITIVE 19

Une autre exigence des Bonnes pratiques concernant les tissus a trait au mode de suivi des produits dans les établissements. La FDA exige qu'il y ait une méthode de suivi du produit du donneur au consignataire ; ce dernier est en général l'hôpital ou le médecin qui utilise les cellules ou les tissus – et une méthode de suivi du consignataire au donneur. Un code d'identification distinct doit être attribué à chaque HCT/P et doit figurer sur son étiquette ; ce code établit le rapport entre le HCT/P, le donneur et tous les documents sur le HCT/P. Ces données de suivi facilitent l'enquête sur une propagation réelle ou suspectée d'une maladie transmissible, ainsi que les mesures correctives adéquates à prendre.

DIAPOSITIVE 20

Les deux dernières sous-parties de 21 CFR, section 1271, ne s'appliquent qu'aux HCT/P qui sont réglementés uniquement aux termes du chapitre 361 de la loi PHS Act.

Conformément aux objectifs de la section 1271, la FDA exige l'envoi de rapports sur des événements qui sont ou sont susceptibles d'être liés au risque de propagation de maladies transmissibles. Les rapports sur les HCT/P sont de deux types : les effets indésirables chez le receveur, lorsqu'il existe une possibilité raisonnable que la réaction a été causée par le HCT/P, et les écarts qui surviennent pendant la fabrication quand la possibilité de contamination d'un produit distribué a été établie.

Cette présentation passera prochainement en revue les exigences d'étiquetage qui s'appliquent spécifiquement aux HCT/P régis uniquement par les réglementations de 21 CFR, section 1271.

DIAPOSITIVE 21

Aux termes de l'exigence concernant les rapports à adresser sur les effets indésirables des HCT/P, les fabricants doivent enquêter sur les effets indésirables relatifs à une maladie transmissible liée à un HCT/P prêt à être distribué. Le fabricant est également tenu de signaler la réaction dans les 15 jours civils qui suivent si la réaction est fatale, si elle cause des dommages permanents ou si elle nécessite une intervention médicale ou chirurgicale, y compris une hospitalisation. Il y procède au moyen de notre système MedWatch. Le formulaire et les instructions figurent sur le site Web de la FDA.

DIAPOSITIVE 22

Le second type de rapport obligatoire à adresser sur les HCT/P est le rapport d'écarts. De même que pour les effets indésirables, tous les écarts liés aux HCT/P distribués doivent faire l'objet d'une enquête, mais certains seulement doivent être signalés, ainsi que décrit dans la réglementation. Ils comprennent notamment les écarts qui se sont produits dans l'usine du fabricant responsable ou dans une usine contractuelle chargée d'une étape du processus de fabrication. Les écarts liés aux HCT/P doivent être signalés dans les 45 jours suivant la constatation. Le formulaire et les instructions figurent sur le site Web de la FDA.

DIAPOSITIVE 23

Outre les rapports à adresser, la sous-partie E comprend aussi les exigences d'étiquetage s'appliquant aux HCT/P régis uniquement par les réglementations de 21 CFR, section 1271. Elles comprennent les informations qui doivent figurer sur l'étiquette, notamment la description du produit, la date d'expiration et les avertissements obligatoires. D'autres informations obligatoires, entre autres la température de stockage, des avertissements supplémentaires, ainsi que le mode d'emploi, doivent soit figurer sur l'étiquette, soit accompagner le produit. Il convient de noter que les exigences concernant les étiquettes ne sont pas aussi détaillées que pour un médicament, un dispositif ou un produit biologique homologué.

DIAPOSITIVE 24

La dernière sous-partie, la sous-partie F, s'applique également aux HCT/P régis uniquement aux termes de la section 361. Elle décrit le processus d'inspection qui a lieu avec ou sans préavis et dont la fréquence est laissée à la discrétion de l'agence. Les inspecteurs de la FDA sont répartis dans des bureaux régionaux situés dans tous les États-Unis, ainsi qu'à l'étranger, pour inspecter les établissements étrangers qui importent les HCT/P aux États-Unis. Au cours d'une inspection, la FDA peut prendre des échantillons, questionner le personnel, examiner et copier les dossiers. Des procédures sont prévues pour protéger la vie privée des donneurs et des receveurs.

DIAPOSITIVE 25

La dernière partie de la sous-partie F a trait à d'autres aspects des inspections et de l'application. Quand un fabricant importe des tissus aux États-Unis, il doit fournir des informations au bureau régional de la FDA situé au port d'entrée. Cette disposition ne s'applique pas à certains HCT/P importés d'importance vitale ou qui sont périssables, tels que les cellules souches hématopoïétiques ou les tissus reproductifs. Ceux-ci peuvent d'une manière générale être transportés directement chez le consignataire sans être mis en attente avant qu'une décision soit prise sur leur admissibilité.

Le second point abordé est une description des mesures susceptibles d'être prises si nos inspecteurs constatent des violations des réglementations qui ont par conséquent pour effet une protection inadéquate contre le risque de maladie transmissible. La FDA peut ordonner le rappel du produit contrevenant, voire même, pour les violations particulièrement flagrantes, la cessation de la fabrication.

DIAPOSITIVE 26

Cette diapositive présente plusieurs ressources utiles.

DIAPOSITIVE 27

Ceci conclut la présentation « Réglementation de la FDA sur les cellules et tissus humains ».

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