

Considérations précliniques en matière de développement des produits de thérapie cellulaire et génique

DIAPOSITIVE 1

Les études précliniques des produits de thérapie cellulaire et génique sont évaluées dans la Pharmacology and Toxicology Branch (branche pharmacologie et toxicologie), communément appelée la « PharmTox Branch », de l'Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies (bureau des thérapies cellulaires, tissulaires et géniques), ou OCTGT.

Cette présentation a trait aux considérations précliniques en matière de développement des produits de thérapie cellulaire et génique.

DIAPOSITIVE 2

Cette présentation examine : premièrement, les principes à appliquer durant l'examen réglementaire des études précliniques ; deuxièmement, certaines catégories de produits réglementés par l'OCTGT et les soucis de sécurité potentiels concernant ces produits ; et troisièmement, les facteurs dont il convient de tenir compte lors de l'évaluation préclinique d'un produit de thérapie cellulaire ou génique, en particulier en ce qui concerne l'utilisation d'espèces et de modèles animaux pertinents, ainsi que les conceptions des études de pharmacologie et de toxicologie.

DIAPOSITIVE 3

Bon nombre des produits expérimentaux réglementés par l'OCTGT sont issus de projets de recherche de base. Par conséquent, le passage d'un projet de recherche à l'utilisation d'un produit particulier dans un essai clinique se reflète dans tout le programme de développement du produit pour un agent particulier. L'OCTGT fournit une opinion réglementaire et scientifique sur le programme préclinique de ces produits expérimentaux, en particulier durant les phases pré-pré-IND et pré-IND.

Outre cette opinion réglementaire directe, différents documents d'orientation élaborés par la FDA et l'ICH énoncent des principes scientifiques de base qui peuvent eux aussi servir à l'appui des informations précliniques de l'IND pour justifier la réalisation d'essais cliniques initiaux de phase précoce. À mesure que le produit progresse sur la voie de développement, il convient de fournir des données pharmaceutiques et toxicologiques afin de pouvoir mener des essais cliniques de phase ultérieure dans le cadre d'une demande d'homologation d'un produit biologique, et, par la suite, afin d'obtenir une homologation ou une autorisation de commercialisation.

DIAPOSITIVE 4

La sécurité durant toutes les phases de l'examen clinique d'un produit expérimental est toujours un objectif clé, ainsi que stipulé dans le Code des réglementations fédérales, ou CFR, à 21 CFR Partie 312.22a.

DIAPOSITIVE 5

L'examen de la FDA porte sur le produit. Les études précliniques sont destinées à justifier l'utilisation d'un produit spécifique dans le traitement d'une indication clinique spécifique. La conception des essais cliniques repose sur les données de fabrication et sur les données précliniques. Les décisions et conclusions des évaluateurs de l'OCTGT sont fondées sur les données scientifiques du produit expérimental et sont régies par les réglementations.

DIAPOSITIVE 6

Une question souvent posée est celle-ci : comment les études sur les animaux s'intègrent-elles dans le plan clinique proposé ? Aux termes de 21 CFR Partie 312.23, il est nécessaire d'avoir des informations adéquates tirées d'études pharmaceutiques et toxicologiques justifiant de l'utilisation sûre d'un produit expérimental dans une étude clinique. Le type d'études sur les animaux ou autres tests précliniques effectués varie en fonction de l'ampleur et de la durée de l'étude clinique envisagée. Ce point sera examiné de plus près dans cette présentation.

DIAPOSITIVE 7

Cette diapositive présente des exemples de différents produits de thérapie cellulaire et rappelle la diversité des produits de thérapie cellulaire réglementés par l'OCTGT.

DIAPOSITIVE 8

Les inquiétudes potentielles sur la sécurité des produits de thérapie cellulaire sont notamment les suivantes : premièrement, le statut de survie des cellules après l'administration via de nombreuses voies et au moyen de nombreux dispositifs d'administration, par exemple un cathéter ; deuxièmement, la migration des cellules vers des sites non ciblés ; troisièmement, la différenciation des cellules en types non désirés ; quatrièmement, le développement d'une réponse immunitaire aux cellules ; et cinquièmement, la prolifération incontrôlable de l'action tumorigène.

Il convient aussi de prendre en compte la réponse physiologique et anatomique de l'hôte à la thérapie cellulaire et les inquiétudes de sécurité liées à l'utilisation des immunosuppresseurs.

DIAPOSITIVE 9

Voici quelques exemples de produits d'immunothérapie : premièrement, les vecteurs géniques exprimant les molécules immunogènes et deuxièmement, les cellules modifiées ex vivo, telles que les cellules présentant l'antigène, les lymphocytes T, les cellules B et les cellules tumorales inactivées. Cette catégorie de produits comprend également les vaccins thérapeutiques, tels que les vaccins servant à traiter le cancer ou la maladie d'Alzheimer.

DIAPOSITIVE 10

Cette diapositive présente quelques exemples de produits de thérapie génique. La diversité des produits de thérapie génique est due à l'utilisation de nombreux types de vecteurs viraux non réplicatifs et de vecteurs non viraux, ainsi qu'aux différents types de transgènes véhiculés par ces vecteurs.

DIAPOSITIVE 11

Les virus oncolytiques, également appelés thérapies virales, s'ajoutent aux divers produits de thérapie génique. Ces virus peuvent être réplicatifs ou atténués. Ils peuvent surgir naturellement ou être génétiquement modifiés. Les virus oncolytiques exprimant un transgène se définissent comme étant des produits de thérapie génique.

DIAPOSITIVE 12

Les soucis de sécurité potentiels en matière de produits de thérapie génique et de produits de thérapie virale dépendent du type de vecteur ou de virus qui sera administré et de la voie d'administration du produit expérimental. Les soucis d'ordre général peuvent inclure : premièrement, la biodistribution vers des tissus non ciblés, ainsi que le niveau et la persistance de la réplication virale dans ces tissus ; deuxièmement, la survenue possible d'une réponse immunitaire inappropriée dans l'hôte ; et troisièmement, le potentiel de mutagenèse insertionnelle et/ou d'oncogénicité.

Par ailleurs, le transgène exprimé peut avoir des effets non désirés.

DIAPOSITIVE 13

La base et le raisonnement scientifiques des essais cliniques de phase précoce reposent sur les études de pharmacologie. Les données provenant de ces études doivent : premièrement, définir une dose pharmacologiquement efficace ; deuxièmement, optimiser la voie d'administration et la posologie ; et troisièmement, fournir un raisonnement pour la sélection de l'espèce animale et du modèle animal dans les futurs essais précliniques.

DIAPOSITIVE 14

Il est nécessaire que les données précliniques justifient une dose de départ et une augmentation progressive de la dose qui soient potentiellement sûres chez les sujets humains. Les données issues d'essais précliniques doivent également fournir des informations sur les tissus cibles potentiels en termes de toxicité et d'activité. Ces données précliniques devraient permettre de sélectionner différents paramètres qui peuvent être surveillés au cours de l'essai clinique et d'établir les critères d'admissibilité des patients.

DIAPOSITIVE 15

Les études toxicologiques doivent être menées sur une espèce d'animaux biologiquement pertinente. Ces animaux peuvent être, soit en bonne santé, soit être des modèles de maladie ou de blessure. Les diapositives qui suivent développent ce concept. Dans certaines circonstances, une étude hybride pharmaceutique-toxicologique peut également être réalisée. Dans ce type d'étude, les mesures de toxicologie peuvent être collectées dans le cadre d'une étude pharmacologique.

Par exemple, une étude utilisant des animaux porteurs de tumeurs peut collecter à la fois des informations ayant trait à l'activité et des informations ayant trait à la sécurité. Dans ce cas toutefois, la durée de vie d'un animal porteur d'une tumeur est en général brève.

Par conséquent, il peut être nécessaire d'utiliser des animaux normaux pour obtenir des informations sur la sécurité à long terme.

DIAPOSITIVE 16

Le choix d'une espèce animale pertinente dans les études précliniques devra être justifié par des données scientifiques. L'utilisation de primates non humains et de multiples espèces animales n'est pas automatiquement exigée pour chaque produit de thérapie cellulaire et génique.

Il convient également d'appliquer la règle des « 3 R », à savoir Réduire, Raffiner et Remplacer, en matière d'utilisation d'animaux dans la conception des études précliniques.

DIAPOSITIVE 17

La comparabilité du modèle animal à la physiologie et à la pathophysiologie de la population humaine ciblée est un principe clé de l'utilisation d'espèces et de modèles animaux pertinents d'une maladie.

Ce principe s'applique aux animaux en bonne santé, qu'ils soient rongeurs ou non rongeurs. Ces modèles peuvent comprendre : premièrement, des animaux génétiquement modifiés, tels que les animaux transgéniques ; deuxièmement, des modèles de maladies spontanées ; et troisièmement, des modèles de maladies non spontanées, tels que les modèles de maladies ou de blessures induites chimiquement. N'importe lequel de ces modèles animaux est acceptable pour les tests précliniques, à condition qu'il y ait suffisamment d'informations à l'appui de la comparabilité de l'état de maladie ou de pathogenèse à la population de patients envisagée.

DIAPOSITIVE 18

Les conceptions d'études de toxicologie doivent toujours inclure des contrôles appropriés.

Par ailleurs, les études doivent imiter le mieux possible le scénario clinique, en particulier dans les cas suivants : premièrement, l'administration du produit clinique envisagé ; deuxièmement, la formulation du produit clinique ; troisièmement, la voie d'administration clinique proposée ; et quatrièmement, la posologie clinique prévue. La conception de l'étude doit prévoir des tailles de groupes suffisantes pour permettre l'analyse ou l'interprétation adéquates des données ; l'étude doit durer suffisamment longtemps pour capturer le spectre de toutes les toxicités potentielles, ainsi que la récupération de ces toxicités.

L'étude doit prévoir des niveaux de doses multiples afin d'établir le niveau d'absence d'effet nocif observé.

DIAPOSITIVE 19

Cette diapositive présente une liste des mesures de toxicologie standard qui servent habituellement à évaluer la toxicité locale et systémique potentielle. Il s'agit entre autres :

premièrement, de la mortalité ; deuxièmement, des observations cliniques ; troisièmement, des poids corporels ; quatrièmement, de l'hématologie ; cinquièmement, de la chimie sérique ; et sixièmement, de la pathologie clinique et microscopique.

Dans certaines circonstances, la coloration d'immunohistochimie peut également être incluse.

DIAPOSITIVE 20

Il convient de mener des études de biodistribution sur les nouveaux produits de thérapie génique et de thérapie virale avant de commencer les essais cliniques. En ce qui concerne les vecteurs de thérapie génique similaires aux vecteurs qui ont déjà été utilisés sur des sujets humains, on peut potentiellement faire référence à des informations tirées des bases de données existantes, ou à des IND, au lieu de mener des études de biodistribution. Dans ce cas, les études de biodistribution seront menées en parallèle avec les essais cliniques. Les données de biodistribution pour le produit clinique envisagé sont nécessaires avant l'envoi d'une demande de BLA.

DIAPOSITIVE 21

L'extrapolation des niveaux de doses administrées aux animaux aux niveaux de doses qui seront administrées aux patients fait intervenir plusieurs types d'informations. La preuve du concept, ou les données pharmacologiques, permettront d'établir le niveau de dose minimalement actif. Ces informations, de concert avec les données de sécurité, tels que l'absence d'effet nocif observé, permettront de choisir le niveau de dose dans l'essai clinique.

Le calcul de l'extrapolation des niveaux de doses administrées aux animaux aux niveaux de doses cliniques peut potentiellement s'effectuer de plusieurs façons : premièrement, il peut être basé sur un niveau de dose fixe, qui est le niveau de dose humaine absolu ; deuxièmement, il peut être basé sur le poids corporel, si le produit expérimental est administré systémiquement ou résulte en une exposition systémique ; ou troisièmement, il peut être basé sur la masse ou le volume de l'organe, si le produit est administré localement dans un tissu ou organe cible.

DIAPOSITIVE 22

S'il est prévu d'utiliser un dispositif pour administrer le produit expérimental, il est important d'établir si le dispositif est autorisé pour l'utilisation proposée. S'il n'a pas été autorisé pour administrer le produit à l'emplacement anatomique désiré et qu'un dossier maître a été envoyé au Center for Devices and Radiological Health (centre pour les dispositifs et la santé radiologique), ou CDRH, une lettre de renvoi à ce dossier maître doit accompagner la demande d'IND, afin que les examinateurs de l'IND puissent accéder au contenu du dossier. Si un dossier maître n'a pas été envoyé au CDRH, l'OCTGT consulte le CDRH pour décider des données qui seront nécessaires à la demande d'IND.

Il est important également de mener certaines études précliniques si possible au moyen du dispositif d'administration clinique envisagé.

DIAPOSITIVE 23

Ceci conclut la présentation « Considérations précliniques en matière de développement des produits de thérapie cellulaire et génique »,

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