

Point de vue réglementaire sur le développement des vaccins préventifs pour enrayer les maladies infectieuses dans le monde

### DIAPOSITIVE 1

Cette diapositive présente le point de vue réglementaire sur le développement des vaccins préventifs pour enrayer les maladies infectieuses dans le monde. Le CBER a publié un document d'orientation à ce sujet.

Le CBER a élaboré ce document d'orientation pour répondre aux questions et soucis suivants :

la FDA homologuera-t-elle des vaccins contre les maladies infectieuses qui sont endémiques dans les pays étrangers mais n'ont pas une prévalence élevée aux États-Unis ;

la FDA acceptera-t-elle des données d'essais cliniques à l'appui de l'homologation de vaccins et provenant d'études menées principalement à l'étranger ; ou

le processus et les étapes d'homologation des vaccins contre les maladies tropicales suivront-ils les mêmes étapes réglementaires que les étapes d'homologation d'autres vaccins.

### DIAPOSITIVE 2

Cette présentation :

a trait à l'impact des maladies infectieuses dans le monde ;

décrit le développement des vaccins au moyen de notre processus sur les drogues nouvelles de recherche (investigational new drug – IND) ;

examine si la FDA peut accepter des données d'essais cliniques provenant d'études à l'étranger qui ne sont pas nécessairement menées dans le cadre des IND américaines, comme elle l'a fait pour l'homologation de ROTARIX, le vaccin antirotavirus de GSK. Les études cliniques sur le ROTARIX ont été menées principalement à l'étranger, sauf pour un groupe de bébés qui ont été étudiés dans le cadre du processus d'IND aux États-Unis. Ces données ont été nécessaires pour être certains que le ROTARIX ne contrecarrait pas les réponses immunitaires à d'autres vaccins américains homologués pour bébés et qui leur sont administrés aux termes du programme américain de vaccination des enfants.

Cette présentation passe en revue les cadres et normes réglementaires relatifs au développement clinique, entre autres la déontologie, les bonnes pratiques cliniques et la conduite des études.

Elle porte également sur les réglementations applicables et examine les mécanismes et voies d'approbation innovants qui ont permis d'homologuer de nouveaux vaccins.

### DIAPOSITIVE 3

Cette diapositive présente plusieurs arguments sur la nécessité d'avoir des voies réglementaires accélérées pour ces vaccins de prévention des maladies infectieuses.

Les changements climatiques dans le monde peuvent avoir des répercussions sur certains vecteurs, sur les populations animales, sur les populations de tiques et de puces ; par conséquent, la prévalence des maladies peut changer.

Les désastres naturels et les désastres causés par l'homme dans le monde soulèvent de nouvelles inquiétudes sur la santé des réfugiés et des immigrants.

Nous avons des besoins spécifiques en vaccins pour les militaires en déploiement et aussi pour les voyageurs.

Des souches pandémiques de la grippe ont circulé.

La menace d'un agent de bioterrorisme, entre autres la variole ou l'anthrax, est toujours présente.

Enfin, il peut y avoir des pénuries de vaccins.

### DIAPOSITIVE 4

Si les études sur les vaccins n'étaient autorisées qu'aux États-Unis, il y aurait des limitations et des problèmes.

L'épidémiologie pourrait limiter la possibilité de mener des études d'efficacité, en raison de l'absence d'une forte prévalence d'une maladie infectieuse aux États-Unis.

Il peut y avoir moins d'intérêt à s'inscrire à des études sur un vaccin de prévention d'une maladie infectieuse virale si un médicament antiviral homologué existe déjà aux États-Unis. Par conséquent, la participation à des essais cliniques d'un tel produit à l'étranger, où la maladie infectieuse est susceptible d'être plus courante et où l'accès aux médicaments antiviraux est plus limité, présentera plus d'intérêt.

Les sponsors préféreraient adresser une demande aux États-Unis et à d'autres autorités réglementaires.

Si la FDA acceptait uniquement les données américaines à l'appui d'une homologation aux États-Unis, l'introduction de produits médicalement importants pour la population américaine pourrait être retardée.

### DIAPOSITIVE 5

Les études cliniques aux États-Unis doivent obligatoirement être menées dans le cadre du processus d'IND américain. En ce qui concerne les études cliniques à l'étranger, elles peuvent ou non être menées dans ce cadre.

Mener ces études à l'étranger dans le cadre du processus d'IND américain présente entre autres l'avantage de pouvoir établir un dialogue potentiel sur une conception acceptable des essais cliniques et de relever les problèmes potentiels. Au cours des réunions officielles avant une présentation, la FDA a la possibilité d'examiner les plans du sponsor relatifs aux données cliniques, aux données sur le produit et aux données chimiques, relatifs à ses plans d'étude de phase trois, à sa base proposée en vue de l'homologation, voire même à son format électronique de présentation. C'est là une occasion de fournir des lignes directrices sur les réglementations, puisque la FDA intervient dans les discussions avec les membres de l'Organisation mondiale de la Santé, de l'industrie et des centres universitaires sur le développement clinique et l'homologation des produits, notamment les vaccins contre le paludisme, le VIH et la tuberculose.

Si le sponsor choisit de mener des études à l'étranger hors du cadre du processus d'IND américain – elles sont désignées ici par les termes « études hors du cadre IND » –, il est possible de découvrir ultérieurement qu'elles ne satisfont pas aux exigences réglementaires des États-Unis. La FDA peut exiger que d'autres études cliniques soient réalisées, ce qui peut retarder le dépôt d'une demande d'homologation de produit biologique (BLA). Le sponsor et le CBER peuvent avoir des points de vue divergents sur les critères d'efficacité que le sponsor a choisis. Ou encore, il se peut que l'évaluation de sécurité et la méthodologie ne soient pas considérées acceptables en raison de problèmes concernant le choix des périodes de surveillance ou des types d'événements indésirables précis qui sont surveillés.

#### DIAPOSITIVE 6

Tous les principes éthiques fondamentaux doivent être satisfaits. La recherche doit répondre aux normes locales et internationales. Les bonnes pratiques cliniques doivent également être observées. Il est nécessaire d'avoir une surveillance de sécurité adéquate, un formulaire de consentement éclairé et une brochure minutieuse pour les chercheurs. D'autres détails figurent dans le Code des réglementations fédérales.

#### DIAPOSITIVE 7

Lors des discussions avec les sponsors sur les études à mener, il est utile qu'ils décrivent la maladie à prévenir ou à traiter, les critères de sélection des sujets, le choix du groupe de contrôle, ainsi que les principaux paramètres de conception de l'essai clinique, notamment les critères d'efficacité et de sécurité, les doses et la posologie, la durée de l'étude, les médicaments concomitants et les vaccins à utiliser. Pour la plupart des études cliniques sur les vaccins, la FDA demande un suivi des sujets pendant au moins 6 mois après l'administration de la dernière dose de vaccin. L'évaluation de sécurité et la méthodologie à utiliser sont examinées. La FDA doit connaître les normes des soins et pratiques médicaux dans la communauté où l'essai clinique sera mené. Elle cherche aussi à savoir si l'étude permettra de fournir des données cliniques dans les groupes démographiques pertinents qui sont souvent sous-représentés dans les essais cliniques

aux États-Unis. Au cours des discussions avec le sponsor, elle demande si les études à l'étranger seront menées dans le cadre du processus d'IND américain ou non. Le sponsor est tenu de présenter la logique de l'étude. Les études cliniques menées à l'étranger doivent respecter le Code des réglementations fédérales, qui stipule les conditions requises pour les études à l'étranger menées hors du cadre du processus d'IND américain.

#### DIAPOSITIVE 8

Quelles sont les voies réglementaires menant à l'homologation aux États-Unis d'un vaccin indiqué pour une maladie ou des états non endémiques aux États-Unis ?

Elles sont les mêmes que pour un produit destiné à prévenir une maladie présente aux États-Unis. Il n'y a pas de différence.

#### DIAPOSITIVE 9

Cette diapositive passe en revue les stades d'examen et de réglementation des vaccins dans le cadre du processus d'IND américain – de la Phase 1 au stade après l'approbation.

Ces stades offrent également la possibilité d'avoir une réunion avant le processus d'IND. Les sponsors qui ont participé à cette réunion la jugent utile. Au cours de cette réunion, la FDA parle avec le sponsor de ses études précliniques et aborde un grand nombre de ses questions sur la toxicologie-pharmacologie. Par conséquent, lorsque les sponsors soumettent leur nouvelle IND, ils sont mieux préparés.

La plupart des vaccins sont d'abord étudiés sur des adultes en bonne santé pour avoir une idée de leur sécurité et de leur immunogénicité. Ensuite, quand on en sait davantage, ils sont étudiés sur la population d'intérêt. Avant d'étudier les vaccins sur les enfants, il est nécessaire d'avoir des informations sur leur potentiel de bienfait d'efficacité.

#### DIAPOSITIVE 10

Le CBER utilise-t-il des normes d'évaluation différentes pour les vaccins destinés uniquement au marché étranger et pour les vaccins destinés au marché américain ? Non. Les mêmes normes s'appliquent et le CBER examine certains aspects de l'évaluation de sécurité et d'efficacité des vaccins.

#### DIAPOSITIVE 11

En termes d'efficacité des vaccins, trois principales approches permettent de prouver leur efficacité.

L'efficacité peut être démontrée par un critère d'évaluation clinique. Par exemple, en ce qui concerne les vaccins antirotavirus, aucune réponse immunitaire ne prédisait une protection contre l'infection à rotavirus. Il n'y avait pas de corrélat de protection. Un critère d'évaluation clinique de la maladie a donc été utilisé, qui a nécessité une définition de cas pour l'infection à rotavirus.

Dans d'autres essais, il peut être possible d'utiliser un paramètre de réponse immunitaire ayant un corrélat de protection, par exemple pour les vaccins contre l'Haemophilus ou l'hépatite B.

Enfin, l'efficacité peut également être démontrée au moyen de la règle de l'efficacité chez l'animal, qui sera examinée un peu plus tard. Certains vaccins contre la variole qui sont actuellement en cours de développement en sont un exemple. Les évaluations immunitaires sont toujours critiques pour les critères d'évaluation clinique, même si la règle de l'efficacité chez l'animal est utilisée.

#### DIAPOSITIVE 12

Les essais cliniques qui démontrent l'efficacité préventive au moyen de critères d'évaluation clinique fournissent la meilleure rigueur scientifique d'évaluation des vaccins. Ces études sont prospectives, contrôlées et randomisées. Le critère majeur est la prévention des maladies.

Les études d'évaluation de l'efficacité clinique sont en général nécessaires lorsque le vaccin est nouveau, qu'il est le premier de ce type à être administré à une population ciblée et lorsqu'il n'y a pas de réponse immunitaire acceptée ou de corrélat de protection, comme avec le vaccin contre l'hépatite B.

À titre d'exemple de critère d'évaluation d'efficacité clinique appliqué à un vaccin, citons l'étude menée par Kaiser Permanente en Californie du nord pour examiner Prevnar, le vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent qui a été étudié sur 38 000 bébés.

#### DIAPOSITIVE 13

En matière d'évaluation de l'efficacité, la FDA a publié en mai 1998 un document intitulé Guidance for Industry (document d'orientation pour l'industrie) qui fournit des preuves cliniques d'efficacité des médicaments humains et des produits biologiques. Deux essais d'efficacité sont en général la norme, mais un seul essai peut suffire si les résultats sont irréfutables. Cela est souvent le cas pour les essais d'efficacité des vaccins. Entre 30 000 et 70 000 sujets ont été inscrits à certains essais d'efficacité multicentriques de vaccins.

#### DIAPOSITIVE 14

Examinons brièvement les considérations statistiques sur le groupement des données d'essais cliniques, car les sponsors souhaitent parfois regrouper les résultats de différentes études cliniques. Si l'on envisage de regrouper les données d'études pour démontrer l'efficacité, il convient de les définir prospectivement dans le plan d'analyse statistique. Il doit y avoir des similarités dans les principaux résultats, les définitions des événements indésirables, les critères d'admissibilité, les doses, les posologies et les types de vaccins concomitants qui sont administrés – un facteur qui peut être crucial chez les enfants –, l'état de référence et la santé de la population à l'étude, la durée de suivi des événements indésirables, la durée de la surveillance de sécurité, les pratiques médicales de la communauté, la disponibilité des traitements en salle d'urgence, ainsi que la gestion et la documentation des retraits et des abandons. Les résultats des études qui sont

destinées à être regroupées doivent concorder de façon générale pour que celles-ci ne se contredisent pas ou pour qu'il n'y ait pas de variations dans leur conception et leur réalisation qui puissent introduire des biais ou des imprécisions dans les estimations générales de l'effet du traitement. Il ne doit pas non plus y avoir de différences majeures dans les taux d'incidence généraux d'une maladie qui pourraient entraîner des différences dans les variations estimées.

#### DIAPOSITIVE 15

Le corrélat de protection est au cœur du développement des vaccins. Il s'agit en général d'un paramètre de laboratoire qui est associé à la protection contre les maladies cliniques et qui a été démontré lors d'essais adéquats et bien contrôlés. Le corrélat de protection immunologique est des plus utiles quand on peut établir un rapport qualitatif et quantitatif clair, permettant de savoir qu'un certain degré de réponse immunitaire est mis en corrélation avec la protection, comme nous l'avons vu avec le vaccin contre l'hépatite B.

#### DIAPOSITIVE 16

Les vaccins contre l'Haemophilus et l'hépatite B sont des exemples de vaccins homologués pour lesquels un corrélat de protection a été identifié. L'identification d'un corrélat de protection n'est toutefois pas une exigence en matière d'homologation. Les vaccins acellulaires anticoquelucheux, les vaccins contre la typhoïde et la tuberculose (BCG) sont des exemples de vaccins homologués sans corrélat de protection identifié. S'il y a une réponse immunitaire reliée à la protection, elle est utile pour l'interprétation des essais avec critères d'évaluation de la réponse immunitaire. Elle permet également de faire des rapprochements entre populations. Un critère d'évaluation de la réponse immunitaire peut être utile si vous voulez faire un rapprochement entre une population plus âgée et une population plus jeune.

#### DIAPOSITIVE 17

Le troisième moyen de démontrer l'efficacité consiste à utiliser la règle de l'efficacité chez l'animal. Des preuves sont nécessaires pour démontrer l'efficacité des nouveaux médicaments quand des études d'efficacité sur les humains ne sont pas éthiques ou pratiques. Cette procédure s'applique à des nouveaux médicaments ou produits biologiques destinés à traiter ou à prévenir des maladies graves ou potentiellement mortelles, par exemple la variole.

#### DIAPOSITIVE 18

Le critère d'évaluation des études sur les animaux doit établir un rapport clair avec les bienfaits désirés pour les êtres humains, à savoir en général l'amélioration de la survie ou la prévention de la morbidité majeure. Des modèles de tests de provocation sur les animaux peuvent être utilisés, par exemple un primate non humain à qui un orthopoxvirus particulier est administré par des voies de provocation, par exemple par voie intranasale, par inhalation ou par voie intraveineuse. Les données et les informations sur la cinétique et la pharmacodynamique du produit ou autres données et informations pertinentes sur les animaux et les sujets humains permettent de sélectionner une dose efficace et de mener une étude de provocation sur les animaux.

### DIAPOSITIVE 19

La FDA peut approuver un produit dont la sécurité a été établie pour les êtres humains et pour lequel les exigences de la règle de l'efficacité chez l'animal sont satisfaites. Même quand un sponsor démontre son efficacité sur un modèle animal, il doit malgré tout fournir des données de sécurité sur les êtres humains. La taille de la population de retenue requise pour l'homologation d'un vaccin tourne en général autour de 3 000 à 5 000 sujets.

### DIAPOSITIVE 20

Toutes les études sujettes à la règle de l'efficacité chez l'animal doivent être menées conformément aux conditions préexistantes des bonnes pratiques de laboratoire (BPL) et de la loi Animal Welfare Act (loi sur la protection des animaux). Les BPL sont obligatoires pour les études clés définitives sur les animaux, bien qu'elles ne soient pas nécessaires pour certaines études précédentes de phase pilote. Si des données sont incluses sur l'étiquette, l'étude doit être menée conformément aux BPL.

### DIAPOSITIVE 21

La règle de l'efficacité chez l'animal s'applique potentiellement au développement des vaccins contre la variole, l'anthrax, le botulisme, la peste, la tularémie ou l'Ébola ; chaque produit est alors examiné au cas par cas.

### DIAPOSITIVE 22

Examinons maintenant la surveillance de sécurité lors des essais cliniques des vaccins. L'objectif est de protéger les sujets en surveillant la toxicité locale, systémique et potentielle des organes cibles, afin de rechercher toute toxicité majeure. Les symptômes des sujets sont examinés durant leurs visites à la clinique. Les sujets des essais cliniques peuvent consigner leur température et leurs symptômes dans des agendas pendant 7 à 14 jours après la vaccination. Les visites à la clinique peuvent comporter un examen clinique et un examen des signes vitaux. Les analyses de laboratoire peuvent comporter des études hématologiques, des tests chimiques, l'examen des résultats hépatiques et rénaux, des analyses d'urines et du système endocrinien. Le type de surveillance de sécurité dépend du produit. L'évaluation préclinique du produit fournit souvent des indications sur les types de tests à effectuer pour la surveillance de sécurité quand le produit passera aux essais cliniques de phase une, phase deux et phase trois.

### DIAPOSITIVE 23

Le protocole doit comprendre les paramètres de sécurité à évaluer et le calendrier des évaluations. La surveillance active ne cesse pas 30 jours après la vaccination. L'utilisation de nouveaux adjuvants dans les vaccins a suscité un intérêt concernant le développement éventuel de maladies auto-immunes à une phase ultérieure après la vaccination. Il convient de stipuler des exigences de suivi à plus long terme au-delà de 6 mois. Les outils de surveillance de sécurité doivent être inclus dans le processus d'IND et accompagnés du protocole – les formulaires de rapport de cas et les agendas. En ce qui concerne les vaccins qui seront administrés à une population en bonne santé, il est recommandé d'utiliser une échelle de classement de la toxicité chez les adultes normaux en bonne santé. Le CBER a constaté que les sponsors utilisaient des échelles de classement qui avaient été utilisées dans les études sur le VIH et sur le cancer. Il a donc

recommandé d'utiliser des échelles de classement plus conservatrices et a conçu une échelle de classement de la toxicité mieux adaptée aux adultes en bonne santé. Le lien vers le site Web figure ici.

Des entretiens préétablis peuvent être utilisés. Des entretiens structurés peuvent être très utiles si vous avez des problèmes de sécurité particuliers à confier aux chercheurs. Par exemple, les chercheurs qui se soucient des symptômes cardiaques après l'administration d'un vaccin particulier peuvent avoir recours à un entretien structuré avec questions sur les douleurs thoraciques et l'essoufflement. Des photos des sites de vaccination peuvent être utiles pour évaluer la réactogénicité locale.

#### DIAPOSITIVE 24

Les échelles de classement de la toxicité ont été examinées.

Un comité de surveillance de la sécurité des données en phase une n'est pas obligatoire, sauf pour les études cliniques sur les enfants.

En ce qui concerne les règles d'arrêt, elles sont utilisées dans les études en phase préliminaire, par exemple les phases une et deux. Les règles d'arrêt peuvent être très utiles ; elles sont conçues pour les cas où un certain nombre de sujets présentent un événement indésirable de catégorie trois ou quatre ; dans ce cas, l'étude est suspendue temporairement. En ce qui concerne les études en phase préliminaire, la FDA tend à demander l'envoi de rapports d'événements indésirables, que le sponsor soit ou non convaincu que ceux-ci sont causés par le produit à l'étude.

#### DIAPOSITIVE 25

Comment le CBER peut-il aider les autorités réglementaires des pays en développement à avoir accès aux vaccins critiques pour leurs populations ?

Le CBER encourage les sponsors à adresser des IND. Il peut intervenir dans l'examen du produit à ses débuts, dans les tests toxicologiques précliniques et dans la conception du protocole clinique ; il peut également aider à élaborer le plan d'analyses statistiques. Même si la FDA n'intervient que dans les études de phases une et deux et que le sponsor décide ultérieurement de quitter le processus d'IND lors de la phase trois, il peut toujours faire part des conseils de la FDA aux autorités réglementaires nationales étrangères (ARN).

L'Organisation mondiale de la Santé intervient dans ce qui s'appelle un examen conjoint favorisant la collaboration entre certaines autorités réglementaires moins développées et l'Agence européenne du médicament (EMA), qui a participé à l'examen des protocoles de phase trois, par exemple les essais de vaccin antipaludisme menés à l'étranger.

#### DIAPOSITIVE 26

Quels sont les avantages présentés par une IND si un sponsor n'a pas l'intention de commercialiser son vaccin aux États-Unis ?



Ils tiennent au fait que la FDA peut offrir des opinions sur des facteurs tels que le développement des critères d'évaluation, la surveillance et l'évaluation de la sécurité, la conception des essais cliniques, les plans d'analyse statistique, la fabrication du produit, les contrôles qualité et la validation des essais.

#### DIAPOSITIVE 27

La FDA a-t-elle un processus permettant d'offrir des avis et conseils scientifiques sur le développement des produits cliniques à un sponsor qui n'envisage pas de breveter un vaccin aux États-Unis ? Une fois de plus, le sponsor peut suivre le processus d'IND établi par la FDA.

#### DIAPOSITIVE 28

Le CBER a-t-il homologué des vaccins pour des maladies non présentes aux États-Unis ? Oui. Le CBER a homologué des vaccins contre la typhoïde, l'encéphalite japonaise et la grippe H5N1. La diapositive cite la Section 351 de la loi intitulée Public Service Act (loi sur le service de la santé publique), qui permet à la FDA de le faire.

#### DIAPOSITIVE 29

Le CBER accepte-t-il des critères d'évaluation substitutifs pour les essais cliniques de vaccins contre des maladies ou états non présentes aux États-Unis ? Oui.

Un critère d'évaluation substitutif est censé prédire les bienfaits cliniques, les troubles ou l'absence de bienfaits. Il doit également être basé sur des preuves épidémiologiques, thérapeutiques, pathophysiologiques ou autres preuves scientifiques. Comme critère d'évaluation substitutif, citons par exemple celui qui a été utilisé pour les essais du vaccin contre le virus du papillome humain (VPH), où l'on ne peut pas attendre des années pour satisfaire à un critère d'évaluation du cancer cervical. Par conséquent, un comité consultatif d'experts s'est réuni afin de débattre et d'accepter des critères d'évaluation substitutifs pour le cancer cervical en phase terminale dans les essais cliniques du vaccin anti VPH, car l'on estimait que prévenir le développement de ces conditions « de substitution » était un critère d'évaluation raisonnablement susceptible de prédire un bienfait.

#### DIAPOSITIVE 30

Des mécanismes sont en place pour faciliter le développement des vaccins ayant des effets importants sur la santé publique ; il existe trois moyens de développer de tels produits, à savoir la procédure d'approbation accélérée, qui a été utilisée pour les vaccins contre la grippe, les programmes accélérés et l'évaluation prioritaire.

#### DIAPOSITIVE 31

La FDA peut accorder une approbation accélérée si elle a établi que l'effet du critère d'évaluation substitutif est raisonnable susceptible de prédire un bienfait clinique. En ce qui concerne la grippe, ce critère peut atteindre un titre de réponse immunitaire supérieur ou égal à 1 à 40, et un taux de séroconversion quadruplé.

#### DIAPOSITIVE 32

Le critère d'évaluation substitutif est défini comme un signe de laboratoire ou un signe clinique qui est utilisé dans un essai thérapeutique comme substitut d'un critère d'évaluation cliniquement significatif. Il est une mesure directe de ce qu'un patient ressent, de la façon dont il fonctionne et survit. Il est censé prédire un bienfait. Il est décrit dans la loi intitulée FDA Modernization Act (loi de modernisation de la FDA). Un exemple de critère d'évaluation substitutif a déjà été présenté dans le développement du vaccin contre le VPH.

#### DIAPOSITIVE 33

Les programmes accélérés sont destinés à faciliter le développement et à accélérer l'examen des médicaments destinés à traiter les maladies graves ou potentiellement mortelles et ce qui s'appelle un besoin médical non satisfait, lorsqu'il n'existe pas de produit particulier pour un type de cancer ou d'infection. Le programme accéléré a été autorisé par la loi intitulée Food and Drug Modernization Act (loi de modernisation des aliments et des médicaments). La désignation s'applique à la combinaison du produit et à une indication spécifique, qui est actuellement en cours d'étude.

#### DIAPOSITIVE 34

Le programme accéléré s'ajoute à des programmes existants. Essentiellement, il permet de présenter les données en continu et d'avoir beaucoup plus de contacts avec la FDA. Les communications sont nombreuses lors des réunions en fin de phase une et autres réunions. Les réunions en fin de phase deux et les réunions préalables à la BLA sont vivement recommandées. Elles ont toutes pour but de commercialiser rapidement ces produits importants.

#### DIAPOSITIVE 35

Les produits réglementés par le CBER peuvent être examinés en priorité s'ils constituent une amélioration substantielle par rapport aux produits déjà commercialisés. Il s'agit là d'un examen sur 6 mois de toute la BLA et non de l'examen habituel sur 10 mois. Les produits présentés dans le cadre du programme accéléré sont évalués ultérieurement afin de savoir si le CBER les examinera également en priorité. Un produit susceptible d'être examiné en priorité est par exemple le vaccin antipneumococcique 7-valent Prevnar.

#### DIAPOSITIVE 36

Le CBER examinera-t-il en priorité une BLA relative à un vaccin indiqué pour une maladie non endémique aux États-Unis ?

Oui, si les critères adéquats sont satisfaits. Les vaccins qui préviennent les maladies comme le paludisme, la tuberculose et le VIH sont considérés comme étant des produits très importants.

#### DIAPOSITIVE 37

Le CBER exige-t-il que des études clés pour l'homologation d'un vaccin soient menées sur la population des États-Unis ?

Non, nous ne l'exigeons pas et elles n'ont pas été obligatoires pour l'homologation du vaccin antirotavirus ROTARIX. Toutefois, le sponsor a dû fournir des données sur la population aux États-Unis, car pour les vaccins pédiatriques, le CBER est tenu de veiller à ce qu'il n'y ait pas d'interférence dans la réponse immunitaire quand le vaccin à l'étude est administré à des enfants américains conjointement à d'autres vaccins homologués aux États-Unis et administrés dans le cadre du programme de vaccination américain. Les États-Unis ont un programme de vaccination différent et ils peuvent utiliser d'autres vaccins que ceux de l'Organisation mondiale de la Santé et d'autres pays. Les États-Unis n'utilisent pas le BCG ou le vaccin antipolio oral.

Par exemple, les vaccins antirotavirus peuvent avoir un profil de sécurité et d'efficacité différent quand ils sont administrés avec un vaccin antipolio oral.

#### DIAPOSITIVE 38

Les données cliniques étrangères provenant d'essais justificatifs et corroboratifs sont acceptables. Cette diapositive présente les citations du Code des réglementations fédérales.

Il est anticipé que la conception et la conduite d'essais cliniques devraient être applicables à la population des États-Unis et être effectuées par des chercheurs qualifiés. Il sera nécessaire de valider les données en inspectant les sites ou par d'autres moyens. Il est important également de documenter l'observation des principes éthiques.

Les études cliniques doivent être adéquates et bien contrôlées afin que la FDA les accepte à l'appui de la demande d'homologation.

#### DIAPOSITIVE 39

Vous pouvez examiner le document d'orientation E5 de l'ICH sur les questions ethniques et autres facteurs relatifs à l'acceptabilité des données d'essais cliniques menés à l'étranger.

#### DIAPOSITIVE 40

Des « études complémentaires » sont souvent utilisées. Il s'agit d'études supplémentaires menées dans une nouvelle région et qui fourniront des données cliniques s'appliquant à la population particulière. L'on peut effectuer des études complémentaires d'efficacité sur la base des critères de réponse immunologique et pour la sécurité d'une nouvelle population.

#### DIAPOSITIVE 41

En ce qui concerne les essais cliniques à l'étranger, il convient notamment de connaître les différences d'efficacité et d'immunogénicité parmi les populations et de veiller à ce que toutes les données cliniques soient collectées adéquatement, au moyen de définitions de cas et de tailles d'échantillons appropriées.

#### DIAPOSITIVE 42

Les données étrangères jouent par exemple un rôle important dans le développement du vaccin contre le choléra.

#### DIAPOSITIVE 43

Le CBER exige-t-il que toutes les études menées à l'étranger soient effectuées dans le cadre du processus d'IND ?

Non, il n'est pas nécessaire que toutes les études à l'étranger soient menées dans ce cadre.

#### DIAPOSITIVE 44

Les études cliniques menées à l'étranger hors du cadre du processus d'IND sont acceptées si elles sont pertinentes, bien conçues, bien menées et conformément aux règles d'éthique.

#### DIAPOSITIVE 45

Un sponsor peut-il adresser une BLA sans s'attendre à ce que le vaccin soit commercialisé aux États-Unis ?

Oui, il le peut. Toutefois, lorsqu'une commercialisation n'est pas prévue aux États-Unis, les droits d'utilisation sont toujours dus. Le sponsor devra donc toujours les payer. Dans certaines conditions et circonstances, ils peuvent être levés. La diapositive fournit le lien vers le site Web si vous avez d'autres questions.

#### DIAPOSITIVE 46

Des études complémentaires sur les populations sont-elles nécessaires si les données de sécurité et d'efficacité à l'appui de la demande d'homologation du vaccin proviennent d'études clés ? Cela dépend de l'indication du produit que l'on cherche à obtenir.

#### DIAPOSITIVE 47

Voici quelques types d'études complémentaires susceptibles d'être nécessaires quand un produit doit être indiqué pour une nouvelle population ou tranche d'âge.

#### DIAPOSITIVE 48

Cette diapositive présente d'autres types d'études complémentaires.

#### DIAPOSITIVE 49

Lors d'une étude complémentaire, les groupes de comparaison doivent être similaires en termes de démographie, de pratiques médicales et de réalisation.

#### DIAPOSITIVE 50

Il existe d'autres points qui ne seront pas couverts ici, mais vous devez les connaître. Ils comprennent notamment l'administration concomitante, les études de provocation sur les êtres humains, les adjuvants et la pédiatrie.

Si un modèle de test de provocation est utilisé à l'appui de la demande d'homologation, il est très important d'en adresser le protocole à la FDA, afin qu'elle puisse l'examiner et offrir ses opinions.

Les points concernant les adjuvants ont déjà été couverts.

Il existe également des points spécifiques concernant la pédiatrie. Les réglementations de la FDA stipulent que les produits ne doivent pas être administrés aux enfants, sauf en cas de bienfait potentiel.

#### DIAPOSITIVE 51

Des consultations sont recommandées dès le début afin que la FDA puisse examiner les points sur les vaccins administrés en concomitance.

#### DIAPOSITIVE 52

En ce qui concerne les tests de provocation sur les sujets humains, il est nécessaire d'avoir des données sur la chimie, la fabrication et les contrôles (CFC) des organismes à utiliser. Le modèle de test de provocation doit être élaboré dans le cadre du processus d'IND pour garantir qu'il sera un indicateur approprié d'évaluation de l'activité du vaccin.

Par exemple, en 1993 et en 1998, la FDA a organisé des réunions du Comité consultatif sur les vaccins et les produits biologiques connexes pour établir si les données des études de provocation menées sur des sujets américains pouvaient suffire à démontrer l'efficacité d'un vaccin contre le choléra pour les voyageurs se rendant dans des régions endémiques ou pour les populations vivant dans des régions touchées par le choléra, qui sont à haut risque de contracter la maladie. Le comité a convenu que les études de provocation sur les sujets humains pouvaient suffire à démontrer l'efficacité d'un vaccin contre le choléra, à condition qu'elles soient adéquates, bien contrôlées et qu'elles soient conformes aux clauses BPC. Il convient de noter que le recours aux études de provocation pour démontrer l'efficacité n'exclut pas la nécessité de mener des études de sécurité de Phase 3 approfondies.

#### DIAPOSITIVE 53

Dès le début du développement d'un nouveau vaccin préventif avec adjuvant, il convient de mener une étude comparative des vaccins avec et sans adjuvant pour démontrer que la réponse immunitaire suscitée par l'antigène avec adjuvant est substantiellement meilleure que la réponse immunitaire suscitée par le même antigène seul. En ce qui concerne la définition de la taille d'échantillon, le sponsor doit préciser à l'avance ce qui constituera une différence substantielle. Deux documents d'orientation de la FDA présentent une approche statistique de la valeur ajoutée d'un adjuvant de vaccin ; il s'agit notamment de Draft Guidances for Industry on Clinical Data Needed to Support the Licensure of Influenza -- Trivalent and Pandemic -- Vaccines (ébauche des lignes directrices pour l'industrie sur les données cliniques à l'appui de l'homologation des vaccins trivalents et pandémiques contre la grippe), publié récemment.

Par ailleurs, bien qu'un groupe placebo ne soit pas nécessaire dans une étude clinique de Phase 1 d'un vaccin avec adjuvant, l'incorporation d'un groupe placebo peut améliorer l'interprétation des données de sécurité initiales. L'utilisation d'un placebo salin est préférable à celle d'un adjuvant seul s'il n'y a qu'un seul groupe de contrôle. Au cours du développement avancé d'un vaccin avec adjuvant, par exemple, pour un essai d'efficacité de Phase 3 qui permettra souvent d'obtenir les données de sécurité définitives du nouveau vaccin, un placebo salin est nettement préférable afin d'obtenir l'interprétation de sécurité la plus claire pour le produit objet de la demande d'homologation.

#### DIAPOSITIVE 54

Les réglementations sur la protection des sujets humains figurent dans le Code des réglementations fédérales ; elles sont présentées ici.

#### DIAPOSITIVE 55

Les mises à jour des lois sur la pédiatrie et des lois intitulées FDA Amendment Acts (modifications aux lois de la FDA) de 2007 sont les suivantes :  
la loi Pediatric Medical Device Safety and Improvement Act (loi sur la sécurité et l'amélioration des dispositifs médicaux pédiatriques) de 2007 ;  
la loi Pediatric Research Equity Act de 2007 (loi sur l'équité en matière de recherches pédiatriques) ; et  
la loi Best Pharmaceuticals for Children Act ((loi sur les meilleurs produits pharmaceutiques pour enfants) de 2007.

La loi Pediatric Research Equity Act de 2003 (PREA) a trait au développement des produits pour utilisations pédiatriques. Des évaluations pédiatriques doivent figurer dans toutes les demandes adressées aux termes de la section 505 de la loi intitulée Federal Food, Drug and Cosmetic Act (loi sur les aliments, les produits pharmaceutiques et cosmétiques), sauf si le sponsor a obtenu une dispense ou un report de la FDA. Les évaluations pédiatriques peuvent être tirées d'études complémentaires afin d'extrapoler l'efficacité à une population pédiatrique. En outre, les données d'efficacité sur les adultes peuvent être extrapolées à la population pédiatrique quand il est probable que la maladie et la réponse des adultes et des enfants au traitement sont raisonnablement similaires.

#### DIAPOSITIVE 56

Cette diapositive présente des informations complémentaires sur le développement des vaccins pédiatriques et sur la PREA.

#### DIAPOSITIVE 57

En résumé, le CBER est engagé à aider au développement des vaccins pour prévenir les maladies infectieuses dans le monde, même si le marché américain est limité et si les principales populations cibles se situent dans les pays en développement. Le processus d'IND appuie cette initiative.

#### DIAPOSITIVE 58

Ceci conclut la présentation « Point de vue réglementaire sur le développement des vaccins préventifs pour enrayer les maladies infectieuses dans le monde ».

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