

Considérations d'ordre réglementaire sur l'évaluation de sécurité des adjuvants et des vaccins préventifs avec adjuvant

DIAPOSITIVE 1

Cette présentation a trait aux considérations d'ordre réglementaire sur l'évaluation de sécurité des adjuvants et des vaccins préventifs avec adjuvant ; elle porte principalement sur les questions associées aux vaccins préventifs avec adjuvant, mais non, par exemple, sur les vaccins thérapeutiques.

Elle reflète la perspective de l'Office of Vaccines Research and Review (bureau de la recherche et de l'examen des vaccins), ou OVR, au Center for Biologics Evaluation and Research (centre d'évaluation et de recherche des produits biologiques), ou CBER, qui réglemente à la fois les vaccins préventifs et les vaccins thérapeutiques indiqués pour les maladies infectieuses. L'OVR ne réglemente pas les vaccins thérapeutiques indiqués pour d'autres cas, comme le cancer ; ceux-ci relèvent de l'Office of Cellular, Tissue and Gene Therapy (bureau des thérapies cellulaires, tissulaires et géniques) du CBER. Ces vaccins sont destinés à une autre population de patients que la population ciblée par la plupart des vaccins préventifs ; ils font donc intervenir d'autres comparaisons risques-bienfaits que les vaccins réglementés par l'OVR. Cette présentation ne porte donc pas sur ces vaccins.

DIAPOSITIVE 2

Commençons par revoir la définition d'un adjuvant de vaccin et par présenter quelques informations d'ordre général. L'Office of Vaccines définit un adjuvant comme étant un agent qui est ajouté ou utilisé en conjonction avec un antigène vaccinant pour augmenter ou potentialiser, et si possible cibler, la réponse immunitaire spécifique à l'antigène. Aux États-Unis, les vaccins homologués contiennent toujours comme adjuvant principal des composés contenant de l'aluminium. Seul un vaccin avec un « nouvel adjuvant » a été homologué ; il s'agit du Cervarix, un vaccin contre le VPH contenant l'adjuvant AS04. Vous devez aussi savoir qu'aux États-Unis les adjuvants de vaccins ne sont pas homologués par eux-mêmes. Chaque combinaison ou formulation antigène plus adjuvant est homologuée. Cet état de fait peut changer à l'avenir, mais pour le moment, c'est l'approche actuelle.

DIAPOSITIVE 3

Cette diapositive présente un certain nombre des raisons d'inclure des adjuvants dans les vaccins. Les adjuvants peuvent améliorer l'immunogénicité de certains types d'antigènes qui ne sont pas eux-mêmes très immunogènes. Ils peuvent également améliorer l'immunogénicité des antigènes chez certaines populations dont la réponse immunitaire doit être stimulée, par exemple les personnes âgées. Dans certains cas, les adjuvants permettent d'étendre la protection, par exemple lorsqu'il y a des souches multiples d'influenza ou de VIH. Du fait de toutes leurs actions, les adjuvants de vaccins présentent souvent une valeur ajoutée : ils permettent de réaliser une économie d'antigènes ; cette économie peut être très utile quand un grand nombre de doses de vaccins est nécessaire, comme par exemple lors d'une pandémie de grippe.

De nombreux adjuvants agissent en activant à la fois les systèmes immunitaires innés et les systèmes immunitaires adaptatifs afin d'induire des mécanismes effecteurs de l'immunité humorale et à médiation cellulaire. Ils peuvent susciter l'induction d'une immunité mémoire à long terme faisant intervenir les cellules B et les lymphocytes T.

DIAPOSITIVE 4

Les adjuvants se classent en trois types principaux. Le premier type se compose d'adjuvants qui améliorent la libération des antigènes dans les cellules présentatrices d'antigènes et/ou dans les ganglions lymphatiques, et augmentent ainsi la réponse immunitaire. Citons par exemple les sels d'aluminium, les émulsions d'huile et d'eau, telles que le MF59 de Novartis et l'AS03 de GSK, ainsi que les liposomes. Le deuxième type se compose d'adjuvants appelés immunostimulateurs ou immunopotentiateurs. Ils agissent principalement par des voies de signalisation relayées par récepteur pour moduler la qualité de la réponse immunitaire. Ce sont par exemple les MPL, qui activent le récepteur de type Toll 4, le QS21, le CpG, les cytokines et autres. Enfin, le troisième type se compose de combinaisons des deux premiers types, qui sont appelées des combinaisons ou des « systèmes d'adjuvants ». GSK en a développé plusieurs. Citons par exemple l'AS04, qui est un MPL absorbé sur l'hydroxyde d'aluminium. Cet adjuvant est utilisé dans le vaccin contre l'hépatite, qui a été approuvé en Union européenne sous le nom de Fendrix, ainsi que dans le vaccin contre le VPH déjà mentionné, approuvé aux États-Unis sous le nom de Cervarix. Pour citer d'autres exemples de systèmes d'adjuvants, il y a l'adjuvant AS02, qui consiste en MPL et en QS21 dans une émulsion huile dans l'eau exclusive à GSK, et l'adjuvant AS01, qui est du MPL plus du QS21 dans des liposomes. Ces deux derniers adjuvants ont été étudiés dans plusieurs essais cliniques de vaccin contre le paludisme.

DIAPOSITIVE 5

Le processus d'examen réglementaire est basé sur le produit, c'est à dire qu'il dépend des caractéristiques du produit spécifique. C'est la raison pour laquelle on dit souvent que le CBER aborde au cas par cas les points et questions sur les informations justificatives des études cliniques des vaccins avec adjuvant. Bien entendu, il y a certaines considérations générales à prendre en compte pour concevoir des études précliniques justifiant la sécurité des vaccins avec adjuvant, mais elles sont fonction du produit spécifique. La conception de l'essai clinique repose sur les informations de fabrication spécifiques au produit et sur les données précliniques disponibles. Enfin, le processus d'examen est appuyé par la science, qui est elle-même basée sur le produit, mais il relève aussi de certaines réglementations, qui sont présentées sur la diapositive suivante.

DIAPOSITIVE 6

Étant donné que les vaccins sont des produits biologiques, il convient de respecter les réglementations sur l'homologation des produits médicamenteux décrits au Titre 21 du Code des réglementations fédérales, ou 21 C.F.R., Section 610. La section numérotée 600 porte sur les normes générales des produits biologiques ; elle contient des informations sur les tests obligatoires des produits, par exemple les tests en vue de l'autorisation de mise en circulation de lots, les tests d'efficacité, etc.

Les adjuvants figurent spécifiquement à 21 C.F.R., à la Section 610.15 consacrée aux matériaux consistants, qui couvre non seulement les adjuvants, mais d'autres ingrédients, tels que les agents de conservation et les diluants. Deux dispositions de la réglementation sont importantes. La première est que tous les ingrédients doivent répondre aux normes généralement acceptées de pureté et de qualité. Cela signifie que, soit la demande d'Investigational New Drug (demande de drogue nouvelle de recherche), ou IND, soit le dossier maître, doit comporter des informations sur l'adjuvant et sur l'antigène. Ces informations sont généralement fournies sous forme d'un Certificat d'analyse qui répertorie les résultats des différents tests en vue de l'autorisation de mise en circulation du lot d'adjuvants qui sera utilisé dans la formulation clinique. La deuxième disposition de la réglementation stipule qu'un adjuvant ne doit pas être introduit dans un produit s'il n'y a pas de preuve satisfaisante qu'il ne nuit pas à la sécurité ou à l'efficacité du produit.

DIAPOSITIVE 7

Les diapositives qui suivent présentent les informations sur la Chimie, la Fabrication et le Contrôle (CFC) de l'antigène et de l'adjuvant, qui doivent figurer dans l'IND, entre autres les informations sur les matières premières utilisées, sur le mode de purification et sur les épreuves d'identité et d'efficacité de l'antigène et de l'adjuvant ; ces informations indiquent également si l'adjuvant a subi des tests de pyrogénicité – ceux-ci ne s'appliquent qu'à certains adjuvants – et des contrôles de stérilité ou de biocontamination. Les résultats des tests spécifiques au produits peuvent figurer dans les documents adressés. Par exemple, en cas de souci sur la sécurité d'une catégorie particulière de molécules, le sponsor sera tenu d'évaluer dans des études animales la bioactivité d'un adjuvant particulier. Enfin, comme pour d'autres produits, les données d'autorisation de mise en circulation de lots et de stabilité de l'adjuvant doivent figurer dans l'IND. Elles comprendront par exemple des informations sur le degré d'absorption et l'intégralité d'adsorption ou d'association de certains adjuvants. Elles peuvent comprendre des données tirées d'une évaluation de la taille des particules, de la distribution des particules et/ou de la stabilité d'absorption de l'émulsion, soit pour l'adjuvant lui-même, soit quand il est mélangé à l'antigène.

DIAPOSITIVE 8

Toujours sur le sujet de la caractérisation du produit qui doit figurer dans l'IND, il est recommandé aux sponsors d'expliquer pourquoi ils ont choisi la combinaison particulière d'antigène et d'adjuvant et de fournir les informations éventuelles tirées des études pilotes de développement préclinique, et justifiant le choix de la dose ou du taux d'adjuvant dans l'antigène. Le CBER encourage également les sponsors non seulement à démontrer la réponse immunitaire à l'antigène, mais aussi à démontrer que l'adjuvant améliore cette réponse immunitaire en incorporant par exemple une comparaison face-à-face de la réponse immunitaire des animaux à l'antigène avec et sans adjuvant. Ces données sont non seulement utiles pour démontrer par la preuve de concept que l'adjuvant améliore la réponse immunitaire, mais aussi pour établir si l'espèce animale choisie pour les études de toxicologie est sensible à l'effet de l'adjuvant et, par conséquent, qu'elle permettra d'évaluer la sécurité du produit avec adjuvant.

DIAPOSITIVE 9

Comme mentionné plus haut, nous devons être prudents et veiller à ce que les adjuvants ne nuisent pas à la sécurité du vaccin. Cette diapositive présente les toxicités potentielles et les soucis de sécurité associés aux adjuvants en général. Parmi les réactions locales potentielles, citons par exemple la production de quantités excessives de cytokines pro-inflammatoires et d'inflammations locales, qui peuvent provoquer une sévère réactogénicité locale, une adénopathie et autres réactions. Par ailleurs, des réactions systémiques potentielles peuvent avoir lieu, telles que la production de quantités excessives de médiateurs pyrogènes et l'effondrement de la tolérance au soi.

En outre, des toxicités combinées dues aux interactions entre les mécanismes induits par les vaccins et les mécanismes induits par les adjuvants pourraient provoquer des réactions systémiques sévères, susceptibles d'inclure l'autoimmunité chez certains individus. En raison de ces soucis potentiels de sécurité, les études de toxicologie faisant intervenir les vaccins avec adjuvants font l'objet d'une attention particulière.

DIAPOSITIVE 10

Par conséquent, une approche est en cours d'élaboration sur les tests de sécurité non cliniques des vaccins avec adjuvants qui sont susceptibles de justifier le démarrage d'essais cliniques destinés à évaluer la sécurité humaine. On espère que ces tests permettront de maximiser le taux bienfait-risque du développement des vaccins. Malgré les limitations des évaluations de sécurité effectuées sur les animaux et de leur extrapolation à l'homme, ces études permettront de fournir des informations sur une dose de départ sûre dans les études cliniques. Par ailleurs, les tests non cliniques peuvent aider à identifier et à caractériser toute toxicité inattendue et peut-être à guider la surveillance de sécurité lors d'essais cliniques sur les sujets humains.

DIAPOSITIVE 11

En élaborant une approche des tests de sécurité précliniques, le CBER a collaboré sur le terrain avec d'autres régulateurs et experts étrangers pour harmoniser les attentes. Il a également participé à la rédaction du document d'orientation sur l'évaluation non clinique des vaccins pour l'Organisation mondiale de la santé, ou OMS. Le site Web figurant sur la diapositive fait référence à ce document. Il est recommandé aux sponsors d'IND de consulter ce document pour concevoir et réaliser des études de toxicologie d'appoint sur les nouveaux vaccins en général, y compris les vaccins avec adjuvant.

DIAPOSITIVE 12

Examinons maintenant certains aspects d'ordre général des tests de toxicité. Le CBER entend que les études de toxicité soient menées conformément aux bonnes pratiques de laboratoire, ou BPL. En cas de non-respect, par exemple si certains immunodosages ne sont pas réalisés conformément à ces bonnes pratiques, il convient alors d'identifier les points concernés, comme décrit dans le C.F.R. Les substances utilisées dans les études de toxicité doivent provenir de lots fabriqués selon le même processus de production, de formulation et de spécifications de mise en circulation que pour les lots qui seront utilisés en clinique. Des données de stabilité justificatives seront produites avant de mener les études de toxicologie pour assurer que le matériel utilisé dans les études animales est stable. Ces données de stabilité figureront dans les rapports finaux de toxicologie.

DIAPOSITIVE 13

Les quatre diapositives qui suivent ont trait aux importantes considérations à prendre en compte pour concevoir des études de toxicologie adéquates sur les vaccins avec adjuvant. Pour la plupart des vaccins, les sponsors sont tenus de mener des études de tolérance locale et des études sur l'administration réitérée des doses. Le niveau de dose et la fréquence d'administration doivent être similaires à ceux qui seront prévus en clinique, afin d'évaluer au moins une dose humaine complète. Si possible, ils ne doivent pas être mis à l'échelle en fonction du poids corporel ou de la surface. Un intervalle suffisant doit être prévu entre les vaccinations épisodiques, afin qu'une réponse immunitaire puisse se développer ; la réponse immunitaire sera évaluée dans le cadre de l'étude de toxicologie. Au moins une vaccination de plus que le nombre prévu dans l'essai clinique devra être incorporée dans la conception de l'étude de toxicologie. Il s'agit là de la règle « N plus 1 ».

DIAPOSITIVE 14

En ce qui concerne l'étude de toxicologie sur l'administration réitérée des doses, le produit devra être administré via la même voie que la voie prévue en clinique. S'il est prévu d'utiliser un dispositif d'administration en clinique, il devra si possible être utilisé dans les études animales. Bien entendu, il doit y avoir des groupes de contrôle appropriés. Par exemple, un placebo inerte est souvent recommandé, ainsi que des groupes de récupération. Le sponsor prévoira un nombre suffisant d'animaux par sexe, par groupe et par période de référence. Le groupe se compose en général de trois à cinq animaux au minimum pour chaque sexe ; pour les espèces de petite taille toutefois, telles que les souris, il convient de prévoir un nombre plus important.

Le ou les groupes de récupération sont des groupes supplémentaires qui reçoivent le vaccin avec adjuvant et qui récupèrent pendant 2 à 3 semaines de plus que le groupe sacrifié 1 à 2 jours après la dernière immunisation. À part cela, le groupe de récupération est surveillé et étudié de la même manière que les autres groupes.

DIAPOSITIVE 15

Les deux diapositives qui suivent présentent une vue d'ensemble des paramètres à surveiller pendant les études animales. Dans le cadre des procédures « en vie », les animaux seront observés cliniquement chaque jour. Les poids corporels et la consommation d'aliments seront évalués chaque semaine. Par ailleurs, la température du corps sera évaluée avant chaque immunisation, puis à 6 heures et à 24 heures après chaque immunisation ; la réactogénicité locale sera également évaluée. Ces procédures comprennent aussi les tests de Draize et l'évaluation de la perte d'utilisation des membres après chaque injection. Enfin, des évaluations complètes de chimie clinique, d'hématologie et d'immunologie devront être effectuées après la vaccination initiale de la série et lors des nécropsies prévues.

DIAPOSITIVE 16

En ce qui concerne les procédures terminales, non seulement des groupes doivent être sacrifiés et évalués 1 à 3 jours après la dernière immunisation, mais d'autres groupes

doivent aussi être sacrifiés 2 à 4 semaines par la suite pour permettre la récupération mentionnée. Si le vaccin provoque un événement indésirable, la procédure donnera une idée de la réversibilité de cet effet chez ces animaux. Des nécropsies et une analyse de l'histopathologie microscopique seront effectuées sur les animaux sacrifiés. Pour la plupart des vaccins, ces analyses ne sont nécessaires que sur certains tissus, par exemple les organes essentiels et les organes du système immunitaire. Mais pour un vaccin avec un nouvel adjuvant, nous demandons en général aux sponsors d'évaluer toute la liste des tissus. La liste des tissus qui est présentée ici figure dans les documents d'orientation de l'OMS sur l'évaluation non clinique des vaccins, mentionnés plus haut. Par ailleurs, des biopsies des sites d'injection seront effectuées et évaluées histopathologiquement.

DIAPOSITIVE 17

Examinons maintenant le calendrier des études de toxicologie. Ces études seront menées avant l'envoi de l'IND. Le CBER demande souvent aux sponsors d'adresser des protocoles pour leurs études de toxicologie, soit dans le cadre du dossier pré-IND, soit lors du suivi d'une réunion pré-IND, pour examen et accord avant le démarrage des études. Quand les rapports sur les études de toxicologie sont disponibles, ils doivent figurer dans la nouvelle IND ou dans un dossier maître afin de servir de renvoi vers la nouvelle IND, comme mentionné plus haut. En général, quand une étude de toxicologie clé est menée, aucune autre étude supplémentaire n'est nécessaire. Si par exemple une toxicité a été observée durant les études cliniques ou si des soucis pertinents ont été signalés dans les articles publiés, une étude de toxicologie supplémentaire peut être demandée.

DIAPOSITIVE 18

Examinons maintenant plusieurs diapositives ayant trait aux considérations sur les essais cliniques des vaccins avec adjuvant. L'étude clinique de phase one doit être petite et elle peut être ouverte. La population doit convenir à l'essai clinique ; il convient donc de choisir avec soin les critères d'inclusion et d'exclusion pour les études de phase un afin qu'elle soient menées uniquement sur des adultes en bonne santé. Les sujets seront étroitement surveillés. Des règles d'arrêt conservatives doivent être en place pour les sujets et l'intégralité de l'étude.

DIAPOSITIVE 19

En ce qui concerne les vaccins avec adjuvant en particulier, on demande souvent de démontrer à une étape précoce du développement la valeur ajoutée de l'adjuvant dans la formulation. En général, on demande au sponsor de présenter une différence appréciable entre ses vaccins avec et sans adjuvant afin de démontrer la valeur ajoutée de l'adjuvant. Le choix de la différence influera sur la taille de l'échantillon, de même que l'essai proposé. Par ailleurs, on demande en général aux sponsors au début du développement clinique de comparer le vaccin avec adjuvant à un placebo inerte pour avoir des informations de sécurité préliminaires.

DIAPOSITIVE 20

Pour récapituler, cette présentation couvre les réglementations sur les vaccins en général et sur les vaccins avec adjuvant en particulier. Elle passe en revue l'évaluation de sécurité

non clinique de ces produits ; celle-ci fait intervenir non seulement des tests de pharmacologie et de toxicité, mais aussi une caractérisation biologique et chimique précise de l'adjuvant et de l'antigène. Elle porte également sur l'évaluation de sécurité clinique et sur l'importance de comparer le risque et les bienfaits dans les considérations réglementaires sur les vaccins avec adjuvant dont il a été question aujourd'hui.

DIAPOSITIVE 21

Cette diapositive présente plusieurs articles utiles qui ont été publiés sur les adjuvants de vaccins et sur les vaccins avec adjuvant.

DIAPOSITIVE 22

Cette diapositive présente quelques documents d'orientation et directives sur le sujet.

DIAPOSITIVE 23

Ceci conclut la présentation « Considérations d'ordre réglementaire sur l'évaluation de sécurité des adjuvants et des vaccins préventifs avec adjuvant ».

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