

DIVISION OF PRODUCT QUALITY

DIAPOSITIVE 1

Cette présentation a trait à la Division of Product Quality (division qualité des produits) de la FDA, qui appartient à l'Office of Compliance and Biologics Quality (bureau de conformité et de qualité des produits biologiques), ou OCBQ, du Center for Biologics Evaluation and Research (centre d'évaluation et de recherche des produits biologiques), ou CBER.

DIAPOSITIVE 2

Examinons le rôle de la Division of Product Quality, son développement et de quelle façon elle s'inscrit dans les processus opérationnels du CBER.

La Division est une entité relativement nouvelle au sein du CBER. Deux efforts majeurs sont à l'origine de sa création.

Le premier est une initiative à long terme, datant aujourd'hui de plus de 10 ans, visant à mettre en œuvre des systèmes de gestion de la qualité au sein de la FDA et, en particulier, au sein du Center for Biologics. L'effort du CBER était axé en particulier sur le domaine des tests des produits.

Deuxièmement, un peu plus tard, le Congrès des États-Unis a lancé un projet de loi sur les crédits qui allouait des montants substantiels à la préparation au risque de grippe pandémique. Grâce à ces fonds, le CBER a pu créer une nouvelle division dont la mission était de mettre en œuvre un système de gestion de la qualité axé initialement sur la conduite de tests des produits s'inscrivant dans un plan d'action contre la grippe pandémique.

Pour clarifier, il s'agit de la Division of Product Quality (DPQ). Citons également la DMPQ, la Division of Manufacturing Product Quality (division qualité des produits de fabrication), qui fait également partie de l'Office of Compliance du CBER. Cette dernière division a un différent rôle, qui fait intervenir des inspecteurs. La DMPQ effectue des inspections pré-homologation et participe dans une certaine mesure aux inspections régulières. La Division of Product Quality, le sujet de cette présentation, gère le laboratoire de tests. La DMPQ a les inspecteurs et la DPQ le laboratoire. La mission de la DPQ consiste à mettre en œuvre les systèmes de qualité et la gestion de la qualité ; elle est aujourd'hui certifiée ISO pour un certain nombre des tests qu'elle mène.

Cette présentation fournit une vue d'ensemble du rôle de la DPQ, en particulier du point de vue de l'examen réglementaire et des tests officiels des produits. Elle passe également en revue les contrôles des essais, les étalons et réactifs, ainsi que certains efforts actuels de mise en œuvre et d'amélioration des méthodes de tests.

DIAPOSITIVE 3

Nouvelle division, la Division of Product Quality s'est vue confier une mission : mettre en œuvre la gestion de la qualité pour les tests justificatifs durant le processus d'homologation, pour les tests en vue de l'autorisation de mise en circulation des lots post-homologation et pour le processus d'examen des protocoles d'autorisation de mise en circulation de lots.

Elle a été chargée de fournir au CBER des tests en laboratoire contrôlés et conformes et de demander la certification des tests en laboratoire. Elle a également été chargée de la gestion des réactifs de référence, des étalons physiques, ainsi que du maintien de l'expertise du CBER en évaluations scientifiques des méthodes de tests et en validation des méthodes.

Les divisions des produits disposent d'un formidable volume d'expertise en matière de méthodes de tests et de validation des méthodes. Et, en matière d'applications, la DPQ apporte une expertise et une uniformité à l'évaluation de la validation des méthodes ; elle fait en sorte de conserver cette expertise au sein du CBER.

DIAPOSITIVE 4

La Division of Product Quality fournit des services de soutien durant le processus d'homologation, durant les processus d'autorisation de mise en circulation de lots, pour les étalons et les réactifs, ainsi que pour le transfert, le contrôle et l'application des méthodes de tests. Au cours du processus d'homologation, elle examine les tests en vue de l'autorisation de mise en circulation de la substance pharmaceutique et du produit médicamenteux. Le produit final en vrac est désigné également par les termes substance pharmaceutique et, lorsqu'il est dans le conteneur final, par les termes produit médicamenteux. La DPQ examine les méthodes de transfert et de qualification en laboratoire au cours du processus d'homologation. Elle examine les modules de validation qu'elle reçoit. Elle procède aux tests justificatifs, elle élabore des plans d'essai et des protocoles d'autorisation de mise en circulation de lots. Vous connaissez sans doute ces protocoles. Les termes « plans d'essai » sont propres à la FDA ; cette présentation explique donc ce qu'est un plan d'essai dans le cadre de la FDA.

Enfin, pendant le processus d'autorisation de mise en circulation de lots, qui est dirigé par la Product Release Branch (branche autorisation de mise en circulation de produits) de l'OCBQ, la Division of Product Quality concourt au processus en examinant le protocole et en effectuant les tests de confirmation.

DIAPOSITIVE 5

La DPQ a un Quality Assurance Group (groupe d'assurance qualité) indépendant chargé entre autres du contrôle et de la délivrance des documents, du contrôle des données de tests produites, du contrôle et de l'examen des dossiers créés par la DPQ, ainsi que de la supervision de la manipulation, de la distribution et de la conformité des échantillons aux exigences des plans d'essai. En d'autres termes, la DPQ veille à ce que le programme décrit dans le plan d'essai soit mis en œuvre et réalisé.

Le Quality Assurance Group de la DPQ, ou groupe QA, participe également au contrôle des processus de conformité, qui comprennent notamment la formation, l'entretien préventif, le calibrage, la surveillance environnementale et autres, selon les exigences des normes. Le groupe QA fait aussi partie d'une équipe qualité au sein du Centre, à un niveau supérieur, qui établit la politique de qualité du CBER, gère les programmes de contrôle internes, dirige l'examen des activités par la direction et facilite par conséquent l'allocation des ressources en fonction des besoins pour continuer de répondre aux exigences et objectifs du programme.

DIAPOSITIVE 6

En 2010, la DPQ a été certifiée ISO-IEC 17025, révision de 2005. Le CBER a adopté une philosophie d'amélioration constante, il participe aux processus d'examen par la direction au plus haut niveau du Centre, il a un solide programme de contrôle interne et ses méthodes sont qualifiées et validées.

DIAPOSITIVE 7

La DPQ est en fait un acteur interfonctionnel. Elle était à l'origine située dans l'Office of Vaccine (bureau des vaccins). Au fil du temps, ses responsabilités se sont étendues et ont évolué de la grippe à un ensemble plus vaste d'objectifs ; c'est pourquoi sa situation organisationnelle dans l'Office of Vaccine ne convenait plus.

Suite à une réorganisation, elle a été placée dans l'Office of Compliance and Biologics Quality. À l'heure actuelle, elle est chargée entre autres du soutien des divisions de produits, en particulier en matière de chimie, fabrication et contrôles (CFC), des examens d'IND, ou nouvelles drogues de recherche, des demandes d'homologation de produits biologiques (BLA) et des suppléments.

Elle dirige l'évaluation des méthodes de tests, leur transfert et leur qualification à partir des produits soumis. Elle participe également à l'évaluation de l'acceptabilité des spécifications des produits soumis, elle s'occupe des transferts des méthodes de tests, des vérifications et de la validation des méthodes à utiliser dans les tests en laboratoire ; elle participe au développement des matériels de référence qui seront utilisés dans le contrôle des tests des nouveaux produits. Elle aide l'Applications Division (division des demandes) en participant au processus d'examen. Elle prépare et gère les plans d'essai spécifiques aux produits et participe à l'établissement du contenu du protocole d'autorisation de mise en circulation de lots. Elle aide également la Compliance Division en examinant le protocole d'autorisation de mise en circulation de lots et en analysant les tendances des données. Elle procède aux tests de confirmation en vue de l'autorisation de mise en circulation de lots, elle analyse les tendances des données et participe aux inspections des sites. Plusieurs membres de son personnel ont participé à des inspections, mais la majorité d'entre eux apportent un soutien téléphonique aux inspections. Des examens ou tests de qualité peuvent également avoir lieu dans le cadre d'une enquête ou autres tests de conformité. Elle prépare, stocke et distribue aussi les réactifs de tests et les étalons de référence selon les besoins.

DIAPOSITIVE 8

À mesure que cette présentation passe en revue chaque phase d'examen et d'autorisation de mise en circulation de lots, examinons les activités spécifiques auxquelles participe la Division of Product Quality. Durant la phase IND, la DPQ se consacre en particulier aux méthodes analytiques en examinant les essais des produits finaux en vrac et des conteneurs finaux sous les angles suivants : la méthode est-elle scientifiquement valable ? Convient-elle à son objectif ? La DPQ fournit également des directives selon les besoins pour faciliter la transition vers la phase suivante.

DIAPOSITIVE 9

Durant l'examen d'une nouvelle BLA, un examen des méthodes analytiques a lieu une fois encore. Les questions suivantes sont posées : le module de validation convient-il ? Est-il conforme aux exigences des directives applicables ? La DPQ examine les processus en cours et les spécifications de l'autorisation de mise en circulation avec les évaluateurs de produits ; elle participe à l'identification, au transfert, à la qualification, à la validation et à l'exécution des méthodes de tests qui ajoutent de la valeur et identifient les risques lorsqu'elles sont effectuées à l'appui du processus d'homologation. Établir quels sont les tests qui ajoutent de la valeur, à quel domaine se consacrer et ce qui doit être apporté dans les laboratoires est un rôle clé. Veuillez noter ici que les tests de sécurité, de pureté et de teneur sont prioritaire dans la liste des tests qui ajoutent de la valeur.

DIAPOSITIVE 10

La Division of Product Quality participe à la rédaction du plan d'essai des produits. Ce plan décrit, soutient et justifie le processus d'autorisation de mise en circulation de lots post-homologation. La DPQ contribue à finaliser le contenu du protocole d'autorisation de mise en circulation de lots. N'oubliez pas qu'elle réalise les tests conformément au plan d'essai et qu'elle examine les protocoles d'autorisation de mise en circulation des lots qui lui sont adressés.

Une fois qu'une homologation est approuvée, les nouveaux suppléments qui sont adressés peuvent avoir des répercussions sur le contenu du plan d'essai. Ils peuvent également avoir des répercussions sur le contenu du protocole d'autorisation de mise en circulation de lots. Par conséquent, la tâche de la DPQ est de veiller à ce que le plan d'essai corresponde aux modifications proposées et que le protocole d'autorisation de mise en circulation de lots reste lui aussi conforme aux modifications proposées.

DIAPOSITIVE 11

Bien entendu, la DPQ participe surtout chaque jour à l'autorisation de mise en circulation de lots post-homologation. Ainsi que mentionné, l'autorisation de mise en circulation de lots est gérée par l'OCBQ, et en particulier par la Product Release Branch. La DPQ apporte toutefois un soutien à la Product Release Branch en mettant en œuvre le plan d'essai des produits et en menant les tests de confirmation conformément à ce plan, tout en examinant le protocole d'autorisation de mise en circulation de chaque lot qui arrive. Elle établit aussi à l'heure actuelle un processus formel d'analyse des tendances des données, qui devrait permettre de découvrir dès le début les écarts potentiels de performance.

Toutes les décisions sont consignées dans la base de données d'autorisation de mise en circulation de lots. Veuillez consulter la présentation « Système d'autorisation de mise en circulation de lots du CBER : vue d'ensemble du processus actuel » de cette série, dans laquelle figurent des informations sur la base de données informatique utilisée. La DPQ a une interface avec la base de données d'autorisation de mise en circulation de lots, dans laquelle elle consigne les décisions sur les produits acceptables/inacceptables. La Product Release Branch a le pouvoir délégué ultime d'autoriser la mise en circulation de lots.

Si la DPQ découvre un résultat hors spécification (out-of-specification – OOS), soit pendant les tests, soit pendant l'examen du protocole, elle prend plusieurs mesures. Si l'OOS est dû aux tests du CBER, la DPQ procède à une enquête sur la cause et rapporte les résultats confirmés et valides au sponsor ; elle engage ensuite un dialogue et s'attache à résoudre le problème. Mais tant que le problème n'est pas résolu, le CBER ne signe pas l'autorisation de mise en circulation de lots.

DIAPOSITIVE 12

Voyons maintenant la description du plan d'essai.

Il se compose de documents confidentiels internes susceptibles d'être modifiés et spécifiant les points suivants. Ces documents décrivent le mécanisme d'autorisation de mise en circulation de lots : le CBER peut autoriser leur mise en circulation après examen du protocole seul, du protocole accompagné de tests, ou encore, lorsque le produit a été mis sous surveillance, le CBER l'examine en mode de surveillance. Le produit peut également être exempté d'autorisation de mise en circulation de lots.

Le plan d'essai fournit une logique fondée sur le risque et une justification de l'exécution ou non des tests de confirmation. C'est pourquoi il est désigné par les termes plan d'essai. Il comporte également des informations sur le type d'échantillons que reçoit le CBER, par exemple, sous forme de produits finaux en vrac formulés et/ou sous forme de conteneurs finaux. Il précise ensuite la méthode et la fréquence des tests. Il fournit également des références croisées adéquates sur les spécifications approuvées actuelles du produit ; il est par conséquent un outil qui aide le CBER à examiner les protocoles.

DIAPOSITIVE 13

Les plans d'essai sont spécifiques au produit ; il y a donc un plan d'essai pour chaque produit.

Les plans d'essai se composent de documents confidentiels servant à la prise de décision ; ils ne sont donc pas assujettis à la loi sur la liberté de l'information (Freedom of Information Act). Leur accès pourrait permettre à un fabricant de contourner cet outil, ce qu'il faut éviter.

Les plans d'essai sont sujets à modifications et sont prévus comme tels ; ainsi, à la réception d'un supplément pour modification, d'observations sur l'inspection, d'un rapport d'événements indésirables ou autres facteurs susceptibles de modifier la

dynamique du risque, les plans d'essai peuvent être révisés. Les plans d'essai sont également sujets à un cycle d'audit annuel.

Quand on examine un plan d'essai, on réalise qu'il s'agit en fait de l'un des documents majeurs de la pyramide du CBER. Les plans d'essai font partie des documents stratégiques du CBER, mais ils contiennent toutes les informations qui décrivent ce qu'est la DPQ, quels tests elle a dans son arsenal, à quelle fréquence elle les utilise et de quelles ressources elle a besoin pour gérer le programme.

Tout découle des plans d'essai.

DIAPOSITIVE 14

Examinons brièvement les types de tests qui font actuellement partie de l'arsenal de la DPQ. Il y a des tests officinaux. Dans le Code des réglementations fédérales (CFR) figurent les tests d'exigences minimales. Outre ces tests, il y a également des tests standardisés dont les méthodes résultent d'études collaboratives ; d'autres méthodes sont publiées dans la presse spécialisée, d'autres encore sont spécifiques à chaque homologation.

Il y a également des tests sur les trousseaux de tests sanguins. La DPQ se charge d'un certain nombre de tests en vue de l'autorisation de mise en circulation de lots dont l'Office of Blood était autrefois responsable. Elle s'attache par conséquent à qualifier et à évaluer la pertinence de chaque test qui est introduit dans le programme du CBER.

La DPQ démontre la comparabilité avec les données produites par les fabricants et explore les conditions de validation convenant à chaque méthode.

DIAPOSITIVE 15

Parmi les tests réalisés par la DPQ, citons les tests microbiologiques courants, certains tests de biologie moléculaire, certains tests de séparation et de caractérisation moléculaires, ainsi que les importants tests de teneur.

DIAPOSITIVE 16

Les tests de chimie analytique comprennent notamment l'analyse des protéines, l'analyse de l'humidité et l'analyse des polysaccharides libres et conjugués. Plusieurs méthodes sont utilisées. Le CBER évalue toutes sortes de méthodes analytiques des excipients et des adjuvants ; il examine également les méthodes permettant de mesurer les conservateurs, notamment le thimérosal.

DIAPOSITIVE 17

Cette diapositive présente le protocole d'autorisation de mise en circulation de lots.

Il s'agit d'un dossier des résultats spécifiques au lot, tirés des tests menés par le fabricant en vue de l'autorisation de mise en circulation. Il peut également inclure les résultats d'importants tests en cours et les informations de suivi des semences, des lots et autres importants matériels. Ainsi que mentionné, son format et son contenu sont définis durant

l'examen précédant l'homologation et les données sont examinées durant l'autorisation de mise en circulation de lots par les scientifiques de la Division of Product Quality.

Les protocoles d'autorisation de mise en circulation de lots peuvent être révisés à chaque supplément important qui est adressé.

DIAPOSITIVE 18

Ceci conclut la vue d'ensemble en matière de réglementations. Examinons maintenant le contrôle des essais, le programme de développement, la caractérisation et la fourniture des réactifs et étalons, ainsi que leur importance. Nous examinerons prochainement les méthodes rapides et autres méthodes de tests qui seront importantes à l'avenir.

Vous savez probablement que les étalons de référence et les réactifs critiques sont deux importantes composantes du contrôle des produits biologiques. En raison de la variabilité intrinsèque des produits biologiques et des méthodes, ces réactifs sont critiques pour assurer la sécurité, la teneur et l'uniformité des produits.

La DPQ génère certains étalons, elle les calibre, elle participe aux calibrages faisant intervenir des laboratoires internationaux et elle intervient également dans la distribution.

Elle doit entretenir les compétences de ses opérations en laboratoire et ce de façon incontestable, conformément au processus de certification ISO des laboratoires. Les programmes à l'appui des activités liées aux compétences comprennent notamment la participation à des études collaboratives internationales, qui permettent d'établir si les résultats du CBER sont comparables au programme de maintien des compétences d'un autre laboratoire. Ils permettent également d'établir si le CBER peut démontrer que les résultats s'inscrivent dans la variabilité intrinsèque des méthodes.

Par ailleurs, une tâche entreprise par la DPQ suit actuellement son cours, à savoir la création d'une base de données qui permettra de comparer côte à côte les résultats des tests du CBER aux résultats des tests du fabricant, qui figurent dans les protocoles d'autorisation de mise en circulation de lots. Le CBER cherche à savoir si des tendances sont relevées ou si les résultats sont répartis uniformément.

Enfin et surtout, le CBER participe avec d'autres centres de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) travaillant sur la grippe, à savoir les laboratoires essentiels de réglementations, au calibrage des réactifs de puissance du vaccin contre la grippe. Cet exercice annuel offre au CBER l'occasion de comparer ses résultats à ceux des autres laboratoires.

DIAPOSITIVE 19

Examinons les étalons, les contrôles et les réactifs critiques. Ainsi que mentionné, la Division of Product Quality est chargée de l'élaboration et du calibrage de certains étalons. Citons par exemple les réactifs pour le test d'efficacité du vaccin saisonnier contre la grippe, les antitoxines tétanique et diphtérique pour la puissance et la floculation, ainsi que les réactifs pour le test cutané de la tuberculose à l'aide du PPD, ou

dérivé protéinique purifié. D'autres divisions de produits participent activement elles aussi à l'élaboration et au calibrage de bon nombre d'autres réactifs.

La DPQ n'est pas un laboratoire centralisé pour tous les réactifs et étalons du CBER. Bon nombre de ces réactifs sont toujours gérés, produits et calibrés dans les autres divisions de produits, qui servent de dépositaires de ces réactifs. Plusieurs exemples de réactifs gérés hors de la DPQ sont mentionnés ici, notamment les réactifs pour la détermination du type sanguin, les panels de sérums, les trousse de tests sanguins, ainsi que bon nombre de produits sanguins tels que les immunoglobulines et autres. Même les réactifs pour le vaccin contre la grippe pandémique débutent à la Division of Viral Products (division des produits viraux) de l'Office of Vaccines (bureau des vaccins).

Tous ces réactifs arrivent au bout du compte à la DPQ pour distribution. Quand quelque chose devient routine, par exemple le H1N1, la DPQ est alors chargée des réactifs. D'autres réactifs bactériens sont toujours stockés dans leurs propres divisions de produits ; ce sont ces dépositaires qui autorisent leur distribution. Une fois que leur distribution est autorisée, la DPQ est chargée d'expédier ces réactifs.

DIAPOSITIVE 20

Examinons maintenant la distribution des réactifs et étalons. Ainsi que mentionné, ces réactifs et étalons sont critiques au maintien de l'uniformité des produits biologiques. Ils sont principalement destinés aux fabricants américains agréés afin que ceux-ci puissent mettre leurs produits en circulation ou préparer leurs propres réactifs à cette fin. Ces réactifs sont également très importants pour le développement de nouveaux produits ; bien qu'ils ne figurent pas en haut de la liste prioritaire des catégories d'utilisations pour lesquelles le CBER distribue les réactifs, il n'a pas été nécessaire jusqu'à présent de refuser de les fournir à des fins de recherche. Le CBER fabrique suffisamment de réactifs pour approvisionner les fabricants américains agréés, qui sont prioritaires. À certains moments, il n'y a pas suffisamment de réactifs pour toutes les parties intéressées ; dans ce cas, la distribution s'effectue selon un système de priorité.

Les fabricants américains agréés ont la première priorité. Viennent ensuite les entreprises pour lesquelles une mesure réglementaire est en cours, par exemple un supplément pour modification de méthodes. Puis viennent les sponsors des IND qui développent de nouveaux produits ; le CBER est tenu de les approvisionner et de leur apporter un soutien. Le CBER fournit également des réactifs et des étalons à d'autres autorités de réglementations nationales par l'intermédiaire de l'Organisation mondiale de la Santé et autres autorités de réglementations, ainsi qu'à des chercheurs universitaires ou à d'autres agences gouvernementales comme le NIH, afin qu'ils puissent développer de nouveaux produits. Bien que le nombre de destinataires soit relativement important et malgré les contraintes d'approvisionnement à certains moments, le CBER a pu jusqu'à présent fournir des réactifs à ceux qui en ont fait la demande.

DIAPOSITIVE 21

En ce qui concerne les réactifs des vaccins contre la grippe, ces activités ont lieu chaque année. Ainsi que mentionné, le CBER collabore avec l'OMS en qualité de laboratoire

essentiel de réglementation (ERL). Il y a quatre ERL au total. Outre le CBER, citons le NIBSC au R.U., le TGA en Australie et le NIID au Japon. Ces quatre laboratoires se réunissent au début de l'année une fois que les souches de grippe actuellement en circulation ont été identifiées ; ils commencent alors à élaborer et à obtenir la délivrance des matériels pour préparer les réactifs associés. Le processus commence par l'élaboration d'hémagglutinine purifiée (HA) et par l'approvisionnement en HA pour inoculer des moutons, car cette partie du processus prend environ de 8 à 10 semaines pour générer les anticorps spécifiques de l'hémagglutinine. Un travail démarre simultanément sur une préparation de virus qui sera désignée comme étalon liquide primaire. L'étalon liquide primaire est envoyé dans les quatre laboratoires en Australie, au Japon, au R.U. et au CBER pour être calibré.

Le laboratoire qui démarre en premier le calibrage collecte tous les résultats et attribue une puissance à l'étalon liquide primaire. Le CBER travaille simultanément sur les anticorps de moutons de l'HA. À mesure que les anticorps de moutons sont produits, le CBER commence à optimiser ses dilutions pour le test de dosage par immunodiffusion radiale. En même temps, le CBER commence aussi à travailler à la production d'un antigène lyophilisé secondaire. Une fois que celui-ci est obtenu, il est à son tour distribué aux autres ERL, avec les anticorps de moutons. Tous ces laboratoires calibrent l'antigène lyophilisé secondaire sur l'étalon liquide primaire pour assigner le contenu d'HA en termes de microgrammes par flacon.

DIAPOSITIVE 22

Le dernier sujet à présenter a trait aux travaux de la DPQ sur des méthodes alternatives ou sur des méthodes qui ont été optimisées dans les divisions de produits. Ces méthodes peuvent être mises en œuvre pour l'utilisation régulière au cours de la fabrication. Quand les méthodes ont été optimisées dans les divisions de produits, la DPQ entame des discussions avec celles-ci afin de procéder à sa propre optimisation ; celle-ci comprendra par exemple les contrôles appropriés, la conception des méthodes, le nombre d'expériences effectuées en parallèle et les étalons.

Une fois ces tâches terminées, la DPQ achève les études préliminaires pour voir si une méthode donnée est appropriée à l'autorisation de mise en circulation de lots. Elle procède ensuite aux validations des méthodes. Une fois que les méthodes ont été acceptées par le biais de ces procédures, elles sont fournies aux fabricants pour terminer les études collaboratives ; elles peuvent aussi être envoyées à d'autres autorités de réglementations internationales, si celles-ci en expriment l'intérêt.

Voici quelques exemples des méthodes actuellement en cours d'examen. L'une d'elles est le contrôle rapide de stérilité. Comme vous le savez, le contrôle de stérilité a lieu à plusieurs stades de fabrication des produits biologiques ; il prend 14 jours. Il serait nécessaire d'avoir un contrôle de stérilité plus rapide, pour deux raisons : pour gagner 7 jours au stade final des tests, mais aussi pour gagner du temps pendant toutes les étapes de fabrication durant une pandémie, lorsque le vaccin est urgent. Cette méthode aurait été extrêmement utile pendant la pandémie du H1N1.

Le CBER travaille également à un test rapide de détection des mycoplasmes qui a été développé dans la Division of Viral Products. Les scientifiques de cette division ont élaboré une méthode très prometteuse qui devrait leur permettre d'obtenir des résultats en 5 jours, au lieu de 4 à 5 semaines avec le test classique. La méthode a donc été transférée à la DPQ pour optimisation. La DPQ mène actuellement des études d'équivalence avec le test référencé dans le CFR.

Des efforts substantiels sont en cours pour la préparation des réactifs de la grippe car, ainsi que mentionné, ils sont préparés chaque année, étant donné que les souches de la grippe saisonnière changent. En raison de ce changement annuel, il est urgent de produire rapidement des réactifs pour que le vaccin soit prêt en juillet ou en août. Les délais sont courts, c'est pourquoi la DPQ recherche toujours d'autres méthodes rapides ou de meilleures alternatives.

L'une des méthodes étudiée actuellement est celle de la mesure du taux de protéine. Elle semble très simple, mais la DPQ utilise couramment la méthode Hjeldahl, qui nécessite un échantillon appréciable en termes de milligrammes, or la quantité n'est parfois pas disponible. Les délais sont aussi relativement longs. La DPQ examine plusieurs alternatives analytiques potentielles au moyen de la spectrométrie de masse pour identifier différents composants. Ces travaux sont entrepris en collaboration avec les différentes divisions de l'Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies et de l'Office of Vaccines du CBER. La DPQ étudie également la CLHP à inversion de phase, ou chromatographie liquide à haute performance, pour le test d'efficacité, ainsi que des alternatives pour générer des anticorps, une fois encore avec la collaboration des scientifiques de la Division of Viral Products.

DIAPOSITIVE 23

Comme pour le contrôle rapide de stérilité, qui en est au stade avancé, nous étudions différentes options de méthodes microbiennes rapides. Cette diapositive récapitule les méthodes microbiennes rapides actuelles, à savoir les méthodes permettant d'isoler, d'identifier ou même de détecter un microorganisme, principalement des bactéries. Un certain nombre d'autres technologies sont utilisées. Elles se classent en quatre grandes catégories.

L'une est la méthode basée sur la croissance, qui permet de mesurer les paramètres biochimiques ou physiologiques reflétant la croissance des organismes – la DPQ en étudie plusieurs exemples. Une autre est l'ATP-métrie par bioluminescence, développée par Millipore. L'avantage présenté par cette technologie est que si vous connaissez le contrôle de stérilité, l'une des méthodes de contrôle de stérilité est celle de la filtration sur membrane. Cette technologie peut donc s'adapter facilement à la méthode de filtration sur membrane.

La DPQ évalue également deux autres technologies, BACTEC et BacT-Alert ; vous en avez peut-être entendu parler dans le domaine de la microbiologie clinique. Toutes deux sont utilisées dans les laboratoires cliniques pour isoler les organismes quand une personne est malade et pour obtenir rapidement des résultats d'isolation, de détection et

de sensibilité aux antibiotiques afin de commencer le traitement. Elles semblent elles aussi pleines de promesses pour le contrôle de stérilité. Il y a ensuite les méthodes basées sur la viabilité des organismes. Certaines sont basées sur les artéfacts en fonction de la détection des produits des organismes. La dernière catégorie est la méthode fondée sur la génomique, à savoir sur les avancées du séquençage des gènes et la PCR. La DPQ prévoit également d'étudier l'un des systèmes de l'ABI.

DIAPOSITIVE 24

Voici maintenant un complément d'informations sur les quatre systèmes qui ont été mentionnés. Il y a d'abord l'ATP-métrie par bioluminescence de Millipore. Ce système est compatible avec la technologie actuelle de filtration sur membrane. Vous filtrez les échantillons, vous prenez la membrane, vous la placez sur le milieu pendant un temps très court, un jour peut-être, puis vous la traitez avec un mélange qui libère, puis mesure l'ATP. En fonction de la croissance des organismes, vous les détectez. Certains organismes croissent très lentement. Le CBER a pu détecter en 5 jours les microorganismes les plus lents à croître, alors qu'il fallait environ 10 jours pour observer leur croissance avec le contrôle traditionnel de stérilité.

DIAPOSITIVE 25

La méthode BacT-Alert est basée sur la détection de dioxyde de carbone produit par les organismes. Au fond de la bouteille de milieu illustrée sur cette diapositive se trouve un indicateur de génération de dioxyde de carbone. La couleur passe du bleu/grisâtre au jaune.

DIAPOSITIVE 26

La méthode BACTEC est également basée sur une technologie similaire, la détection de dioxyde de carbone, mais avec un détecteur différent. Il s'agit d'un détecteur de CO₂ à base de fluorescence dont le niveau de sensibilité est similaire.

DIAPOSITIVE 27

Voici une méthode que la DPQ étudie et qui semble très prometteuse. Elle permet d'identifier et de détecter une seule bactérie à partir de l'échantillon. Elle est basée sur la PCR, où vous prenez l'échantillon, vous le préparez et, en fonction du produit PCR, vous le séquencez. Ainsi, les marqueurs PCR se situent dans la région ribosomale 16-S de la bactérie, l'ARN 16-S de la bactérie et la région D2 des champignons.

Une fois que vous avez le produit PCR, le système le séquence. Les séquençages présentent certaines différences qui sont spécifiques aux différentes espèces. Le CBER a une large base de données. Une fois que le séquençage est effectué, vous le comparez à la base de données et vous obtenez l'identification de l'organisme. L'une des exigences du contrôle de stérilité est que non seulement vous devez détecter l'organisme, mais aussi l'isoler et l'identifier ; ce système peut faire les deux simultanément. Il peut détecter l'organisme et en le séquençant, il peut l'identifier. Cette procédure peut être réalisée en une journée.

DIAPOSITIVE 28

Ainsi que mentionné, la DPQ étudie aussi la méthode de détection des mycoplasmes. Il y a la méthode traditionnelle CFR ou la méthode de pharmacopée européenne, basée sur la croissance dans les milieux, qui prend entre 4 et 5 semaines, avec un minimum de 4 semaines. Il y a ensuite la méthode des cultures cellulaires indicatrices, qui prend 5 jours, mais qui ne détecte pas tous les mycoplasmes. La DPQ étudie donc une méthode rapide capable de détecter tous les organismes, de préférence en 7 jours. Ces méthodes sont basées sur la détection de l'acide nucléique dans les organismes.

DIAPOSITIVE 29

La DPQ étudie également une méthode hybride qui a été décrite par BioReliance, un laboratoire de tests contractuel. La DPQ a commencé par la méthode de culture standard, qui, selon le CFR, prend 14 jours pour l'incubation initiale. Au bout de 14 jours, une sous-culture est réalisée sur un milieu solide pendant 2 à 3 semaines. Avec cette méthode, toutefois, au lieu de réaliser une sous-culture sur un milieu solide, BioReliance a eu recours à la PCR, qui permet d'obtenir les résultats en 14 jours. La DPQ évalue actuellement cette méthode en la comparant à la méthode élaborée par les scientifiques de la Division of Viral Products au moyen des cellules MDCK et de la détection par PCR. L'approche qu'utilise la DPQ consiste à ajouter aux cellules MDCK différentes espèces de mycoplasmes à différents niveaux, puis à prélever des échantillons sur différents jours et à effectuer une détection par PCR. Un grand nombre de travaux ont déjà été publiés sur cette méthode.

Cette méthode peut potentiellement détecter un grand nombre de pratiquement tous les mycoplasmes qui ont été identifiés jusqu'à présent. Le CBER la vérifiera, la validera et, il faut l'espérer, lancera une étude collaborative. Il a tenu un atelier sur les méthodes rapides de détection des mycoplasmes avec un grand nombre de participants composés notamment de différents fabricants et de membres d'autres agences de réglementations. Il a reçu des observations précieuses sur la façon de procéder à une étude collaborative.

DIAPOSITIVE 30

Pour récapituler les activités de la DPQ, bon nombre de ses tâches sont consacrées aux processus qui précèdent l'homologation, ce qui signifie qu'avant d'homologuer un produit, la DPQ participe à l'examen des BLA en termes de méthodes de tests, de validation des méthodes et aussi de spécifications d'autorisation de mise en circulation du produit. En fonction de ces examens, elle émet des recommandations et collabore avec les chercheurs en CFC pour dresser une liste des tâches à l'appui de la demande d'homologation. Elle participe ensuite à la négociation du contenu du protocole d'autorisation de mise en circulation de lots et élabore un plan d'essai des produits comme décrit. Après l'homologation de la demande, elle procède à l'examen du protocole d'autorisation de mise en circulation de lots, elle met en œuvre et gère le plan d'essai des produits et procède également aux examens des suppléments, en particulier en ce qui concerne les méthodes. Ainsi que mentionné, la DPQ effectue également le contrôle qualité des essais, gère les étalons et les réactifs et s'attache à introduire les nouvelles méthodes de tests pour l'autorisation de mise en circulation de lots.

DIAPOSITIVE 31

Ceci conclut la présentation « Division qualité des produits ».

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