

## **Évaluation de la sécurité des produits biologiques tout au long du cycle de vie au Centre d'évaluation et de recherche en biologie de la FDA**

### **DIAPOSITIVE 1**

Dans cette présentation, la surveillance de l'innocuité des produits biologiques tout au long de leur cycle de vie au Center for Biologics Evaluation and Research de la FDA, connu sous le nom de CBER, sera décrite. Cette surveillance de la sécurité est complète et concerne les produits tels qu'ils sont utilisés pour des indications approuvées ainsi que pour d'autres maladies ou même des risques d'overdoses ou d'abus de médicaments.

### **DIAPOSITIVE 2**

Le CBER assure l'innocuité et l'efficacité des produits qui relèvent de sa compétence, ce qui comprend les produits homologués, c'est-à-dire les vaccins, le sang, les produits sanguins et les produits thérapeutiques de pointe comme les cellules souches et les produits de thérapie génique. Le CBER régleme nte également les tissus et les produits cellulaires, dont beaucoup ne sont pas soumis à l'homologation ou n'ont pas encore été autorisés. Les tissus, en tant que catégorie de produits, sont régis par des lois différentes. Le CBER surveille toujours leur sécurité, mais en portant une attention particulière aux risques d'infection. CBER assure également la sécurité et l'efficacité des dispositifs médicaux impliquant ses produits réglementés.

### **DIAPOSITIVE 3**

Le Bureau de biostatistique et d'épidémiologie joue un rôle clé dans les activités de surveillance de l'innocuité du CBER. Il est composé de deux divisions : la Division de biostatistique et la Division d'épidémiologie. Chaque division a deux branches. Au sein du Cabinet du Directeur, il y a des équipes supplémentaires. Il s'agit notamment de l'équipe d'analyse des risques et d'analyse des avantages, de l'équipe de l'environnement virtuel intégré hautes performances, également connu sous le nom de HIVE, et de l'équipe de gestion des activités.

### **DIAPOSITIVE 4**

La Division de Biostatistique fournit une évaluation statistique des protocoles d'étude pour la validité scientifique, l'examen statistique complet pour les applications de produits médicaux, et le développement et l'évaluation de nouvelles approches de conception d'étude. La Division de l'épidémiologie analyse les renseignements sur les événements indésirables et les études épidémiologiques, évalue les plans de pharmacovigilance des demandeurs et détermine le besoin d'études post-commercialisation et d'atténuation des risques. L'équipe d'analyse et d'évaluation des risques et avantages présente des évaluations et une gestion du risque-bénéfice, de l'exploration de données, de la bioinformatique et de la génomique, ainsi que des données probantes réelles, telles que des études d'efficacité.

### **DIAPOSITIVE 5**

La surveillance de la sécurité au CBER est facilitée par un certain nombre d'équipes et de groupes de sécurité qui sont des groupes de communication interdisciplinaires et inter-services.

Ces groupes facilitent la coordination entre les bureaux de :

- Biostatistique et épidémiologie
- Conformité et Qualité Biologique
- Communication Sensibilisation et Développement,
- Et le Cabinet du Directeur du Centre et des représentants des bureaux d'examen, tels que :
- Le Bureau de recherche et de revue du sang ou,
- Le Bureau de recherche et d'examen du sang ou,
- Le Bureau des thérapies tissulaires et avancées.

Les représentants des équipes se réunissent régulièrement pour comparer leurs notes. Des épidémiologistes du Bureau de Biostatistique et d'Épidémiologie participent à ces efforts de l'équipe de sécurité et à d'autres groupes de travail ad hoc.

### **DIAPOSITIVE 6**

Il y a quelques exemples historiques notables qui plaident en faveur de la surveillance de la sécurité des produits. Ces épisodes remontent à plus d'un siècle.

En 1901, l'antitoxine diphtérique contaminée a tué 13 personnes atteintes du tétanos.

Un demi-siècle plus tard, lors de ce que l'on appelle " l'incident Cutter ", de nombreux patients ont contracté des infections et développé une poliomyélite paralytique à partir d'un virus mal inactivé lors de la production de vaccins. Sept lots différents ont été impliqués.

Pas plus tard qu'en 1996, il y a eu un incident aux États-Unis impliquant de l'albumine sérique humaine dont la fabrication était déjà terminée et qui répondait à tous les critères de contrôle de la qualité. Au moment de l'expédition, les palettes du produit emballé dans des flacons de verre ont été laissées tomber par un opérateur de chariot élévateur. La procédure d'exploitation standard de chacun comportait une disposition sur les accidents de chariots élévateurs. C'était une complication imprévue. Beaucoup de flacons se sont brisés, comme en témoigne la présence d'une grande quantité de verre brisé, mais certains des flacons avaient l'air bien. Le personnel de ce service d'expédition a donc enlevé les débris au jet d'eau pour récupérer les bons flacons. Ils n'ont pas prévu ce qui s'est effectivement produit, à savoir que certains des flacons apparemment intacts présentaient des fissures non apparentes. Le rinçage avec de l'eau non stérile a introduit la bactérie *Enterobacter cloacae*, et donc contaminé au moins un lot.

Cela a attiré l'attention de la FDA, car un patient a développé une septicémie

bactérienne avec des frissons lors de la perfusion. C'est un rapport spontané qui a attiré notre attention sur cette question très importante.

### **DIAPOSITIVE 7**

Une variété de ressources et de mécanismes sont utilisés pour surveiller la sécurité, mais l'un des principaux est la surveillance de la sécurité passive: La FDA reçoit des rapports de cas anecdotiques d'effets secondaires soupçonnés de la part du public, des médecins, des patients ou de leurs parents, des pharmaciens, des infirmières, des voisins, des grands-mères et toute autre personne qui se soucie de soumettre un rapport. La surveillance active des bases de données externes est de plus en plus utilisée en plus de ce système de surveillance passive. Quelques exemples de ces deux approches seront présentés.

### **DIAPOSITIVE 8**

Pour les pharmaco-épidémiologistes, la surveillance passive de la sécurité est notre pain et notre beurre, mais elle a des forces et des limites. Les rapports de cas d'événements indésirables soumis à l'un des différents systèmes FDA peuvent être considérés comme «ouverts»; c'est-à-dire, ils offrent le potentiel d'apprendre sur n'importe quel type de risque, pas seulement des préoccupations ou des problèmes précédemment suspectés. Ils permettent de découvrir des effets secondaires nouveaux ou rares. Ils peuvent être opportuns. Ils ont une grande diversité géographique.

Mais il y a des limites. Ces limites comprennent les cas de données manquantes et inexactes, la sous-déclaration et l'absence de groupes de contrôle ou de comparaison et de dénominateurs. Souvent, le CBER ne sait pas combien de personnes ont été exposées à un lot de produits particulier lors de la première analyse de nouveaux cas. En général, la causalité ne peut pas être déduite de ces déclarations d'effets secondaires présumés, bien qu'il y ait des exceptions. Et, bien sûr, il est très peu probable qu'un événement indésirable à longue latence aboutisse à un rapport spontané. Par exemple, une tumeur maligne tardive, des années après l'exposition à un médicament, ne susciterait probablement pas de soupçons ou de préoccupations de la part du patient ou du médecin et n'entraînerait pas la présentation d'un rapport d'événement indésirable

### **DIAPOSITIVE 9**

Comme indiqué précédemment, le CBER effectue une surveillance de sécurité tout au long du cycle de vie d'un produit. Qu'entendons-nous par "cycle de vie" ? Le cycle de vie global d'un produit commence bien avant qu'un produit ne soit homologué. Le cycle de vie consiste en des phases d'essai successives avant l'homologation, suivies d'une approbation, et enfin de l'étape de surveillance de la sécurité après l'homologation. La FDA, de concert avec le promoteur, surveille l'innocuité à toutes ces phases. Au besoin, des stratégies d'évaluation et d'atténuation des risques, également appelées REMS, sont élaborées pour contrôler certains risques identifiés au cours de la phase de post-commercialisation. La surveillance de la sécurité d'un produit est un processus

complet tout au long de ce cycle de vie.

### **DIAPOSITIVE 10**

Maintenant, quelles sont les limites des données de sécurité avant l'homologation alors que tout ce que l'on sait sur le produit provient des essais cliniques? Les essais cliniques préalables à l'homologation sont principalement dimensionnés et conçus pour démontrer l'efficacité du nouveau produit contre une maladie cible particulière. C'est l'efficacité qui est la principale hypothèse qui détermine les calculs de la taille de l'échantillon. De nombreux facteurs limitent la confiance dans les résultats de ces essais sur l'innocuité. Entre autres, les tailles d'échantillon sont souvent trop petites et les périodes d'observation généralement beaucoup trop courtes pour assurer que tous les effets secondaires importants seront détectés.

D'autres facteurs limitent également la confiance dans les résultats de sécurité de ces essais cliniques avant l'homologation. Les exclusions d'inscription sont souvent plus strictes que les contrôles de prescription après l'homologation. Par conséquent, il n'est pas possible de généraliser les résultats à une plus grande population. Vous pouvez exclure d'un essai clinique, par exemple, un patient qui prend déjà un certain médicament ou qui souffre simultanément d'une autre maladie. Donc, une variété de facteurs signifie qu'une population beaucoup plus grande et plus diversifiée recevra le produit après son homologation. Ces considérations s'appliquent aussi bien aux médicaments qu'aux produits biologiques.

Une autre considération est que le CBER entreprend de nombreuses comparaisons des données d'essais cliniques pour les observations de sécurité au cours de son évaluation d'une demande d'homologation. Ce faisant, le CBER ne se contente pas d'examiner l'hypothèse d'efficacité. Au lieu de cela, le CBER examine si des centaines ou des milliers d'événements indésirables possibles se sont produits plus souvent dans le groupe traité que dans le groupe placebo. Il n'est pas inattendu, dans ces comparaisons, de voir des résultats apparemment significatifs par hasard seulement dans un petit sous-ensemble. Le CBER examine attentivement toutes les données disponibles pour déterminer le profil d'innocuité d'un produit.

### **DIAPOSITIVE 11**

Passons maintenant au paramètre post-homologation. La surveillance de l'innocuité après l'homologation pour les produits biologiques et les médicaments avec des philosophies similaires, mais il y a plus de variables pour les produits biologiques que typiquement pour les produits pharmaceutiques à petite molécule, chimiquement bien définis. Une raison importante est que les produits biologiques sont produits de façon à être plus vulnérables aux variations entre les lots.

Après l'homologation, le CBER tient à jour une base de données de distribution des lots et surveille les rapports d'événements indésirables en vue de déterminer d'éventuels schémas spécifiques aux lots.

### **DIAPOSITIVE 12**

Quels sont les rôles et les objectifs du CBER après l'obtention de l'homologation ?

Le CBER travaille avec les fabricants pour évaluer le besoin de plans de pharmacovigilance, les études de phase 4. Le CBER aide souvent à la conception des études, puis examine plus tard les résultats de ces études. Mais la plupart des ajouts aux données de sécurité après l'homologation proviennent de rapports spontanés.

Le CBER a plusieurs objectifs spécifiques pour la surveillance de la sécurité. Détecter de nouveaux risques, c'est-à-dire quelque chose de tout à fait imprévu, comme une erreur de médicament avec un mélange de deux produits dont personne ne se rendrait compte pourrait dérouter les gens.

Et pour découvrir des informations nouvelles ou supplémentaires sur des risques déjà connus, tels qu'un taux d'incidence plus élevé ou un degré plus élevé de sévérité médicale ou de spécificité que précédemment apprécié. CBER surveille la transmission potentielle d'infections, en particulier pour les produits tissulaires.

Le CBER est également à la recherche de conditions préexistantes pertinentes qui pourraient représenter des facteurs de risque qui pourraient guider la prescription future pour une utilisation plus sûre de ces produits. Et, bien sûr, CBER surveille les schémas d'événements indésirables par lot de production.

### **DIAPOSITIVE 13**

Le CBER s'efforce de surveiller la sécurité de manière exhaustive. Le CBER ne limite pas sa préoccupation à l'utilisation d'un produit dans le but décrit dans sa licence.

C'est-à-dire qu'une fois qu'un produit est homologué pour une indication, les médecins peuvent l'utiliser pour d'autres indications, ce qui est considéré comme une pratique légitime en médecine. Cette utilisation est appelée "utilisation hors-étiquette". Pensez au cancer. L'approbation d'un produit pour traiter le cancer est souvent pour une tumeur maligne spécifique, mais les oncologues ont un très bon dossier d'évaluation systématique de l'utilité de nouveaux produits pour des tumeurs malignes connexes et autres. Les résultats de cette évaluation clinique et de l'utilisation ne sont pas soumis à l'approbation de la FDA. Ainsi, lorsque des résultats d'innocuité émergent d'utilisations hors AMM, la FDA leur accorde le même type d'attention qu'à l'utilisation de produits pour les indications étiquetées dans son approche globale de la surveillance de la sécurité.

Prenons un moment pour clarifier certains termes. Remarquez le mot "hors étiquette". Le terme «étiquette» fait référence à la notice d'utilisation professionnelle, à la notice qui accompagne la plupart des flacons de médicaments, et non à l'étiquette apposée sur le flacon. En pharmaco-épidémiologie, un effet indésirable " étiqueté " fait référence à un effet secondaire défini ou possible qui apparaît sur la notice. Cela pourrait être indiqué dans la section sur les événements indésirables de la notice ou peut-être dans

un avertissement ou dans une autre section sur la sécurité. En revanche, un événement indésirable «non étiqueté» est un risque potentiellement nouveau, un effet secondaire possible qui n'est pas inclus dans la notice.

#### **DIAPOSITIVE 14**

Regardons maintenant la surveillance de sécurité spécifique aux produits vaccinaux.

#### **DIAPOSITIVE 15**

Il existe des différences et des similitudes entre les produits biologiques et les médicaments et, aux fins de la surveillance de la sécurité, les différences et les similitudes sont importantes. Les vaccins destinés à prévenir les maladies courantes sont des produits biologiques qui sont donnés à des personnes en bonne santé afin de prévenir la menace future d'une maladie cible. Souvent, les vaccins sont administrés à une très grande partie de la population. Par conséquent, contrairement à de nombreux médicaments thérapeutiques, ils doivent être très sûrs afin que les avantages l'emportent sur les risques. Les médicaments sont généralement thérapeutiques, souvent donnés à des personnes qui sont déjà malades. Pensez à la chimiothérapie pour un traitement contre le cancer, par exemple. Des risques importants d'effets secondaires graves liés aux médicaments sont souvent cliniquement acceptables dans le contexte des avantages thérapeutiques anticipés.

Mais cette distinction entre les produits biologiques et les médicaments n'est pas difficile et rapide. Alors que la plupart des vaccins sont encore préventifs et nécessitent une sécurité exceptionnelle, comme contre-exemple, il y a le vaccin BCG, initialement homologué pour prévenir la tuberculose, mais qui peut maintenant aussi être utilisé à des fins thérapeutiques pour le cancer de la vessie. Une morbidité importante due aux effets secondaires du BCG lorsqu'il est utilisé de cette façon comme agent thérapeutique est considérée comme acceptable dans le contexte de la maladie cible, le cancer de la vessie, contre lequel le BCG peut stimuler une réponse immunologique.

#### **DIAPOSITIVE 16**

Le CBER a une approche intégrée de la surveillance de l'innocuité des vaccins après l'homologation. Cela comprend l'utilisation d'une variété d'outils, y compris les plans de pharmacovigilance, le système de déclaration des effets indésirables des vaccins, qui est un système de surveillance passive connu sous le nom de VAERS, le Vaccine Safety Datalink, un effort de collaboration avec les CDC, des études de sécurité réalisées en partenariat avec les Centers for Medicare and Medicaid Services, également appelés CMS, et d'autres outils de recherche.

#### **DIAPOSITIVE 17**

Premièrement, le «plan de pharmacovigilance», sous sa forme actuelle, est un produit du processus de l'ICH.

L'ICH est le Conseil International pour l'Harmonisation, une initiative de longue date visant à harmoniser les orientations réglementaires entre le Japon, l'Europe et les États-

Unis, ainsi que d'autres parties. Une fois harmonisée, une ligne directrice de l'ICH devient une ligne directrice de la FDA. La FDA a mis en œuvre la ligne directrice sur la planification de la pharmacovigilance de l'ICH E2E en avril 2005.

Le plan de pharmacovigilance dont il est question dans la présente ligne directrice peut être soumis avec une demande d'homologation de produits biologiques ou BLA. Si le promoteur ne le fait pas, le Centre peut choisir de communiquer qu'un plan de pharmacovigilance serait utile, avec une description de l'endroit où le promoteur peut se renseigner sur le format de ces plans.

Le plan de pharmacovigilance est maintenant couramment à la base des études de phase 4. Il tente d'inclure les risques importants identifiés, les risques potentiels et les informations clés manquantes. Les fabricants sont censés envisager des mesures visant à répondre à ces préoccupations. Ce format donne à l'OBE une base pour engager une discussion constructive avec les examinateurs des bureaux d'examen des produits, ainsi qu'avec les promoteurs des demandes de nouveaux produits.

### **DIAPOSITIVE 18**

Le CBER surveille également l'innocuité des vaccins par le biais du système de déclaration des effets indésirables des vaccins. (VAERS) Le VAERS a été créé en vertu de la loi de 1986 sur les blessures liées aux vaccins chez les enfants (National Childhood Vaccine Injury Act), ou NCVIA.

Avant l'adoption de la NCVIA, certains fabricants de vaccins abandonnaient la production de vaccins en raison de poursuites judiciaires associées à des effets indésirables associés au vaccin. Il devenait de plus en plus financièrement impossible pour eux de continuer à produire des vaccins. La NCVIA a établi une forme de système d'assurance sans égard à la responsabilité afin de réduire la vulnérabilité des fabricants.

VAERS centralise la surveillance de l'innocuité en acceptant les rapports d'événements indésirables ou d'effets secondaires présumés de n'importe quelle partie pour tout événement indésirable après un vaccin. Le VAERS le fait même si seul un sous-ensemble de vaccins nécessite des rapports d'effets indésirables, et même dans certaines circonstances.

L'administration des ressources et services de santé, ou HRSA, est l'une des agences de santé publique de la FDA aux États-Unis. La HRSA administre la plus grande partie du programme NCVIA, en particulier sa Division de l'indemnisation des victimes d'accidents liés aux vaccins. Si une personne a un effet secondaire à un vaccin, le concept est que la personne mérite une compensation, parce qu'elle a accepté la vaccination non seulement pour elle-même, mais aussi pour l'ensemble de la société. Il existe un ensemble de vaccins et d'effets indésirables possibles reconnus liés à ces vaccins qui sont contenus dans ce que l'on appelle le Tableau des événements à signaler. Ce tableau est publié et mis à jour périodiquement. Si un médecin voit un

patient présentant l'un de ces effets indésirables spécifiés, il doit, en principe, signaler cet effet indésirable au VAERS. Dans la pratique, il n'y a pas de mécanisme d'application. Par conséquent, nous interprétons généralement les déclarations au VAERS comme des événements indésirables fondamentalement spontanés, bien qu'en principe il y ait un sous-ensemble d'entre eux qui sont stimulés par cette contrainte légale. Pensez à la poliomyélite paralytique associée aux vaccins. Le vaccin antipoliomyélitique oral est un produit viral vivant qui provoque très rarement la polio chez le receveur ou des contacts immunosupprimés de ce receveur. C'est un bon exemple où la causalité est bien établie. Il est possible de clarifier qu'un patient atteint de poliomyélite a réellement la souche vaccinale du virus responsable de la maladie et qu'il est donc susceptible de faire une demande d'indemnisation pour blessure.

La FDA et la CDC co-administrent le programme VAERS.

### **DIAPOSITIVE 19**

Et des recherches sont menées. L'une des principales ressources pour ce type de recherche est la liaison de données sur l'innocuité des vaccins ou VSD. Le VSD est construit sur la base d'un accord contractuel entre CDC et plusieurs organisations de maintenance de la santé pour fournir un accès à leurs services d'inscription et de diagnostic de sortie de pharmacie et d'hôpital et d'autres systèmes de données.

L'objectif principal est de permettre la réalisation d'études d'hypothèses de sécurité des vaccins, y compris, ces dernières années, des adaptations méthodologiques pour les analyses proactives du "cycle rapide". Dans les analyses à cycle rapide, on peut examiner de manière proactive un petit nombre de risques potentiels prédéfinis, comme le syndrome de Guillain Barré avec les vaccins anti-grippaux. Le CBER effectue des études similaires d'essais d'hypothèses de sécurité des vaccins grâce à sa propre recherche dans le cadre du programme Sentinel de surveillance de l'innocuité de l'immunisation rapide après l'homologation, également connu sous le nom de PRISM. Sentinel sera décrit plus en détail plus loin dans la présentation.

### **DIAPOSITIVE 20**

Un peu plus de détails sur nos communications sur l'innocuité des vaccins. La FDA utilise une gamme de modalités et de paramètres pour de telles communications. Ils comprennent des formats imprimés, notamment des révisions d'étiquettes, des changements dans la notice professionnelle, des lettres aux fournisseurs de soins de santé, des articles dans le Morbidity and Mortality Weekly Report ou MMWR publiés par la CDC et d'autres publications médicales. La FDA peut également utiliser Internet, comme lorsqu'elle publie une notification de santé publique sur son site Web. Et la FDA s'adresse au public par le biais de présentations lors de diverses conférences, de réunions de comités consultatifs, de réunions ou de conférences téléphoniques avec les fabricants de vaccins.

### **DIAPOSITIVE 21**

Concentrons-nous maintenant sur la classe du sang et des produits sanguins. Vous comprendrez dans un instant que nous disposons d'une matrice de systèmes pour



s'assurer que le prélèvement de sang est sûr pour le donneur et que les produits transfusés ou dérivés qui en résultent sont sûrs pour les receveurs. À certains égards, la situation est beaucoup plus complexe que la fabrication et la surveillance des vaccins.

### **DIAPOSITIVE 22**

Comment pouvons-nous assurer la sécurité du sang et des produits sanguins? La réglementation du sang et des produits sanguins est abordée en détail dans un exposé distinct, de sorte que l'accent sera mis ici sur la surveillance en général et les systèmes de déclaration connexes. Comme nous venons de le mentionner, l'assurance de la sécurité du sang, des produits sanguins, des donneurs et des receveurs implique de multiples domaines et systèmes interconnectés et se chevauchant. Il existe un système de déclaration des décès dont il sera question dans un instant, un autre système de déclaration des "écarts de produits biologiques" (anciennement appelé "erreurs et accidents"), un système de déclaration des événements indésirables chez les destinataires des produits et un système de déclaration des erreurs médicales.

Il existe un autre système pour les dysfonctionnements de l'appareil. Le CBER régule les dispositifs liés au sang, y compris les trousse de dépistage des donneurs et des produits pour les maladies infectieuses, l'équipement et les logiciels pour la plasmaphérèse et le prélèvement de sang total, ainsi que les sacs et tubes anticoagulants pour le stockage des composants sanguins. Donc, vous pouvez voir que ce n'est pas une situation simple.

### **DIAPOSITIVE 23**

La déclaration de la sécurité du sang comporte des éléments obligatoires et volontaires. La déclaration obligatoire est faite par les fabricants de sang. Les fabricants doivent signaler immédiatement au CBER lorsqu'une complication du don de sang ou d'une transfusion est confirmée comme étant mortelle. Et ensuite ils doivent déposer un rapport de suivi dans les sept jours. Les rapports requis pour les défaillances de produits incluent les rapports d'écart biologique du produit au CBER et les rapports de problèmes d'appareil qui parviennent à un système similaire au CDRH, le Centre pour les dispositifs et la santé radiologique de la FDA.

### **DIAPOSITIVE 24**

Le CBER réglemente également les produits thérapeutiques dérivés du sang tels que les facteurs anti-hémophiles (dérivés du plasma ou recombinants), les facteurs de coagulation, les agents de scellement de la fibrine et les immunoglobulines. Les déclarations volontaires d'événements indésirables sont transmises au FAERS, le système de notification des événements indésirables de la FDA, qui est la contrepartie du système de notification des effets indésirables des vaccins. Ces deux systèmes acceptent les rapports de n'importe quelle source. Les études d'innocuité des produits dérivés du sang peuvent également être effectuées au sein de Sentinel ou en collaboration avec les Centers for Medicare and Medicaid Services.

**DIAPOSITIVE 25**

Passons maintenant aux tissus humains, aux produits cellulaires et aux produits de thérapie génique.

**DIAPOSITIVE 26**

Encore une fois, d'autres présentations de ce programme traitent en détail du cadre de réglementation des produits à base de tissus et de cellules humains, mais la présente discussion sur la surveillance de l'innocuité fera remarquer que leur cadre de réglementation diffère. Il s'agit d'une approche par niveaux de risque qui commence par le fondement de l'autorité de la FDA en matière de prévention de la transmission des maladies infectieuses. Les produits d'allogreffes de tissus ne sont pas autorisés. L'objectif principal des infections attribuables à l'allogreffe est le risque d'un donneur cadavérique contaminé ou d'un donneur vivant de cellules. La contamination peut également se produire au cours des étapes de traitement effectuées par les transformateurs de tissus. Dans le cadre de la surveillance et du suivi des rapports de cas individuels, la FDA collabore étroitement avec les CDC, car ils sont responsables de la surveillance d'un éventail de maladies infectieuses.

**DIAPOSITIVE 27**

Les processus de surveillance de l'innocuité des produits de thérapie génique sont similaires à ceux des vaccins et des produits thérapeutiques dérivés du sang. Les plans de pharmacovigilance pour chaque produit sont examinés, la sécurité est surveillée conformément au Code of Federal Regulations, la FAERS assure une surveillance passive et des études de surveillance active peuvent être effectuées au sein de Sentinel et des Centers for Medicare and Medicaid Services. De plus, il existe des directives de la FDA pour l'observation à plus long terme des études sur les effets indésirables retardés.

**DIAPOSITIVE 28**

Passons maintenant à la description de l'Initiative Sentinel de la FDA et de la Division de l'Épidémiologie du CBER.

**DIAPOSITIVE 29**

La FDA Amendments Act of 2007, section 905, exigeait que la FDA mette en place un système actif d'identification et d'analyse des risques après la mise sur le marché.

L'objectif de ce système est d'améliorer la capacité de la FDA d'identifier et d'enquêter sur les questions de sécurité dans un délai raisonnable et de pouvoir estimer une mesure de l'association entre l'exposition aux produits médicaux et les résultats indésirables.

La principale source de données comprend les réclamations et les données administratives, une faible proportion provenant des dossiers de santé électroniques étant toutes fournies par des compagnies d'assurance privées.

**DIAPOSITIVE 30**

Le CBER a son propre programme Sentinel. Le programme CBER Sentinel comprend 3 composantes : Premièrement, le volet Surveillance rapide de l'innocuité des vaccins après l'obtention de l'homologation, ou PRISM, est axé sur la surveillance des vaccins. Deuxièmement, le Réseau de surveillance active continue de la sûreté du sang, ou BloodSCAN, se concentre sur la surveillance du sang et des produits sanguins. Troisièmement, la surveillance des tissus et des thérapies avancées permet de surveiller les tissus et les thérapies avancées.

**DIAPOSITIVE 31**

La Division de l'épidémiologie du CBER s'associe à d'autres organismes et tire parti des nouvelles technologies afin d'améliorer la sécurité des produits. Les exemples incluent le développement de systèmes d'exploration de texte avancés, ainsi que le partenariat avec les Centres for Medicare and Medicaid Services pour développer des capacités pour détecter rapidement les problèmes de sécurité potentiels.

**DIAPOSITIVE 32**

Les examinateurs de la Division de l'Épidémiologie ont accès à des capacités avancées d'exploration de textes grâce à l'élaboration par l'Office de biostatistique et d'épidémiologie du «Text-Mining Event of Health Electronic Records», ou ETHER.

Des projets pilotes sont en cours au sein de la Division afin d'exploiter les technologies susceptibles de reconnaître et d'évaluer plus efficacement les préoccupations potentielles en matière de sécurité, y compris un projet en cours utilisant IBM-Watson.

**DIAPOSITIVE 33**

La Division de l'Épidémiologie, en collaboration avec les Centers for Medicare & Medicaid Services, est en mesure d'utiliser les données de facturation d'environ 58 millions de personnes aux États-Unis. Parmi les projets de collaboration récents, mentionnons la surveillance du syndrome de Guillain-Barré après l'administration du vaccin contre la grippe saisonnière et la durée de l'efficacité du vaccin contre l'herpès-zona chez les personnes âgées.

**DIAPOSITIVE 34**

En résumé, la diversité des produits biologiques réglementés par le CBER nécessite de multiples stratégies de surveillance et d'assurance de la sécurité. La surveillance de sécurité à durée indéterminée est essentielle pour la découverte la plus précoce possible de dangers imprévus pour la santé publique. Les nouvelles autorités et technologies offrent d'importantes promesses pour des capacités plus robustes permettant de reconnaître les signaux plus tôt et de les évaluer systématiquement de manière plus efficace et plus rapide.

**DIAPOSITIVE 35**

Ceci conclut la présentation, «Évaluation de la sécurité des produits biologiques tout au long du cycle de vie au Centre d'évaluation et de recherche en biologie de la FDA». Nous aimerions remercier ceux qui ont contribué à son développement. Merci.