

Produits de thérapie cellulaire

DIAPOSITIVE 1

Cette présentation a trait à la réglementation sur les thérapies cellulaires.

DIAPOSITIVE 2

La fabrication des thérapies cellulaires est examinée par la Division of Cell and Gene Therapies de l'Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies (division des thérapies cellulaires et des thérapies géniques du bureau des thérapies cellulaires, tissulaires et géniques). Cette diapositive illustre l'organigramme de la Division of Cell and Gene Therapies. Celle-ci se compose de deux branches d'examen des produits : thérapie génique et thérapie cellulaire.

Elle a également trois branches qui procèdent aux recherches en laboratoire, ainsi qu'à l'examen des produits. Il s'agit de la branche transfert génique et immunogénicité, de la branche vaccins antitumeurs et biotechnologie, ainsi que de la branche thérapie cellulaire et tissulaire.

DIAPOSITIVE 3

Les thérapies des cellules somatiques sont réglementées comme produits biologiques par la loi Public Health Service Act (loi sur le Service de santé publique), section 351, à la différence des tissus humains, qui sont réglementés par la section 361, où le principal souci de sécurité concerne la transmission des maladies infectieuses.

Les cellules humaines sont réglementées comme produits biologiques si l'un des critères suivants est satisfait : si elles sont manipulées plus que d'une façon minimale, si elles sont combinées avec un agent autre qu'un agent de conservation ou de stockage, si elles sont utilisées d'une manière non homologue à leur fonction normale ou si elles ont un effet systémique et dépendent de l'activité métabolique des cellules vivantes pour leur fonction principale.

Ces critères sont parfois désignés par les termes « kick-up factors », à savoir que le développement clinique réglementé par la FDA dans le cadre des drogues nouvelles de recherche (Investigational New Drug, ou IND) et l'approbation préalable à la mise sur le marché sont obligatoires pour les cellules humaines répondant à l'un quelconque de ces critères.

DIAPOSITIVE 4

Les « kick-up factors » de la diapositive précédente coïncident avec la définition donnée par la FDA de la thérapie des cellules somatiques, publiée pour la première fois par l'agence en 1993. Elle y définit la thérapie des cellules somatiques comme s'appliquant à des cellules autologues, allogéniques ou xénogéniques qui ont été propagées, étendues, sélectionnées, pharmacologiquement traitées ou altérées selon des caractéristiques biologiques ex vivo, afin d'être administrés à des êtres humains et d'être appliquées à la prévention, au traitement, à la guérison, au diagnostic ou à l'atténuation des maladies ou des blessures.

DIAPOSITIVE 5

Citons quelques exemples de produits de thérapie cellulaire : ils comprennent notamment les cellules souches et les produits dérivés des cellules souches, tels que les cellules hématopoïétiques, les cellules mésenchymateuses, les cellules embryonnaires et le sang de cordon ombilical, les vaccins contre le cancer et les immunothérapies, tels que les vaccins de cellules dendritiques, les lymphocytes T ou B activés, les monocytes et les cellules cancéreuses modifiées ou non modifiées, les cellules d'îlots pancréatiques allogéniques, les chondrocytes pour la réparation des cartilages, les kératinocytes, les fibroblastes et les hépatocytes.

DIAPOSITIVE 6

Les produits de xénotransplantation sont également réglementés dans la branche thérapies cellulaires. Cette diapositive illustre la définition de la xénotransplantation par la FDA. Veuillez noter que la définition ne porte pas seulement sur les cellules. Elle inclut également la xénotransplantation d'organes entiers, ainsi que les produits qui ont eu un contact ex vivo avec des cellules, tissus ou organes animaux vivants non humains.

Par conséquent, si vous avez des cellules souches embryonnaires cultivées sur une couche de cellules murines nourricières, le produit sera considéré comme étant une xénotransplantation par définition.

Tout récemment, l'intérêt de l'utilisation des produits de xénotransplantation s'est porté sur l'utilisation des cellules d'îlots pancréatiques porcins pour le traitement du diabète, ainsi que sur l'utilisation des hépatocytes porcins pour le traitement des insuffisances hépatiques aiguës. Des recherches intensives ont eu lieu récemment sur les animaux ; plusieurs essais cliniques qui ont eu lieu à l'étranger ont été publiés.

Un accroissement des activités est donc anticipé dans ce domaine dans un proche avenir.

DIAPOSITIVE 7

Voici des directives et des documents d'orientation publiés par le gouvernement américain afin de gérer les risques pour la santé publique associés à la xénotransplantation.

DIAPOSITIVE 8

Les diapositives précédentes ont porté sur la description des thérapies cellulaires. Voyons maintenant comment les thérapies cellulaires sont réglementées.

Quelles sont les règles qui s'appliquent à la réglementation des thérapies cellulaires ? Les réglementations illustrées sur cette diapositive sont tirées du titre 21 du Code des réglementations fédérales (CFR) ; elles s'appliquent toutes aux produits de thérapies cellulaires. Les réglementations sur les tissus figurent à la partie 1271, les exigences s'appliquant aux produits biologiques sont décrites aux parties 600 et 610, les exigences s'appliquant aux drogues nouvelles de recherche figurent à la partie 312, les exigences s'appliquant à la fabrication des médicaments figurent aux parties 211 et 212. Par

conséquent, la FDA a recours aux réglementations existantes sur les médicaments et les produits biologiques pour réglementer les thérapies cellulaires. Ceci présente des avantages et des défis, car les produits eux-mêmes ont des caractéristiques uniques qui diffèrent des médicaments.

DIAPOSITIVE 9

Les produits cellulaires donnent lieu à certaines inquiétudes.

Il y a d'abord la taille du lot de fabrication. Un lot peut être une dose unique ou plusieurs doses permettant de traiter un seul patient. Le défi qu'il présente est celui-ci : vous avez une quantité limitée de matériel pour tester le lot afin d'autoriser sa mise en circulation. Les lots spécifiques au patient signifient également que vous devez veiller à ce que le patient correct reçoive le lot correct de cellules.

Le deuxième défi porte sur la date de fabrication, celle des tests et celle de l'administration. De nombreux produits cellulaires ne peuvent pas être cryoconservés ; ils doivent donc être administrés dès que possible après leur récolte. Dans ce cas, les tests, l'expédition et les procédures administratives doivent être rapides pour assurer la qualité et l'intégrité du produit de thérapie cellulaire.

DIAPOSITIVE 10

D'autres défis ont trait notamment à la reproductibilité et à l'uniformité des lots de produit. Étant donné que le matériel de départ servant à la fabrication provient d'un différent patient ou donneur, il présente une variabilité inhérente. Chaque patient ou donneur a un profil légèrement différent venant de sa biopsie, de son aponévrose ou autre matériel génétique de départ. Il peut également y avoir une variabilité substantielle des essais biologiques qui servent à caractériser ces cellules.

Un autre défi a trait à la stérilité ; les produits de thérapie cellulaire ne peuvent pas être stérilisés après conditionnement.

Un conditionnement aseptique est nécessaire au maintien de la stérilité.

L'utilisation de systèmes de fabrication fermés est encouragée chaque fois que possible.

DIAPOSITIVE 11

En termes de contrôle qualité, le processus de fabrication comporte un certain nombre de stades où vous pouvez exercer un contrôle pour assurer la qualité du produit. Ces étapes concernent notamment les cellules ou tissus à l'arrivée, ainsi que les matériels secondaires. Un programme de qualification doit être en place pour garantir que les réactifs utilisés dans la fabrication sont de classe et de qualité appropriés afin que les produits soient uniformes. Des tests seront menés en cours de processus pour surveiller le contrôle du processus de fabrication.

Les tests du produit final et les tests de stabilité appropriés sont cruciaux pour assurer l'uniformité et la conservation des cellules.

DIAPOSITIVE 12

La FDA exige que les cellules des donneurs de produits allogéniques répondent aux mêmes conditions requises de qualification des donneurs que pour les donneurs de tissus humains.

DIAPOSITIVE 13

Bien que les banques de cellules destinées aux produits de thérapie cellulaire soient différentes des banques de cellules servant à la fabrication des produits biologiques, les mêmes tests sont exigés. La banque de cellules peut détenir des cellules dont la culture a eu lieu plusieurs repiquages avant la formule finale. Et, pour les cas où il y a peu de banques de cellules parce que vous utilisez une cellule primaire qui servira à traiter plusieurs patients, une certaine flexibilité est autorisée afin de trouver un équilibre entre les tests complets des cellules primaires d'une banque qui sont exigés dans toute thérapie et les tests minimum de qualification des donneurs.

DIAPOSITIVE 14

Les méthodes s'appliquant aux tests des produits en cours de fabrication ne sont pas spécifiées dans la réglementation, mais les méthodes décrites à 21 CFR 610 sont recommandées. Les tests du produit final sont obligatoires ; les résultats spécifiés sont dictés par la réglementation. En raison toutefois de la nature des produits de thérapie cellulaire, la FDA autorise le sponsor à proposer des tests qui sont adaptés à son produit.

Le sponsor sera tenu d'établir l'équivalence de ces méthodes de test par rapport aux méthodes décrites à 21 CFR 610 pour l'homologation.

DIAPOSITIVE 15

Cette diapositive présente la liste des tests obligatoires pour les produits biologiques. Il s'agit notamment des tests d'efficacité, des contrôles de stérilité, de pureté et des épreuves d'identité. Les produits de thérapie cellulaire sont exemptés des tests de sécurité générale. Une recherche de mycoplasme peut être exigée si les cellules sont cultivées pendant une période prolongée. Les cellules qui ne sont pas cultivées ou qui sont cultivées pendant une brève période peuvent être exemptées de la recherche de mycoplasme.

DIAPOSITIVE 16

Le contrôle de stérilité nécessite une période de culture de 14 jours. Toutefois, la plupart des produits de thérapie cellulaire, sauf s'ils sont congelés, ne peuvent être conservés pendant 14 jours pour obtenir les résultats du contrôle de stérilité. Il peut y avoir une certaine flexibilité pour autoriser l'autorisation de mise en circulation d'un produit de thérapie cellulaire en fonction des résultats du contrôle de stérilité en cours. Par exemple, vous pouvez prélever des échantillons des cellules en culture 3 jours avant la récolte finale et l'administration au patient. Avant de mettre le produit en circulation, examinez les résultats de stérilité des tests avant la récolte pour vous assurer qu'ils sont négatifs avant d'administrer les cellules au patient.

Une autre option est celle du test rapide, par exemple par coloration de Gram. Ce test n'est pas très sensible, mais il est rapide et peut détecter une contamination grave. La coloration de Gram est en général utilisée dans le cas où les résultats du contrôle de stérilité de 14 jours ne peuvent pas être disponibles avant l'administration des cellules au patient.

Dans ce cas, le sponsor est tenu d'avoir un plan d'action si les résultats du contrôle de stérilité s'avèrent positifs après l'administration des cellules au patient. Le plan d'action doit faire intervenir l'envoi d'un avis de résultat positif au médecin, un plan d'évaluation et de traitement du patient, ainsi qu'un plan d'enquête pour évaluer le processus de fabrication et prévenir de futurs résultats positifs du contrôle de stérilité.

La FDA encourage les sponsors à utiliser le contrôle de stérilité rapide, comme décrit dans le document d'orientation cité ici.

DIAPOSITIVE 17

La pureté fait référence aux impuretés du produit final qui sont issues du processus de fabrication. Un test des endotoxines est obligation pour tous les produits biologiques.

Parmi les autres impuretés, citons notamment les solvants résiduels, les antibiotiques ou les produits animaux susceptibles d'avoir été utilisés comme additifs de milieux de culture tissulaire, qui ne sont pas destinés à faire partie du produit final et qui pourraient entraîner une réaction d'hypersensibilité ou autre événement indésirable. Pour ces types d'impuretés, la FDA cherche à savoir si l'élimination du produit a été validée ou si des tests du produit final ont été effectués pour garantir que les niveaux des substances résiduelles sont acceptables.

Dans certains cas, le sponsor doit élaborer et valider les méthodes de détection qu'il utilise pour détecter les substances résiduelles.

En ce qui concerne les impuretés, la composition cellulaire du produit final, y compris les types de cellules contaminantes, présente également un intérêt. S'il s'agit d'un produit de thérapie par lymphocytes T, par exemple, la FDA demande au sponsor de tester les sous-populations de lymphocytes dans le produit final. Les types de cellules non désirées peuvent avoir des conséquences sur la sécurité du produit ou sur les résultats cliniques.

DIAPOSITIVE 18

Les épreuves d'identité sont obligatoires ; les réglementations stipulent qu'elles sont réalisées pour distinguer un produit d'un autre qui est fabriqué dans la même usine. Il s'agit là d'un défi pour les produits de thérapie cellulaire, car les épreuves d'identité ne sont pas nécessairement aptes à distinguer les uns des autres des lots spécifiques aux patients. Pour ces produits, des systèmes de suivi, d'étiquetage et de ségrégation doivent être en place afin d'éviter les confusions entre les produits spécifiques aux patients.

DIAPOSITIVE 19

Le terme efficacité désigne l'aptitude ou la capacité spécifique d'un produit à influencer sur un résultat donné. Le test d'efficacité consiste en un test in vitro ou in vivo, ou les deux ; tous deux ont été spécialement conçus pour chaque produit afin d'indiquer leur efficacité. Mesurer l'efficacité dans les thérapies cellulaires est très complexe ; par conséquent, la FDA a été très flexible en ce qui concerne l'approche de ce qui constitue l'efficacité. L'activité et la fonction biologiques établies dans les cellules in vitro ne reflètent pas nécessairement leur activité in vivo.

DIAPOSITIVE 20

L'efficacité peut être mesurée par un test direct de l'activité biologique. Par exemple, vous pouvez utiliser une réaction lymphocytaire mixte pour établir si les lymphocytes T sont actifs contre une cellule cible, ou mesurer la sécrétion de cytokines pour évaluer l'activité biologique. La FDA a également autorisé l'utilisation de mesures indirectes permettant d'établir une corrélation entre le phénotype des cellules et une fonction.

Par exemple, les cellules dendritiques peuvent augmenter l'expression d'une molécule costimulante, telle la CD86, durant l'activation, et le haut niveau d'expression de CD86 peut être une mesure indirecte de l'activation et de l'efficacité des cellules dendritiques.

La FDA a également autorisé ce qui s'appelle une approche matricielle des tests d'efficacité, au cours de laquelle un certain nombre de différentes caractéristiques sont examinées ; cumulativement, ces différentes caractéristiques permettent de définir l'efficacité des cellules. À titre d'exemple, la FDA demande en général des tests de viabilité pour l'autorisation de mise en circulation des lots ; la viabilité peut vous donner une idée de l'efficacité. Toutefois, la FDA n'accepte pas en règle générale la viabilité comme seule mesure de l'efficacité.

DIAPOSITIVE 21

Idéalement, vous obtiendrez les résultats des tests d'efficacité pour l'autorisation de mise en circulation du produit avant qu'il soit administré au patient. Un test d'efficacité doit être entièrement validé ; il doit démontrer l'activité du produit et avoir une indication quantitative. Il doit indiquer la stabilité et fournir une mesure d'uniformité du produit.

Le bas de la diapositive fait référence à la transcription de la réunion du Comité consultatif en 2006 sur les tests de stabilité.

DIAPOSITIVE 22

Il arrive souvent qu'un sponsor informe la FDA qu'il ne peut pas tester son produit final parce que les cellules meurent avant que les résultats ne soient disponibles. La FDA essaie d'être flexible et prend en compte toutes les options de test du produit final.

En général toutefois, les tests relatifs à l'autorisation de mise en circulation sont obligatoires pour le produit final ; par conséquent, cela signifie parfois que les résultats ne sont pas disponibles avant l'autorisation de mise en circulation, comme décrit pour le contrôle de stérilité.

La FDA exige parfois que le produit cellulaire soit conservé pour achever les tests, ce qui peut avoir des conséquences sur les cellules.

Par exemple, le produit cellulaire ne doit pas être administré tant que les résultats de la coloration de Gram ne sont pas disponibles. La FDA exige en général aussi que le produit soit conservé pour les résultats du test des endotoxines. Ce test peut prendre jusqu'à deux heures. Il y a toutefois une flexibilité sur la manière dont le test est effectué et sur le moment où il est effectué. Le test effectué lors d'étapes critiques de la fabrication fournit des informations précieuses et permet d'établir comment réaliser les tests en vue de l'autorisation de mise en circulation du lot.

DIAPOSITIVE 23

Le dernier point de cette présentation concerne la caractérisation supplémentaire du produit. L'on peut effectuer une quantité infinie de caractérisation d'un produit cellulaire. La FDA souhaite avoir une compréhension aussi complète que possible du produit de thérapie cellulaire.

Elle encourage par conséquent les sponsors à aller au-delà des simples tests en vue de l'autorisation de mise en circulation des lots et à inclure des tests supplémentaires, tels qu'un panel complet de marqueurs pour l'analyse phénotypique. Elle les encourage également à examiner l'expression des gènes et des protéines à l'aide de tests puissants, tels que des batteries de tests, qui permettent d'obtenir une vaste quantité de données. Elle les encourage par ailleurs à examiner d'autres paramètres de pureté et d'activité.

Pour que les sponsors comprennent véritablement leurs produits, elle leur suggère d'avoir recours à ces tests supplémentaires lorsqu'ils effectuent les tests de stabilité et de comparabilité, afin qu'ils comprennent véritablement que leur produit est stable et qu'il est le même avant et après les modifications de processus.

Souvent les tests minimum en vue de l'autorisation de mise en circulation de lots ne suffisent pas véritablement pour révéler tout ce qu'il faut savoir sur le produit.

DIAPOSITIVE 24

Cette diapositive illustre deux documents d'orientation relatifs à l'examen des produits de thérapie cellulaire.

DIAPOSITIVE 25

Ceci conclut la présentation « Produits de thérapie cellulaire ».

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