

## Évaluation des produits combinés

### DIAPOSITIVE 1

Les produits combinés sont définis dans les réglementations de la FDA, au Titre 21 du Code des réglementations fédérales, Partie 3.2, comme étant des produits obtenus en combinant deux ou trois des principaux produits médicaux réglementés par la FDA, à savoir les produits biologiques, les médicaments ou les dispositifs médicaux. Les produits combinés peuvent être créés de différentes façons : ils peuvent être combinés physiquement, chimiquement ou autre ; ils peuvent être conditionnés ensemble ou séparément, mais avec un marquage précisant qu'ils doivent être utilisés ensemble. Cette présentation a trait à plusieurs scénarios de produits-dispositifs de thérapie cellulaire combinés, afin d'illustrer l'examen des produits combinés tel qu'il a lieu le plus souvent dans le contexte des produits examinés par l'Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies (bureau des thérapies cellulaires, tissulaires et géniques).

### DIAPOSITIVE 2

Cette diapositive représente sous forme de graphique les systèmes de réglementations qui s'appliquent aux produits-dispositifs de thérapie cellulaire combinés. Les principes sur lesquels repose l'application des systèmes de réglementations sur les produits combinés sont que chaque partie d'un produit combiné, désignée par les termes partie constitutive, est régie de façon la plus appropriée par les réglementations qui s'appliqueraient si le produit et ses parties étaient utilisés indépendamment. L'on reconnaît toutefois que les réglementations sur les produits combinés peuvent se chevaucher. Dans ce cas, il est possible de choisir les réglementations les plus adéquates, scientifiquement parlant, s'appliquant au produit combiné.

En ce qui concerne les combinaisons de produits biologiques-dispositifs dont il est question dans cette présentation, la composante biologique est un produit de thérapie cellulaire. Les produits de thérapie biologique constituent un sous-groupe de la catégorie plus large des produits biologiques dérivés de tissus humains, à savoir les produits à base de cellules et tissus d'origine humaine ou dérivés des tissus humains, dont l'abréviation est HCT/P. Un ensemble de réglementations désignées par les termes « réglementations sur les tissus », figurant à 21 CFR section 1271, s'appliquent aux produits HCT/P quand ils sont utilisés comme produits indépendants et comme parties constitutives d'un produit combiné. Les réglementations sur les tissus sont axées sur la prévention de la transmission des maladies infectieuses par les HCT/P ; elles sont conçues pour être associées aux réglementations d'ordre plus général sur les produits biologiques, notamment celles qui assurent la sécurité, la pureté et l'efficacité des produits biologiques homologués.

Les réglementations sur les dispositifs s'appliquent de même à la partie dispositif d'un produit combiné.

Les réglementations sur les produits biologiques et sur les dispositifs s'appliquent lorsqu'il est scientifiquement pertinent de réglementer un produit combiné.

### DIAPOSITIVE 3

Le premier des deux scénarios de produits combinés décrits concerne la combinaison d'un produit biologique, à savoir une thérapie cellulaire faisant l'objet d'un examen et qui sera marquée pour être utilisée avec un cathéter d'administration spécifique. Cette description fournit uniquement une vue d'ensemble de la situation ; l'agence a toutefois publié des lignes directrices définitives sur le sujet intitulé « Cellular Therapy for Cardiac Disease » (Thérapie cellulaire pour les maladies cardiaques) ; le site Web de l'agence, [www.fda.gov](http://www.fda.gov), contient des liens permettant d'accéder aux pages sur les thérapies cellulaires et géniques. Cette diapositive fait référence à la page web où figurent les lignes directrices.

### DIAPOSITIVE 4

Cette diapositive illustre un exemple d'un tel cathéter, conçu pour administrer des thérapies cellulaires directement au myocarde, dans la paroi ventriculaire gauche. La citation figurant sur la diapositive est la source des figures ; elle est également le site de l'un des nombreux articles qui décrivent les essais cliniques au cours desquels ce cathéter a été étudié. Ce site constitue un point d'entrée sur les articles publiés à ce sujet.

### DIAPOSITIVE 5

Le produit biologique et le dispositif sont étudiés ensemble ; les autorisations de mise sur le marché s'appliquent à la fois au produit biologique et au dispositif. Étant donné que les cellules constituent le principal mode d'action du produit combiné, le Center for Biologics, Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies (centre des produits biologiques, bureau des thérapies cellulaires, tissulaires et géniques) présente les processus administratifs et les processus d'examen pour étudier ce type de produit combiné. Le Center for Devices and Radiological Health, Office of Device Evaluation, Division of Cardiac Devices (centre des dispositifs et de la santé radiologique, bureau d'évaluation des dispositifs, division des dispositifs cardiaques) présente des évaluations du cathéter d'administration. Ces évaluations comprennent notamment des commentaires sur les aspects techniques, précliniques et cliniques de l'essai.

### DIAPOSITIVE 6

Cette diapositive illustre sous forme de graphique les « silos d'évaluation » qui représentent la répartition généralisée des responsabilités d'examen ; celle-ci résulte naturellement des questions scientifiques posées par les parties constitutives d'un produit-dispositif de traitement cellulaire combiné. Ces différences scientifiques sont reflétées dans l'expertise scientifique des évaluateurs et dans la structure administrative des Centres respectifs. Les cases du tableau présentent quelques-unes des principales étapes d'examen. Veuillez noter que le parallélisme général des processus d'examen est reflété dans le tableau. Toutefois, pour procéder à l'examen de ces produits combinés, les deux centres poursuivent un dialogue constant entre eux et avec le sponsor, bien que le graphique ne reflète pas ce fait.

Bien que l'examen principal de la fabrication du produit cellulaire soit effectué par le Center for Biologics (centre des produits biologiques) et que l'examen principal du cathéter soit effectué par le Center for Devices (centre des dispositifs), illustrés ici dans

les cases jaunes et oranges, respectivement, l'on évalue la nécessité d'évaluer les parties constitutives individuelles, avec pour objectif leur éventuelle utilisation ensemble dans les études précliniques sur les animaux et les essais cliniques, comme illustré dans les cases bleues du graphique. Lors de ces étapes ultérieures d'examen, le processus est très interactif entre les deux centres, car l'intégration de leurs examens indépendants est cruciale pour aboutir à un examen qui permettra d'estimer adéquatement la sécurité du produit combiné lors des essais cliniques et pour établir au final le caractère suffisant de sa sécurité et de son efficacité pour autoriser la commercialisation du produit combiné.

#### DIAPOSITIVE 7

Cette diapositive reprend les cases jaunes de la diapositive précédente ; elle illustre ce que l'évaluateur du produit biologique examine en termes de la portion cellulaire du produit combiné. Deux points sont examinés : la sécurité du produit et la caractérisation du produit. Les tests de sécurité du produit comprennent notamment le dépistage du donneur, ainsi que les tests du produit final recherchant les agents adventifs, l'action tumorigène et la pyrogénicité. Des études sur la composante cellulaire du produit combiné, menées sur des animaux, peuvent également être effectuées dans le cadre des tests de sécurité du produit. Ces études ne comprennent pas nécessairement la portion dispositif du produit combiné.

La caractérisation du produit comprend notamment les épreuves d'identité, les tests de viabilité et les tests d'efficacité. Ces points sont décrits de façon plus approfondie dans la présentation sur la thérapie cellulaire.

#### DIAPOSITIVE 8

Cette diapositive reprend les cases orange de la diapositive précédente sur les silos d'évaluation ; elle illustre ce que l'évaluateur du produit biologique examine en termes de la portion cathéter du produit combiné. Le cathéter d'injection peut être évalué par des études menées sur les animaux, par des bancs d'essai ou par une combinaison des deux. L'un des points critiques de l'utilisation des cathéters pour l'administration des thérapies cellulaires porte sur la fiabilité de l'administration de volumes et de nombres spécifiés de cellules, tout en conservant la viabilité et la fonction des cellules après leur passage dans le cathéter. Il est important en outre d'évaluer le taux de succès des injections, en particulier pour les produits injectés à l'intérieur du myocarde.

#### DIAPOSITIVE 9

Cette diapositive reprend les étapes d'évaluation très intégratives qui sont illustrées dans les cases bleues de la diapositive sur les silos. Plusieurs questions doivent être prises en compte : pour établir l'effet du cathéter sur les cellules, qu'arrive-t-il à la viabilité des cellules ? Les cellules adhèrent-elles au cathéter ? La suspension des cellules est-elle trop concentrée ? Les cellules fonctionnent-elles comme prévu après être passées dans le cathéter ?

Des évaluations précliniques sont nécessaires pour mesurer la sécurité et le bien-fondé du concept. L'évaluation de la sécurité clinique et de l'efficacité a lieu dans les deux centres, car les événements indésirables observés pendant l'essai clinique peuvent être liés au

dispositif ou au produit biologique, ou encore à une combinaison des deux. Il peut également y avoir des cas où la cause d'un événement indésirable n'est pas claire.

#### DIAPOSITIVE 10

Pour souligner l'importance de l'intégration de l'examen avec ce type de produit combiné, l'étude publiée figurant sur la diapositive illustre un cas qui nécessiterait une approche intégrative de l'examen et qui aurait un effet majeur sur l'examen clinique d'un produit biologique potentiellement actif du point de vue thérapeutique. Cette étude montre l'importance des études de biocompatibilité intégratives et spécifiques. Elle a été menée à l'aide d'un adénovirus en thérapie génique humaine ; elle a montré que le cathéter a modifié l'expression du gène. Elle a permis de conclure que l'adénovirus adhère au cathéter et quand il a été injecté, la dose réelle administrée était substantiellement inférieure à la dose prévue.

#### DIAPOSITIVE 11

Le produit combiné cellules-support est une autre variation de ce thème que l'on voit souvent. Il s'agit là aussi d'un exemple de produit biologique-dispositif combiné, mais dans ce cas la composante biologique, un produit de thérapie cellulaire, est physiquement combinée au support ; tous deux sont administrés au patient en même temps et agissent ensemble sur ou dans le patient.

#### DIAPOSITIVE 12

La définition d'un produit cellules-support varie en fonction du pays et de l'autorité de réglementations.

Aux États-Unis, les cellules cultivées sur les supports sont considérées comme étant des produits combinés ; les cellules sont bien sûr le produit biologique et le support est un dispositif. En Union européenne, les cellules avec support sont réglementées par les directives sur les produits médicaux de thérapie avancée comme étant des cellules viables avec un support. Ces produits peuvent être désignés par les termes génie tissulaire, produits de médecine régénérative, produits combinés de thérapie cellulaire ou ATMP – advanced therapy medicinal products (produits médicaux de thérapie avancée).

Mais, quels que soient les noms qu'on leur donne, les questions scientifiques et médicales sont les mêmes : ces produits sont-ils sûrs et efficaces, et quels sont les risques et avantages de leur généralisation ?

#### DIAPOSITIVE 13

Trois catégories principales de questions reviennent constamment en matière d'évaluation des produits cellules-support : premièrement, qu'a-t-on besoin de savoir sur le produit ou ses composants pour évaluer ses risques ou ses avantages ?

Deuxièmement, à quel stade de l'assemblage du produit obtiendra-t-on les informations les plus exactes à son sujet ? Par exemple, si vous avez une composante de thérapie cellulaire ou génique qui sera appliquée à un support, il serait plus facile de tester les

cellules pendant qu'elles sont en solution, telle qu'un milieu de culture cellulaire, au lieu de les tester une fois qu'elles sont appliquées au support. Le test de viabilité des cellules est un exemple de ce type de tests.

La troisième question est liée aux deux premières : quelles sont les méthodes de tests disponibles à l'heure actuelle et quelles sont les méthodes de tests qui doivent être développées ou standardisées ? La liste des méthodes disponibles pour tester les produits cellules-support est relativement courte, celle des tests à développer et/ou à standardiser est longue. L'Office of Cellular, Tissue, and Gene Therapies s'attache activement à faciliter le développement de nouvelles méthodes de test et de standardisation des méthodes de tests dans ce domaine de produits, à l'aide des ressources disponibles et dans son rôle d'autorité de réglementation.

#### DIAPOSITIVE 14

Cette diapositive est similaire à la diapositive qui illustre le produit biologique avec un dispositif d'administration. La différence dans cette diapositive est qu'il est possible de combiner et de tester la cellule et le dispositif ou le support avant les tests précliniques et à n'importe quel moment du processus de fabrication, en fonction des caractéristiques du processus de fabrication spécifiques au produit. Les cellules avec un dispositif d'administration sont définies comme étant un produit combiné, car tous deux sont marqués pour être utilisés ensemble, tandis qu'un produit combiné cellules-support est tel parce que les cellules et le support sont physiquement combinés. Dans ce cas, la cellule et le support peuvent être combinés dans la culture, dans le cadre du processus de fabrication. Ce qui conduit à la question : que mesure-t-on pour l'autorisation de mise en circulation du produit final ? Comment mesurer la sécurité, l'identité, la pureté, l'efficacité d'un produit de thérapie cellulaire ? Et comment mesurer la performance du dispositif pour savoir que le produit final est uniforme et reflète ce qui a été effectué dans l'essai expérimental ?

Cette présentation fournit plusieurs exemples de la façon dont la FDA réglemente les produits biologiques-dispositifs combinés.

#### DIAPOSITIVE 15

Ceci conclut la présentation « Évaluation des produits combinés ».

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