

Examen pré-homologation des vaccins préventifs

DIAPOSITIVE 1

Cette présentation a trait à l'examen pré-homologation des vaccins préventifs, un processus qui présente de nombreuses caractéristiques communes avec l'examen pré-homologation d'autres catégories de produits biologiques. Certains de ses attributs sont toutefois spécifiques aux vaccins préventifs.

DIAPOSITIVE 2

Cette présentation examine le processus de développement des vaccins en général, l'évaluation préclinique des vaccins, le rôle de la demande de drogue nouvelle de recherche (Investigational New Drug application) ou « IND » dans l'approbation des produits biologiques, les principaux attributs de fabrication et de caractérisation des vaccins et produits connexes, ainsi que l'évaluation clinique des vaccins. Elle se conclut par une brève description de la demande d'homologation de produit biologique et des études de phase 4, ou des études postcommercialisation, qui suivent le processus pré-homologation.

DIAPOSITIVE 3

Cette diapositive présente l'ensemble des phases de développement d'un vaccin, allant du développement préclinique aux études cliniques et à leur alignement sur les phases réglementaires pré-IND et IND. Premièrement, en ayant recours aux connaissances sur la pathogenèse d'une maladie cible, un sponsor crée un raisonnement sur l'approche de développement d'un candidat vaccin. Ensuite, il identifie les composants du produit.

Par exemple, il prend la décision de poursuivre la formulation de l'antigène vaccinant avec d'autres composants, entre autres des adjuvants. Il élabore ensuite le processus de fabrication initial, puis il mène les études précliniques sur le vaccin. Toutes ces étapes constituent la phase de développement pré-IND. Quand un sponsor dispose de suffisamment de données pour démarrer les études sur les sujets humains, il adresse une IND à la FDA. Il est possible que d'autres études non cliniques soient nécessaires, par exemple si des signaux de sécurité sont identifiés durant les études cliniques initiales. Au cours du développement clinique, les sponsors peuvent affiner et augmenter l'échelle du processus de fabrication. Les informations associées à ces modifications de fabrication devront figurer dans l'IND.

DIAPOSITIVE 4

Examinons maintenant les considérations précliniques.

DIAPOSITIVE 5

Le Code des réglementations fédérales, ou CFR, stipule que des informations adéquates sur les études pharmacologiques et toxicologiques in vivo ou in vitro doivent permettre au sponsor de conclure qu'une étude clinique proposée est raisonnablement sûre.

Les réglementations stipulent également que le type, la durée et l'ampleur des tests menés sur les animaux et autres tests varieront en fonction de la durée et de la nature des études cliniques. Par exemple, le CBER n'exige pas toujours d'études toxicologiques des vaccins préventifs. Il s'agit d'un cas par cas, en fonction du type de vaccin.

DIAPOSITIVE 6

Le CFR stipule que chaque étude de laboratoire non clinique doit appliquer les bonnes pratiques de laboratoire, ou BPL, ou, si l'étude n'a pas été menée conformément à ces réglementations, qu'une brève déclaration soit fournie sur les raisons du non-respect de ces pratiques. L'objectif d'une évaluation de sécurité préclinique des vaccins qui applique les BPL est d'obtenir des données de sécurité justifiant la poursuite d'études de phase 1 sur les sujets humains, de dépister les toxicités potentielles dans les organes cibles, de définir une dose sûre et d'identifier les paramètres nécessitant une surveillance clinique complémentaire des études initiales menées sur les sujets humains. Idéalement, un sponsor doit évaluer la formulation antigène/adjuvant qui est représentative du lot clinique. Toutefois, si cela n'est pas possible et que le vaccin est utilisé, il doit être représentatif du lot clinique. Par exemple, le lot préclinique doit être fabriqué de la même manière que le lot clinique. La voie d'administration utilisée dans les études sur les animaux doit être la même que la voie prévue pour les sujets humains. Par ailleurs, les sponsors doivent évaluer l'adjuvant seul dans les études précliniques si aucune donnée n'est disponible sur l'adjuvant – par exemple dans un dossier maître.

Un dossier maître est un autre type de dossier qui est déposé et dans lequel un sponsor ou un autre fabricant peut inclure des informations sur un vaccin, en général des informations de fabrication. Ces informations peuvent être référencées, non seulement par le détenteur du dossier maître, mais aussi par d'autres sponsors, avec la permission du détenteur du dossier maître.

DIAPOSITIVE 7

Point très important que le CBER souligne souvent auprès des sponsors : ceux-ci peuvent demander une réunion pré-IND avant d'adresser une IND. Ce type de réunion n'est pas obligatoire, mais il est vivement recommandé. Le CBER dit souvent aux sponsors que ce type de réunion ne peut qu'être utile. Durant une réunion pré-IND, le CBER peut souvent identifier des points susceptibles d'entraîner une suspension clinique, qui pourraient sinon surgir pendant l'examen de l'IND. Une réunion pré-IND peut potentiellement aborder et résoudre ces points avant l'envoi de l'IND. Des données peuvent être adressées au CBER durant la phase pré-IND pour examen et accord. Par exemple, pour faciliter l'examen de l'IND, il est souhaitable que les documents adressés au préalable comprennent des données justifiant les études cliniques qui seront proposées dans l'IND, entre autres, des données justifiant le choix de dose pour l'étude initiale de phase 1. Par conséquent, lorsque l'IND est reçue, elle peut être examinée rapidement et l'étude clinique proposée sera plus susceptible de démarrer dans les délais.

DIAPOSITIVE 8

Passons maintenant à l'IND. Pour examiner l'IND, le CBER suit les principes décrits dans les réglementations et les documents d'orientation. Le CFR stipule en particulier que les principaux objectifs de la FDA lorsqu'elle examine une IND dans toutes les phases de l'enquête sont d'assurer la sécurité et les droits des sujets. Durant les phases 2 et 3 du développement clinique, les principaux objectifs de la FDA sont de garantir que la qualité de l'évaluation scientifique des médicaments ou des produits biologiques est adéquate pour évaluer leur efficacité et leur sécurité.

DIAPOSITIVE 9

Quel est le rôle de l'IND dans le processus d'approbation des produits biologiques ? Il s'agit d'un mécanisme et d'un processus de collecte des données cliniques à l'appui de la demande de brevet, qui démontrent la sécurité et l'efficacité du vaccin et qui produisent des informations destinées à la notice d'accompagnement de la boîte. Des données chimiques, des données de fabrication et des contrôles sont également produites. Ces données doivent démontrer que le produit répond aux exigences réglementaires des normes générales sur les produits biologiques. Par ailleurs, le processus de fabrication, les essais de contrôle qualité et les essais en vue de l'autorisation de mise en circulation de lots sont validés, de même que les essais mesurant l'immunogénicité ou l'activité biologique du vaccin. Les données de stabilité du vaccin sont également produites durant le processus d'IND.

DIAPOSITIVE 10

Cette diapositive passe en revue les étapes globales de supervision des vaccins, de la phase de l'IND à la phase postcommercialisation. Une enquête clinique menée dans le cadre d'une IND passe par trois phases principales : la phase 1, la phase 2 et la phase 3. Durant ces trois phases, le CBER est en communication constante avec les sponsors pendant qu'ils mènent leurs études cliniques. Une fois que les tests de phase 3 sont achevés et si les données démontrent que le vaccin est sûr et efficace, le sponsor peut alors adresser une demande d'homologation. Ce processus est désigné par les termes biologics license application (demande d'homologation de produit biologique), ou BLA.

DIAPOSITIVE 11

Examinons en détail la phase d'IND et les informations qui figurent dans la demande initiale d'IND que le CBER examine. Comme noté plus haut, l'IND comporte des informations sur le processus de fabrication, sur la caractérisation du vaccin et sur les tests précliniques, tels que la toxicité chez les animaux. Les tests toxicologiques définitifs doivent appliquer les bonnes pratiques de laboratoire, ou BPL. Sinon, il doit y avoir une explication. Ce point sera développé plus tard.

DIAPOSITIVE 12

Examinons maintenant la fabrication et la caractérisation des vaccins.

DIAPOSITIVE 13

La production des vaccins et le contrôle qualité ont certains principes en commun. Les procédures de fabrication du sponsor doivent assurer l'uniformité de la production. Les

composants du produit doivent être définis et compatibles ; le vaccin doit être bien caractérisé. La caractérisation doit comporter l'élaboration de spécifications garantissant l'uniformité de fabrication. En fonction du produit, des tests de dépistage des agents fortuits peuvent s'avérer nécessaires. Tous les produits doivent être exempts de substances étrangères. Les données de stabilité du vaccin doivent également être produites.

DIAPOSITIVE 14

En 2008, la FDA a publié un document d'orientation intitulé « Final Rule », consacré aux bonnes pratiques de fabrication actuelles, ou BPFA, des produits expérimentaux de phase 1. Le CBER conçoit qu'au début, un sponsor ne pourra pas valider tous les essais de produit d'ici l'homologation. Il ne l'anticipe pas. Mais à mesure que le sponsor passe au développement clinique, les essais doivent être affinés et au final validés. Il en est de même pour les processus de fabrication des vaccins. Certains aspects de la fabrication, les contrôles de stérilité par exemple, sont obligatoires durant toutes les phases de l'étude clinique et après l'homologation. Toutefois, l'étendue des contrôles de fonctionnement nécessaires pour obtenir la qualité de produit adéquate diffèrent entre la fabrication expérimentale et la fabrication commerciale, ainsi que durant les différentes phases du développement clinique. C'est pourquoi le CBER accepte qu'il y ait une application progressive des bonnes pratiques de fabrication actuelles.

DIAPOSITIVE 15

Examinons brièvement l'importance des essais dans le développement des vaccins. Les essais servent à détecter les réponses immunitaires induites par les vaccins. Ces réponses peuvent être importantes en termes d'évaluation de l'efficacité, par exemple, car elles sont incorporées dans la définition de cas. En outre, l'évaluation de l'immunogénicité est une mesure de l'uniformité de fabrication. Mais le développement des essais présente certains défis. Par exemple, ils peuvent nécessiter une recherche et un développement considérables. Par ailleurs, en fonction du produit, des essais d'anticorps fonctionnels peuvent être nécessaires en plus des essais pour lesquels seule la liaison des anticorps est examinée.

DIAPOSITIVE 16

Les produits biologiques, en tant que catégorie de produits, doivent faire l'objet de tests en vue de l'autorisation de mise en circulation de lots ; ce sujet est traité de façon plus approfondie dans une autre présentation, il ne sera donc pas décrit en détail ici.

Toutefois, un certain nombre d'informations spécifiques en matière d'homologation des vaccins pourront être utiles dans cette présentation sur la fabrication et les contrôles qualité. Quels types de tests la FDA exige-t-elle pour les vaccins avant l'autorisation de mise en circulation de lots ? Ils comprennent notamment les contrôles de stérilité, de sécurité générale pour détecter les contaminants toxiques étrangers, ainsi que des épreuves d'identité, des tests de pureté et des tests d'activité. Les tests d'activité peuvent faire intervenir des tests in vivo ou in vitro, ou les deux. D'autres tests doivent être développés pour démontrer que les contaminants de processus ont été supprimés.

DIAPOSITIVE 17

Passons aux tests cliniques des vaccins préventifs dans le cadre de l'IND.

DIAPOSITIVE 18

La première étape de l'étude clinique d'un nouveau vaccin est appelée la phase 1. Les principaux objectifs et critères des études cliniques initiales de phase 1 d'un vaccin portent sur sa sécurité et sa tolérabilité. Un nombre limité de sujets participent à ces études, en général de 20 à 80 personnes ; il s'agit habituellement d'adultes en bonne santé âgés de 18 à 50 ans. La sécurité des sujets est surveillée de près pendant les études de phase 1.

DIAPOSITIVE 19

Durant les études de phase 1, les manifestations locales et systémiques des sujets sont surveillées de près. L'objectif est de veiller à capturer tout effet indésirable et de ne pas exposer les sujets à un risque déraisonnable. Ils doivent se rendre à la clinique pour un examen clinique initial. Dans un grand nombre d'études, on leur donne un agenda sur lequel noter les événements indésirables. Au cours de leurs visites ultérieures à la clinique, leurs agendas sont examinés et ils peuvent subir des examens cliniques de suivi. Dans de nombreuses études, les visites à la clinique font intervenir des analyses de sang pour l'hématologie et des études de chimie clinique en laboratoire. Il est très important, en particulier pendant ces études précoces, d'avoir des « règles d'arrêt ». Ces règles stipulent les critères spécifiques d'événements indésirables qui, s'ils apparaissent, entraîneront une pause ou une halte de l'étude ou des immunisations. Durant une telle pause, l'événement indésirable spécifique est investigué avant de décider s'il convient de poursuivre les vaccinations ou de mettre fin à l'étude.

DIAPOSITIVE 20

Examinons maintenant les études cliniques de phase 2. Les principaux objectifs d'une étude de vaccin de phase 2 ont trait à la sécurité et à l'immunogénicité. Jusqu'à plusieurs centaines de sujets par essai participent en général à ces études. Elles sont souvent randomisées et contrôlées. Dans certains cas, elles peuvent inclure des sujets à haut risque de la maladie infectieuse d'intérêt. Les études de phase 2 servent en général à identifier la dose préférable, le calendrier d'immunisation, la formulation du vaccin et la voie d'administration avant le passage aux études clés de phase 3.

DIAPOSITIVE 21

Les études cliniques de phase 2 permettent d'obtenir des estimations plus précises des événements indésirables courants, tels que la réactogénicité locale et les effets systémiques. La réponse immunitaire induite par le vaccin est évaluée ; cette évaluation peut être quantitative et qualitative. Il y a parfois une évaluation pilote des mesures d'efficacité proposées. Certaines études incorporent également une évaluation de l'interférence immunitaire avec d'autres vaccins administrés simultanément.

DIAPOSITIVE 22

Passons maintenant aux études de phase 3 des vaccins préventifs. Les études clé de phase 3 comportent une évaluation de l'efficacité du produit. La mesure spécifique de cet objectif dépend du produit. Par exemple, il peut être possible de mener une étude d'efficacité de la mesure d'une maladie clinique. Dans certains cas, par exemple, si l'incidence de la maladie est trop faible ou si le corrélat de protection est bien accepté, l'utilisation d'une mesure de réponse immunitaire peut être appropriée. Dans certains cas spécifiques, quand une étude d'efficacité sur des sujets humains n'est pas éthique ou réalisable, on peut démontrer l'efficacité clé du produit sur des animaux. Cette approche est désignée par l'expression « règle de l'efficacité chez l'animal ». Pour les produits approuvés dans le cadre de la « règle de l'efficacité chez l'animal », des données de sécurité adéquates tirées d'études sur les sujets humains seront toujours nécessaires. Quelle que soit la voie donnant accès à l'homologation, la base de données de sécurité pré-homologation comportera des milliers de sujets.

DIAPOSITIVE 23

Les études d'efficacité de phase 3 sont en général des études en double aveugle, randomisées et contrôlées. Dans le cas de la mesure d'une maladie clinique, une connaissance des données épidémiologiques générales est essentielle pour calculer la taille d'échantillon et l'activité. En ce qui concerne les définitions de cas, ceux-ci doivent être bien définis à l'aide de critères cliniques et d'essais validés pour les diagnostics en laboratoire, tels que la culture et la sérologie. Les définitions de cas qui sont choisies doivent avoir une pertinence. Plusieurs milliers de sujets peuvent participer aux études clés de phase 3. Bien que le principal objectif soit l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité du vaccin sont également évaluées.

DIAPOSITIVE 24

Le CFR donne une définition de la sécurité. Il s'agit de l'affranchissement relatif des effets nocifs chez les personnes touchées directement ou indirectement par un produit, lorsque celui-ci est administré avec prudence et en tenant compte du caractère du produit en rapport avec l'état du receveur à ce moment.

DIAPOSITIVE 25

Les mesures typiques d'évaluation de la sécurité qui sont incorporées dans les études de phase 3 comprennent la mort, les événements indésirables graves, ou EIG, non mortels, les événements indésirables non graves signalés spontanément et les événements indésirables locaux signalés sur demande, lorsque le vaccin est administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Il y a également une évaluation des événements indésirables généraux signalés sur demande, par exemple la fièvre, la perte d'appétit et les migraines.

DIAPOSITIVE 26

Une fois que les études clés de phase 3 sont achevées, le sponsor adresse un rapport et l'équipe IND de la FDA examine les données. En général, une réunion ou une communication formelle a également lieu avec le sponsor. Si les données sont favorables, le fabricant peut décider d'adresser au CBER une demande d'homologation de produit biologique (Biologics License Application), ou BLA. La BLA est une demande de commercialisation. L'objet d'une BLA est de fournir des informations adéquates pour

que les examinateurs de la FDA puissent établir que le produit biologique est sûr et efficace pour son objectif proposé et que les bienfaits proposés l'emportent sur les risques. Les informations figurant dans la BLA permettent à la FDA d'évaluer le caractère adéquat de l'étiquetage proposé et des méthodes de fabrication et de contrôle.

DIAPOSITIVE 27

Lorsqu'une BLA est adressée, un comité est constitué pour examiner la demande. À la suite de l'examen, la décision est prise d'approuver ou non la demande. Cette décision s'appuie non seulement sur les informations figurant dans la demande, mais aussi sur une évaluation de l'usine et des processus de fabrication, qui a lieu au cours d'une « inspection pré-homologation ».

Par ailleurs, la FDA et le fabricant peuvent aussi présenter la demande à un comité consultatif formé d'experts externes pour avoir leurs opinions. En supposant que le brevet soit accordé, l'on peut demander que d'autres études, parfois appelées études de phase 4, soient menées dans le cadre d'engagements postcommercialisation. Les usines sont également inspectées après l'homologation. Les fabricants actualisent souvent leurs homologations en y ajoutant de nouvelles informations, par exemple des données cliniques à l'appui de nouvelles indications d'utilisation ou de populations, ainsi que des informations de fabrication actualisées. Ces demandes d'actualisation d'homologations sont appelées « suppléments ».

DIAPOSITIVE 28

Après l'homologation, des études postcommercialisation du vaccin sont souvent menées. Elles permettent d'avoir des informations supplémentaires sur la sécurité, l'efficacité ou l'utilisation optimale du vaccin. Ces études sont, soit obligatoires, soit acceptées par le sponsor. Ces engagements figurent dans la lettre d'approbation et sont publiés sur le site Web de la FDA.

DIAPOSITIVE 29

En conclusion, vous avez vu que les vaccins préventifs présentent des caractéristiques uniques en termes de produit et de développement clinique. La FDA examine la caractérisation du produit et les informations de fabrication. Les essais sont développés et validés. Les évaluations de sécurité non cliniques forment un élément clé du développement des vaccins. Le cumul des données de sécurité, d'immunogénicité et d'efficacité s'effectue pendant le développement ; il est examiné par le CBER. L'examen et la réglementation contribuent à faciliter le développement de nouveaux vaccins sûrs, purs et puissants, qui sont fabriqués de façon uniforme, en appliquant les bonnes pratiques de laboratoire actuelles.

DIAPOSITIVE 30

Ceci conclut la présentation « Examen pré-homologation des vaccins préventifs ».

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