

## **Introduction et vue d'ensemble du Centre d'évaluation et de recherche sur les produits biologiques (CBER)**

### **DIAPOSITIVE 1**

Bienvenue. Je suis Peter Marks, le directeur du Centre d'Évaluation et de Recherche sur les Produits Biologiques de la Food and Drug Administration américaine ou «CBER». J'aimerais vous présenter un programme en ligne qui vise à fournir de l'information sur le travail que nous faisons au CBER dans le cadre de notre surveillance des produits biologiques aux États-Unis. Le programme qui suit tire son origine d'un programme en direct tenu avec un groupe d'homologues de réglementation étrangers, il y a plusieurs années. Cette production basée sur le Web a été développée dans le but d'étendre notre rayonnement aux régulateurs étrangers qui ne peuvent pas participer à des événements en direct. Puisqu'il s'agit de séquences enregistrées, je dois faire remarquer aux spectateurs que les présentations représentent un instantané dans le temps. Compte tenu de l'avancement de la science et du contexte réglementaire, les présentations deviendront désuètes avec le temps. Nous espérons actualiser le programme afin de suivre le rythme des changements apportés aux politiques, aux règlements ou aux lois qui ne manqueront pas de se manifester à l'avenir. J'espère sincèrement que vous trouverez ce programme utile. Merci d'avoir pris le temps d'en apprendre davantage sur notre Centre.

### **DIAPOSITIVE 2**

En réfléchissant à ce qui vous intéresserait le plus dans cette introduction et cet aperçu, j'ai préparé une présentation qui contient des informations sur ce que le Centre fait à la fois pour le développement de produits et la santé publique aux États-Unis et dans le monde entier. J'aimerais d'abord vous parler un peu de notre histoire, de notre mission et des produits que nous réglementons, puis expliquer l'importance des produits biologiques complexes, examiner pourquoi ces produits et les procédés utilisés pour les produire sont interdépendants, discuter de la pertinence de la recherche scientifique appliquée pour les produits biologiques complexes, fournir un exemple plus détaillé d'un produit biologique de pointe et examiner les efforts du Centre pour faciliter le développement de produits.

### **DIAPOSITIVE 3**

Les origines du Centre d'évaluation et de recherche en biologie sont antérieures à la création de la Food and Drug Administration aux États-Unis. Au tournant du XIXe au XXe siècle, deux des produits médicaux les plus importants étaient des produits biologiques : le vaccin antivariolique et l'antitoxine diphtérique. Après deux incidents au cours desquels le vaccin antivariolique contaminé et l'antitoxine diphtérique ont entraîné la mort de 22 enfants, le prédécesseur du centre a vu le jour lorsque le Congrès a promulgué la Biologics Control Act de 1902. Par la suite, cette entité a été intégrée aux National Institutes of Health et, en 1972, elle a été transférée à la FDA sous le nom de Bureau des Produits Biologiques. En 1987, le Centre d'Évaluation et de Recherche sur les Produits Biologiques de la FDA a été créé. Aujourd'hui, le Centre compte environ 1

200 employés à plein temps et ses activités sont consolidées sur le White Oak Campus de la FDA à Silver Spring, Maryland.

#### **DIAPOSITIVE 4**

La mission du Centre d'évaluation et de recherche en biologie est d'assurer la sécurité, la pureté, la puissance et l'efficacité des produits biologiques. Certains de nos objectifs stratégiques sont présentés ici. Grâce à son travail de réglementation et de recherche scientifique appliquée, le Centre facilite la disponibilité de produits biologiques sûrs et efficaces. Le CBER joue également un rôle important dans le maintien de l'état de préparation des États-Unis pour faire face aux menaces à la santé publique qui découlent du terrorisme, de la grippe pandémique et d'autres maladies infectieuses émergentes. De plus, l'objectif du Centre est de faire progresser la recherche scientifique appliquée. Enfin, le CBER s'efforce d'améliorer la santé publique mondiale par la collaboration internationale, notamment par la recherche et le partage de l'information.

#### **DIAPOSITIVE 5**

Passons maintenant à nos produits. Les produits biologiques, comme le flacon d'antitoxine diphtérique des années 1890 montré à gauche, ont été parmi les premiers produits médicaux à être réglementés aux États-Unis. Les produits biologiques comprennent maintenant aussi certains des produits les plus complexes et les plus avant-gardistes, comme ceux qui intègrent l'utilisation de la technologie d'édition du génome CRISPR/Cas9 illustrée à droite, qui ont un grand potentiel d'impact positif sur la médecine.

#### **DIAPOSITIVE 6**

Notre Centre réglemente une variété de produits médicaux qui ont en commun la complexité dans leur fabrication et leur mécanisme d'action. Ces produits comprennent les vaccins, y compris ceux destinés à des fins thérapeutiques ainsi qu'à la prévention des maladies, les produits allergènes, les produits bio-thérapeutiques vivants, tels que les probiotiques et les greffes de microbiote fécal ; le sang et les composants sanguins, ainsi que les dispositifs de préparation, d'analyse et de stockage du sang et des tissus. Nous réglementons également les tissus humains et les produits cellulaires, les produits de xénotransplantation et les thérapies géniques. Notre Centre ne réglemente pas la plupart des protéines biologiques, comme les anticorps monoclonaux et les hormones protéiques. Ceux-ci sont réglementés par le Centre d'évaluation et de recherche des médicaments.

#### **DIAPOSITIVE 7**

Quelle est donc l'importance des produits biologiques complexes de notre Centre ?

#### **DIAPOSITIVE 8**

Faciliter la disponibilité de vaccins sûrs et efficaces pour prévenir les maladies est un élément clé de ce que nous faisons. Ici, vous voyez une liste de diverses maladies infectieuses, à gauche avec leur prévalence dans les années 1900, avant l'introduction des vaccins, et à droite avec leur prévalence en 2013. Les cas de rougeole (parmi

d'autres maladies) ont été remarquablement réduits et ne reflètent maintenant essentiellement que la maladie importée aux États-Unis. La variole et la diphtérie ont été entièrement éradiquées. Les vaccins représentent incontestablement l'une des mesures de santé publique les plus efficaces du XXe siècle. Et le succès des vaccins dépend de leur utilisation par la population qui, à son tour dépend en grande partie de la confiance des patients dans leur sécurité et leur efficacité. Les vaccins ont eu un impact positif énorme sur la santé publique au vingtième siècle et, en raison des maladies infectieuses émergentes, ils demeurent incroyablement importants pour la santé publique aujourd'hui. Au cours des dernières années, nous avons assisté à l'émergence du virus Ebola, du virus Zika et de la grippe H7N9, et il y en aura sans aucun doute d'autres à l'avenir. Être capable de développer rapidement des vaccins sûrs et efficaces est un impératif de santé publique.

### **DIAPOSITIVE 9**

Assurer la sécurité de l'approvisionnement en sang est une autre partie importante de ce que nous faisons. Les maladies infectieuses existantes et émergentes peuvent également avoir un effet négatif sur la sécurité des produits sanguins destinés à la transfusion, comme l'a illustré de façon spectaculaire au début des années 1980 l'épidémie du virus de l'immunodéficience humaine, ou HIV. À l'époque, le risque de contracter le HIV associé à la transfusion sanguine était aussi élevé que 1 sur cent dans certains endroits aux États-Unis. Nous avons travaillé avec l'industrie réglementée pour faciliter l'introduction de tests qui ont considérablement réduit le risque de contracter le HIV, l'hépatite B et l'hépatite C dans l'approvisionnement en sang, et nous continuons à travailler pour garder l'approvisionnement en sang à l'abri des menaces émergentes comme le virus du Nil occidental et le virus Zika.

### **DIAPOSITIVE 10**

En plus des produits bien implantés comme les vaccins et les produits sanguins, le Centre est responsable d'un certain nombre de thérapies avancées à la pointe de la science médicale, comme la thérapie génique ex vivo et in vivo. En utilisant la thérapie génique ex vivo, les cellules sont isolées d'un individu et transfectées avec une construction de thérapie génique dans un laboratoire avant leur croissance et leur réinjection chez cet individu. En revanche, en utilisant la thérapie génique in vivo, le matériel génétique est directement administré à un individu par voie intraveineuse ou par une autre voie, ce qui aboutit à une modification cellulaire. Dans un cas comme dans l'autre, la réparation, le remplacement ou l'introduction de nouveaux gènes a le potentiel de s'attaquer à de nombreuses maladies différentes qui sont actuellement sans traitement efficace.

### **DIAPOSITIVE 11**

Enfin, la médecine régénérative est un domaine très prometteur qui va directement au rôle de la FDA pour aider à répondre aux besoins médicaux non satisfaits. Les produits de médecine régénérative dont le Centre s'occupe comprennent les thérapies cellulaires, les produits d'ingénierie tissulaire thérapeutique, les produits cellulaires et tissulaires humains, et certains produits de combinaison impliquant des cellules et des dispositifs tels que des échafaudages sur lesquels les cellules peuvent se développer.

Je me concentrerai davantage sur la médecine régénératrice un peu plus tard dans mon exposé.

### **DIAPOSITIVE 12**

Une caractéristique déterminante de nombreux produits biologiques complexes est que le produit et le procédé utilisé pour le produire sont intimement liés. Si le procédé n'est pas bien défini et contrôlé, il peut y avoir des incohérences dans le produit, ce qui peut avoir des effets différents ou même être dangereux. Un produit dont le profil d'innocuité et d'efficacité est reproductible est invariablement associé à un produit fabriqué selon un procédé bien contrôlé.

### **DIAPOSITIVE 13**

Juste pour donner un exemple de la façon dont le processus de fabrication et le produit sont entrelacés : notre Centre réglemente le sous-ensemble des protéines thérapeutiques impliquées dans la coagulation sanguine, qu'elles soient purifiées à partir du sang, fabriquées en culture cellulaire ou administrées sous forme de thérapie génique. Le facteur VIII est une grande protéine à laquelle sont fixées des molécules de sucre qui circulent dans le sang et qui est impliquée dans la coagulation sanguine, et l'hémophilie A est le trouble hémorragique grave résultant d'une quantité insuffisante ou absente de facteur VIII dans le sang. Dans les années 1920 et 1930, on s'est rendu compte que la transfusion sanguine pouvait être utilisée pour traiter les épisodes hémorragiques. Par la suite, on a constaté que le facteur nécessaire était présent dans le plasma frais congelé, puis dans un dérivé du plasma frais congelé appelé cryoprécipité. Comme la science sous-jacente a identifié les propriétés du facteur VIII, il a été purifié à partir du plasma. En fin de compte, le gène a été cloné, ce qui a permis de produire du facteur VIII et de le purifier à partir de cultures cellulaires. À l'avenir, la compréhension approfondie de la structure et de la fonction de la protéine dont nous disposons actuellement pourrait rendre possible le traitement de l'hémophilie par l'administration d'un produit de thérapie génique. Donc, pour résumer, une caractéristique constante dans l'évolution des produits pour le traitement de l'hémophilie A fut le lien intime entre ces produits complexes, la science sous-jacente et les processus de production.

### **DIAPOSITIVE 14**

En plus de la complexité de la fabrication, plusieurs des produits biologiques manipulés par notre Centre ont des mécanismes d'action complexes. Comprendre le mécanisme d'action des produits biologiques peut faciliter le développement ou l'amélioration de ces produits et peut également aider à l'évaluation réglementaire. Ce ne sont là que quelques-unes des raisons pour lesquelles notre Centre mène des recherches scientifiques appliquées, parfois aussi appelées sciences de la réglementation. Dans les prochaines diapositives, je vous donnerai des exemples de recherche appliquée de chacun des quatre bureaux de notre Centre impliqués dans sa conduite.

### **DIAPOSITIVE 15**

Un exemple de recherche sur les vaccins consiste à examiner les raisons de la récente résurgence de la coqueluche, qui est causée par *Bordetella pertussis*, malgré la

disponibilité d'un vaccin qui s'est avéré sûr et efficace. Les scientifiques de notre centre ont mis au point un modèle de babouin pour cette maladie afin de mieux comprendre ce qui se passait.

### **DIAPOSITIVE 16**

Le modèle du babouin suggérait le mécanisme de l'échec du vaccin. Les chercheurs du CBER ont comparé une génération plus ancienne de vaccin anti-coquelucheux à cellules entières, qui n'est plus administré aux États-Unis, à la génération actuelle de vaccin anti-coquelucheux acellulaire, qui est associée à moins d'effets secondaires au moment de l'administration. Les deux vaccins ont produit des réponses d'anticorps robustes, mais les réponses immunitaires cellulaires étaient différentes. Il s'avère que l'élimination des bactéries de l'organisme est beaucoup plus rapide chez les personnes vaccinées avec le vaccin à cellules entières que chez les personnes vaccinées avec le vaccin acellulaire. Cela signifie que le nouveau vaccin acellulaire n'élimine pas rapidement les bactéries de l'organisme et permet donc de transmettre les bactéries responsables de la maladie à des contacts non vaccinés. Cela signifie qu'il faut poursuivre les travaux sur le vaccin anti-coquelucheux afin de conserver l'efficacité du vaccin à cellules entières plus ancien tout en conservant les avantages d'une réduction du nombre de réactions associées au nouveau vaccin acellulaire.

### **DIAPOSITIVE 17**

Examinons le domaine de la recherche sur le sang. Pendant un certain nombre d'années, on savait que l'utilisation de produits à base d'immunoglobulines était associée à différents événements indésirables graves thrombotiques tels que les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux et les thromboembolies veineuses. Les causes de ces événements indésirables n'étaient pas claires. Il y a quelques années, au cours d'un groupe de cas associés à des lots spécifiques de produits d'immunoglobulines, nos chercheurs ont examiné si un facteur de coagulation activé, le facteur XIa, pourrait en être la cause.

### **DIAPOSITIVE 18**

Afin d'identifier et de traiter la cause des événements thrombotiques, les chercheurs se sont penchés sur l'effet de l'ajout du facteur XIa à différents produits d'immunoglobuline qui n'étaient pas associés à un risque accru de thrombose. Le graphique sur cette diapositive montre que l'ajout de dilutions du facteur XIa, en bleu, reflétait l'ajout de dilutions du lot d'immunoglobulines associées à des événements thromboemboliques. Des travaux scientifiques supplémentaires ont été menés pour confirmer cette association et ont abouti à la mise au point d'un réactif standard de référence et d'un essai en laboratoire pour le facteur XIa contaminant. Le dosage et les réactifs ont été largement partagés avec l'industrie, ce qui a permis d'améliorer la sécurité de l'ensemble de la classe de produits.

### **DIAPOSITIVE 19**

La recherche en thérapie cellulaire, tissulaire et génique en est à un stade un peu plus précoce que certains autres produits médicaux réglementés par le CBER. L'identification des meilleures méthodes et caractéristiques pour assurer des thérapies

cellulaires sûres et efficaces est encore en évolution. C'est particulièrement le cas pour les cellules souches prélevées sur un individu. Les paramètres qui définissent la façon dont certaines cellules souches données à un individu se comporteront en fin de compte en termes de sécurité et d'efficacité ne sont pas encore bien définis. Nos chercheurs ont adopté une approche multidisciplinaire utilisant la génétique moléculaire et la biologie cellulaire pour tenter d'élucider les paramètres pertinents.

### **DIAPOSITIVE 20**

L'une des méthodes appliquées par les scientifiques du CBER consistait à utiliser la quantification automatisée par microscopie pour examiner la capacité de différentes lignées de cellules souches à se différencier le long d'une lignée donnée. Ils ont découvert que les lignées de cellules souches mésenchymateuses prélevées sur différents individus étaient différentes les unes des autres dans leur capacité à se différencier. En outre, ces différences ont changé au fil du temps au cours du passage en culture cellulaire et les différences observées étaient incohérentes. Comprendre que de telles différences peuvent se produire et doivent être caractérisées dans la mesure du possible est une constatation qu'il a été important de communiquer aux personnes qui mettent au point des produits à base de cellules souches.

### **DIAPOSITIVE 21**

Nos travaux scientifiques appliqués ne se limitent pas au laboratoire. Le Centre mène également des recherches en biostatistique et en épidémiologie. Comme vous le savez peut-être, la FDA utilise des preuves réelles dans l'évaluation de l'innocuité des produits depuis un certain nombre d'années, en utilisant de grands systèmes de bases de données sur les soins de santé comme Sentinel et Healthcore. Une méthodologie rigoureuse a été mise au point pour faciliter l'identification et la confirmation des signaux afin d'étudier les signaux de sécurité. De plus, les chercheurs étudient la capacité des données probantes du monde réel à éclairer les évaluations de l'efficacité.

### **DIAPOSITIVE 22**

Nos enquêteurs ont fourni un exemple de la façon dont les données probantes du monde réel pourraient contribuer à la détermination de l'efficacité en comparant l'efficacité des vaccins anti-grippaux à dose élevée et à dose normale à l'aide de la base de données Medicare. En examinant les résultats chez près d'un million de receveurs de doses élevées du vaccin anti-grippal et en les comparant à plus d'un million et demi de receveurs de doses standard, ils ont constaté que le vaccin à dose élevée était plus efficace pour la prévention des infections grippales probables. Ces données probantes dans le monde réel concordent bien avec les résultats d'un essai de phase III mené antérieurement et auquel ont participé près de 32 000 personnes. Ainsi, les données probantes du monde réel sont prometteuses dans certains contextes pour faciliter le développement de produits.

### **DIAPOSITIVE 23**

En résumé, la science de la réglementation joue un rôle important au CBER, nous aidant à poursuivre notre mission de réglementation et à faciliter le développement de produits. Ces recherches assurent la disponibilité d'experts scientifiques qui

comprennent le processus de réglementation, peuvent combler de façon proactive les lacunes scientifiques en matière de réglementation et peuvent aider à intervenir efficacement en cas d'urgence en santé publique.

#### **DIAPOSITIVE 24**

Pour regrouper ce que je vous ai dit au sujet des produits biologiques complexes à la pointe de la science et de la médecine, j'aimerais vous donner un exemple plus concret.

#### **DIAPOSITIVE 25**

Récemment, les lymphocytes T des récepteurs d'antigènes chimériques ont fait la une de la presse scientifique et profane en raison de leur capacité à répondre à des besoins médicaux non satisfaits.

#### **DIAPOSITIVE 26**

Connues sous le nom de cellules CAR-T, ces produits représentent une thérapie génique cellulaire ex vivo potentiellement applicable au traitement des tumeurs solides, des tumeurs malignes hématologiques et des maladies infectieuses et auto-immunes. Les produits offrent la possibilité d'apporter un bénéfice thérapeutique avec une durée d'effet prolongée qui peut, dans certaines circonstances, être curatif.

#### **DIAPOSITIVE 27**

Les cellules CAR-T représentent une amélioration par rapport aux lymphocytes T expansées ex vivo non modifiées ciblant les antigènes tumoraux, qui présentent une certaine efficacité, mais une faible persistance. Au lieu de cela, ces lymphocytes T génétiquement modifiées renforcent l'immunité pour attaquer les cellules tumorales ou d'autres cellules effectrices immunitaires. Le transfert de gènes améliore les propriétés fonctionnelles des lymphocytes T génétiquement modifiées, par exemple en leur permettant de reconnaître spécifiquement une certaine catégorie de cellules cibles.

#### **DIAPOSITIVE 28**

Voici un diagramme qui donne un aperçu général du fonctionnement de la thérapie cellulaire CAR-T. À l'aide d'un processus appelé apherèse, les globules blancs sont obtenus à partir d'un individu, les lymphocytes T sont isolés et le vecteur de transfert de gènes est utilisé pour initier la modification génétique. Les cellules sont ensuite expansées en plus grand nombre en culture, formulées et testées, puis administrées au patient, généralement après un certain type de prétraitement. La personne est ensuite suivie de près pour traiter tout effet secondaire du traitement.

#### **DIAPOSITIVE 29**

Le récepteur de l'antigène chimérique introduit dans les lymphocytes T est l'aspect clé de la thérapie. En utilisant la génétique moléculaire, on peut créer de nouveaux récepteurs de protéines qui combinent les caractéristiques de différentes protéines en une nouvelle protéine. Cela permet de cibler et d'activer les lymphocytes T pour éliminer un type de cellules cancéreuses ou indésirables. Dans la figure de droite, vous voyez un diagramme de la construction chimérique montrant comment une tête d'anticorps a été liée à des parties du récepteur des lymphocytes T. Lorsque l'anticorps

se lie à une cellule cancéreuse, il active le lymphocyte T qui contient le récepteur pour tuer la cellule cancéreuse.

### **DIAPOSITIVE 30**

De telles thérapies cellulaires génétiquement modifiées présentent un certain nombre d'avantages potentiels. Des méthodes appropriées peuvent être utilisées pour aborder la question de l'emplacement de l'intégration génomique, et l'utilisation de technologies de pointe telles que l'édition du génome avec CRISPR/Cas9 est possible. La technologie permet de sélectionner les cellules transduites de façon appropriée pour administration aux receveurs, et la nature et l'étendue de la modification génétique des cellules peuvent même être confirmées à l'aide du séquençage de la prochaine génération. De plus, l'effet des cellules peut être empêché de devenir incontrôlable par l'utilisation d'approches telles que l'introduction de gènes suicidaires dans les cellules qui peuvent être activés si nécessaire.

### **DIAPOSITIVE 31**

Toutefois, l'utilisation de ces thérapies cellulaires génétiquement modifiées présente des défis potentiels. Il s'agit notamment de la capacité de fabriquer et de caractériser les cellules de façon uniforme, ainsi que de la logistique visant à faciliter la récolte, la production et la livraison des cellules. Nous savons aussi que l'administration de ces cellules peut être associée à divers effets secondaires à court terme, notamment un type de processus inflammatoire aigu appelé syndrome de libération de cytokines. Cela dit, les cellules T des récepteurs d'antigènes chimériques se sont déjà révélées très prometteuses dans le traitement de certains cancers du sang récidivants et réfractaires, comme la leucémie lymphoïde aiguë infantile et les lymphomes non hodgkiniens à grandes cellules B diffuses.

### **DIAPOSITIVE 32**

En fait, à la fin de 2017, il existe deux produits cellulaires sous licence CAR-T aux États-Unis. L'un d'entre eux, Kymriah, est destiné au traitement des enfants et des jeunes adultes atteints de leucémie lymphoblastique aiguë réfractaire ou récidivante et a été associé à une réponse complète chez environ quatre personnes sur cinq traitées. Un autre, Yescarta, est destiné au traitement des adultes appropriés atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire, et il a été associé à une réponse complète chez environ la moitié des personnes traitées. Et bien que les traitements doivent être administrés avec soin, ils représentent un nouveau paradigme de traitement qui pourrait bien mener à des thérapies qui n'étaient pas possibles auparavant. Ce ne sont là que deux exemples à la pointe de ce qui semble être une période de transformation de la thérapie médicale pour certaines maladies.

### **DIAPOSITIVE 33**

Enfin, j'aimerais parler de la façon dont nous essayons de regrouper tout ce que nous faisons pour faciliter le développement de produits biologiques complexes dans le contexte des dispositions réglementaires existantes et récemment adoptées.

### **DIAPOSITIVE 34**

Au cours des 25 dernières années, le Congrès des États-Unis a assoupli l'approche réglementaire de la FDA pour les médicaments, y compris les produits biologiques qui traitent des maladies graves. Les voies de développement accéléré comprennent la désignation Fast Track, la désignation révolutionnaire, l'approbation accélérée et l'examen prioritaire.

### **DIAPOSITIVE 35**

La dernière mesure prise par le Congrès pour faciliter le développement de produits médicaux est la 21st Century Cures Act, qui a été promulguée le 13 décembre 2016. Cette loi importante a pour but d'accélérer davantage la découverte, le développement et la livraison de produits médicaux afin de prévenir et de guérir les maladies et d'améliorer la santé. La Loi comporte un certain nombre de dispositions pertinentes pour la FDA, notamment : Le développement de médicaments axés sur les patients, l'avancement des nouvelles pharmacothérapies, la conception d'essais cliniques modernes et l'élaboration de preuves, l'accès des patients aux thérapies et à l'information, l'innovation et la gérance des antimicrobiens, les innovations en matière de dispositifs médicaux et l'amélioration de l'expertise scientifique et de la sensibilisation à la FDA. Les dispositions relatives à la médecine régénérative, qui établissent une nouvelle voie accélérée pour le développement, sont particulièrement pertinentes pour le Centre d'Évaluation et de Recherche en Biologie.

### **DIAPOSITIVE 36**

La désignation de thérapie avancée en médecine régénératrice, ou RMAT, a été créée pour accélérer le développement et l'examen de certains produits de médecine régénératrice. Cette désignation s'applique potentiellement à certaines thérapies cellulaires, aux produits d'ingénierie tissulaire thérapeutique, aux produits cellulaires et tissulaires humains et aux produits mixtes. Je tiens à souligner que nous considérons que les thérapies cellulaires génétiquement modifiées et les thérapies géniques produisant des effets durables sont admissibles à la désignation.

### **DIAPOSITIVE 37**

Pour qu'un produit soit admissible à la désignation RMAT, le produit doit être destiné à des affections graves ou mettant la vie en danger et les preuves préliminaires doivent indiquer la possibilité que le traitement réponde à des besoins médicaux non satisfaits. Après la soumission d'une demande à la FDA, les promoteurs recevront une réponse dans les 60 jours. La désignation permet aux promoteurs d'interagir davantage avec la FDA et d'être admissibles, le cas échéant, à l'examen prioritaire et à l'approbation accélérée.

### **DIAPOSITIVE 38**

Pour un produit désigné pour une approbation accélérée, la loi 21st Century Cures a explicitement élargi les façons dont les exigences post-approbation peuvent être satisfaites. Le cas échéant, les promoteurs peuvent soumettre des données cliniques, des études cliniques, des registres de patients ou d'autres sources de données probantes du monde réel, comme les dossiers de santé électroniques, recueillir des

ensembles de données de confirmation plus importants, comme convenu avec l'Agence, ou effectuer un suivi post-approbation de tous les patients traités avant l'approbation du traitement. En ce qui concerne la désignation de thérapie innovatrice, nous croyons que l'un des aspects les plus précieux de ce programme est la possibilité d'une interaction accrue entre les promoteurs et l'Agence. Que la désignation RMA ait été accordée ou non, le CBER s'efforce de faciliter le développement dans le domaine de la médecine régénérative et se réjouit de la possibilité d'interagir rapidement avec les développeurs de produits. À cet égard, nous sommes heureux de recevoir des demandes d'information avant les réunions pré-IND pour les promoteurs qui ont un concept de produit ou des données préliminaires et qui ont besoin d'informations sur les voies de développement futures.

### **DIAPOSITIVE 39**

Pour conclure, le Centre d'Évaluation et de Recherche en Biologie a pour mission d'apporter le plus tôt possible des thérapies innovantes, sûres et efficaces, au bénéfice des citoyens des États-Unis et du reste du monde. Je profite de l'occasion pour souligner le travail remarquable de tous nos employés, qui travaillent ensemble tous les jours pour protéger et promouvoir la santé publique, aux États-Unis et dans le monde entier.

### **DIAPOSITIVE 40**

Merci beaucoup d'avoir pris le temps d'écouter cet exposé aujourd'hui. J'espère que vous l'avez trouvé instructif.