



**LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION
DE L'INDUSTRIE**
Considérations générales relatives aux études cliniques
ICH thème E8

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

1997

Direction générale des produits de santé et des aliments

<p>Notre Mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.</p> <p style="text-align: right;"><i>Santé Canada</i></p>	<p>Le mandat de la DGPSA est d'adopter une approche intégrée à la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments:</p> <ul style="list-style-type: none"> • en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et des Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de la santé et des aliments; • et en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé. <p style="text-align: right;"><i>Direction générale des produits de santé et des aliments</i></p>
--	--

LAISSEZ VOTRE ORDINATEUR FAIRE LES RECHERCHES!

...Vous voulez savoir comment commercialiser un nouveau médicament?

...Vous souhaitez obtenir des renseignements au sujet du processus de réglementation des médicaments?

...Vous voulez connaître quels sont les médicaments les plus récemment autorisés au Canada?

...Vous souhaitez avoir un accès direct à nos formulaires et à nos politiques?

...Vous voulez connaître quelles sont les contraintes en matière d' étiquetage des médicaments?

Vous pouvez obtenir ces renseignements et plusieurs autres en consultant

le site web de la direction des produits thérapeutiques / direction des produits biologiques et des thérapies génétiques / direction des produits de santé commercialisés

à

**<http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/>
<http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/bgtd-dpbtg/>**

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 1997

Disponible au Canada par l'entremise de
Santé Canada - Publications
Edifice Brooke Claxton, L. A. #0913A
Pré Tunney
OTTAWA (Ontario)
K1A 0K9

téléphone : (613) 954-5995
télécopieur : (613) 941-5366

also available in English under the following Title: General Considerations for Clinical Trials

N° de catalogue H42-2/67-12-1997F
ISBN 0-662-26385-5

AVANT-PROPOS

La présente ligne directrice a été élaborée par un groupe d'experts de l'ICH et a fait l'objet de consultations, menées par les organismes de réglementation, conformément au processus de l'ICH. Le Comité directeur de l'ICH en a approuvé la version finale et en a recommandé l'adoption par les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis.

En adoptant cette ligne directrice de l'ICH, Santé Canada fait siens les principes et les pratiques qui y sont énoncés. Ce document devrait être lu en parallèle avec l'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la **façon** de se conformer aux politiques et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer les mandats d'une façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document **pourraient être** remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être examinées préalablement en consultation avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Corollairement à ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice, et ce, afin que le ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

TABLE DES MATIÈRES

1.	OBJECTIFS DU PRÉSENT DOCUMENT	<u>1</u>
2.	PRINCIPES GÉNÉRAUX	<u>2</u>
2.1	Protection des sujets des études cliniques	<u>2</u>
2.2	Approche scientifique de la conception et de l'analyse	<u>2</u>
3.	MÉTHODOLOGIE DE DÉVELOPPEMENT	<u>3</u>
3.1	Considérations relatives au plan de développement	<u>3</u>
3.1.1	<i>Études non cliniques</i>	<u>3</u>
3.1.2	<i>Qualité des produits thérapeutiques expérimentaux</i>	<u>4</u>
3.1.3	<i>Les phases du développement clinique</i>	<u>7</u>
3.1.4	<i>Considérations particulières</i>	<u>13</u>
3.2	Éléments à considérer pour chaque étude clinique	<u>15</u>
3.2.1	<i>Objectifs</i>	<u>15</u>
3.2.2	<i>Plan expérimental</i>	<u>15</u>
3.2.3	<i>Déroulement de l'étude</i>	<u>18</u>
3.2.4	<i>Analyses non cliniques</i>	<u>19</u>
3.2.5	<i>Compte rendu</i>	<u>20</u>
	ANNEXE 1: LISTE DES LIGNES DIRECTRICES PERTINENTES DE L'ICH	<u>21</u>

1. OBJECTIFS DU PRÉSENT DOCUMENT

Dans les trois régions visées par l'ICH, l'évolution des stratégies de développement des médicaments et des processus d'évaluation a conduit à la définition d'orientations régionales générales relatives aux études cliniques et au processus de développement clinique des produits pharmaceutiques destinés à l'usage humain. La présente ligne directrice harmonisée est issue de ces documents régionaux ainsi que des lignes directrices de l'ICH.

Le document « Considérations générales relatives aux études cliniques » de l'ICH vise les objectifs suivants:

- a) Décrire les méthodes et les principes reconnus à l'échelle internationale tant pour la conduite des études cliniques que pour les stratégies globales de développement des nouveaux produits thérapeutiques.
- b) Faciliter l'évaluation et l'acceptation des données des études cliniques effectuées à l'étranger en prônant une compréhension commune des approches et des principes généraux, ainsi que de la définition des termes pertinents.
- c) Donner une vue d'ensemble des documents de l'ICH sur la question de l'efficacité et de l'innocuité cliniques et faciliter l'accès des utilisateurs aux lignes directrices pertinentes pour les études cliniques dans ces documents. Les publications pertinentes de l'ICH sont répertoriées à l'annexe 1.
- d) Proposer un glossaire distinct des termes utilisés dans les documents de l'ICH reliés à l'efficacité et à l'innocuité cliniques et pertinents pour les études cliniques et indiquer dans quels documents on retrouve ces termes.

Pour des fins de concision, on a utilisé dans le présent document le terme « médicament ». Celui-ci doit être considéré comme un synonyme de « produit expérimental (médicinal) », « produit médicinal » et « produit pharmaceutique », incluant les vaccins et les autres produits biologiques. Les principes établis dans la présente ligne directrice peuvent également être appliqués à d'autres investigations cliniques (p. ex., radiothérapie, psychothérapie, chirurgie, instruments médicaux et thérapies parallèles).

2. PRINCIPES GÉNÉRAUX

2.1 Protection des sujets des études cliniques

Les principes et les méthodes relatifs à la protection des sujets des études sont exposés dans la ligne directrice sur les *bonnes pratiques cliniques* de l'ICH (ICH E6). Ces principes trouvent leur origine dans la Déclaration d'Helsinki et doivent être observés dans la conduite de toute expérimentation de médicament chez l'humain.

Avant d'entreprendre n'importe quelle étude clinique, on doit disposer de résultats de recherches non cliniques ou d'études antérieures chez l'humain suffisants pour permettre de conclure que le médicament est raisonnablement sans danger pour les études proposées chez l'humain. L'objet et le calendrier des études toxicologiques et pharmacologiques chez l'animal destinées à étayer les études d'une durée donnée sont abordés dans la publication ICH M3. Le rôle de telles études pour les produits issus de la biotechnologie est expliqué dans le document ICH S6.

Tout au long du développement d'un médicament, les nouvelles données cliniques et toxicologiques obtenues chez l'animal doivent être examinées et évaluées par des experts qualifiés qui apprécieront leurs conséquences possibles sur les sujets de l'étude. À la lumière de ces observations, il convient d'apporter les modificatifs voulus aux études à venir et, au besoin, à celles en cours, et ce au moment approprié, afin d'assurer la sécurité des participants de l'étude. Le chercheur et le promoteur assument conjointement la responsabilité de la protection des sujets des études cliniques, une responsabilité qu'ils partagent avec les comités d'éthique indépendants et les conseils d'examen des établissements. Les responsabilités de ces parties sont décrites dans le document ICH E6.

2.2 Approche scientifique de la conception et de l'analyse

Les études cliniques doivent être conçues, conduites et analysées conformément à des principes scientifiques bien établis si l'on veut qu'elles atteignent leurs objectifs, et doivent être rapportées de la manière appropriée. L'objet même du développement rationnel d'un médicament est de poser des questions importantes et d'y répondre par des études appropriées. Dans n'importe quelle étude, les objectifs principaux doivent être clairs et exposés de manière explicite.

On peut classer les études cliniques en différentes catégories selon le moment où l'étude est effectuée durant le développement clinique ou, comme on le voit au tableau 1, selon ses objectifs. (Les exemples n'ont qu'une valeur indicative et ne sont pas exhaustifs). Selon la logique fondamentale qui sous-tend la conduite séquentielle d'études portant sur

un produit thérapeutique, les résultats des études antérieures doivent influencer le plan des études subséquentes. Très souvent, les données nouvelles amènent une modification de la stratégie de développement. Ainsi, les résultats d'une étude thérapeutique confirmatoire pourraient indiquer la nécessité d'effectuer des études pharmacologiques additionnelles chez l'humain.

Si l'on dispose de données cliniques étrangères, il est en principe superflu de générer des données similaires dans une région visée par l'ICH, dans la mesure où les lignes directrices E5 et E6 de l'ICH sont respectées (se reporter au document ICH E5).

3. MÉTHODOLOGIE DE DÉVELOPPEMENT

On trouvera dans la présente section les questions et les considérations relatives au plan de développement et aux différentes études qu'il prévoit.

3.1 Considérations relatives au plan de développement

3.1.1 Études non cliniques

Parmi les considérations importantes pour déterminer la nature des études non cliniques et leur calendrier par rapport aux études cliniques, mentionnons les suivantes:

- a) durée et exposition totale proposées chez les patients;
- b) caractéristiques du médicament (p. ex., longue demi-vie, produits issus de la biotechnologie);
- c) maladie ou affection visée pour le traitement;
- d) utilisation dans certaines populations particulières (p. ex., femmes en âge de procréer);
- e) voie d'administration.

La question des données non cliniques requises, notamment d'ordre toxicologique, pharmacologique et pharmacocinétique, pour appuyer les études cliniques, est traitée dans les documents ICH M3 et S6.

3.1.1.1 Études sur l'innocuité

Pour les premières études chez l'humain, on doit déterminer la dose à administrer en examinant attentivement les évaluations non cliniques pharmacocinétiques, pharmacologiques et toxicologiques requises au préalable (se reporter au document ICH M3). Les premières études non cliniques devraient fournir des informations suffisantes pour permettre de déterminer la dose initiale et la durée d'exposition sans risque pour l'humain, et devraient également fournir des informations sur les effets physiologiques et toxicologiques d'un nouveau médicament.

3.1.1.2 Études pharmacologiques et pharmacocinétiques

Les fondements et les orientations de l'exploration et du développement cliniques sont tributaires des résultats des études pharmacocinétiques et pharmacologiques non cliniques, lesquels incluent des informations telles que les suivantes:

- a) Fondement pharmacologique des principaux effets (mécanisme d'action);
- b) Relation dose-effet ou concentration-effet et durée de l'effet;
- c) Étude des voies d'administration clinique possibles;
- d) Pharmacologie systémique, incluant les effets pharmacologiques sur les principaux appareils organiques et les réponses physiologiques;
- e) Étude de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion.

3.1.2 Qualité des produits thérapeutiques expérimentaux

Les formulations utilisées dans les études cliniques doivent être bien caractérisées; on doit notamment disposer des données sur la biodisponibilité dans la mesure du possible. La formulation doit être appropriée au stade de développement de la drogue. Idéalement, la quantité disponible doit être suffisante pour permettre la mise à l'épreuve dans une série d'études portant sur une gamme de doses. Durant

le développement d'un médicament, différentes formulations de celui-ci peuvent être mises à l'épreuve. Les liens entre les formulations, établis par des études de bioéquivalence ou par d'autres moyens, sont importants pour l'interprétation des résultats des études cliniques tout au long du programme de développement.

Tableau I - Classification des études cliniques selon leurs objectifs

<i>Type d'étude</i>	<i>Objectif de l'étude</i>	<i>Exemples d'études</i>
Pharmacologique chez l'humain	<ul style="list-style-type: none"> Évaluer la tolérance Définir/décrire les paramètres PC¹ et PD² Explorer le métabolisme de la drogue et les interactions médicamenteuses Estimer l'activité 	<ul style="list-style-type: none"> Études dose-tolérance Études PC et (ou) PD à dose unique et à doses répétées Études d'interactions médicamenteuses
Thérapeutique exploratoire	<ul style="list-style-type: none"> Explorer l'utilisation pour l'indication visée Estimer la posologie pour les études subséquentes Jeter les bases nécessaires pour la conception, les paramètres étudiés et la méthodologie de l'étude confirmatoire 	<ul style="list-style-type: none"> Premières études, d'une durée relativement brève, dans des populations de patients étroites et bien définies, portant sur des mesures cliniques ou des paramètres pharmacologiques ou des variables substitutives Études d'exploration dose-effet
Thérapeutique confirmatoire	<ul style="list-style-type: none"> Démontrer/confirmer l'efficacité Établir le profil d'innocuité Constituer une base suffisante pour permettre d'évaluer la relation bénéfique/risque en vue d'un octroi de licence Établir la relation dose-effet 	<ul style="list-style-type: none"> Études adéquates et bien contrôlées pour établir l'efficacité Études dose-effet randomisées et parallèles Études cliniques d'innocuité Études sur la mortalité et l'issue de la morbidité Études simples à grande échelle Études comparatives
Usage thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> Préciser la compréhension de la relation bénéfique/risque dans la population générale ou dans des populations ou des environnements particuliers Répertorier les réactions indésirables moins courantes Préciser les recommandations posologiques 	<ul style="list-style-type: none"> Études comparatives d'efficacité Études sur la mortalité et l'issue de la morbidité Études de paramètres additionnels Études simples à grande échelle Études pharmacoéconomiques

¹Pharmacocinétique

²Pharmacodynamique

3.1.3 Les phases du développement clinique

La développement clinique d'un médicament est souvent divisé en quatre phases temporelles (phase I-IV). Il importe de réaliser que la phase du développement ne constitue pas une base adéquate pour la classification des études cliniques, car un type d'étude peut être effectué lors de plusieurs phases (se reporter à la figure 1). Il est préférable d'opter pour un système de classification fondé sur les objectifs de l'étude, tel celui dont il a été question à la section 2.2. Il importe de réaliser que le concept de phase est une description, et non pas un ensemble d'exigences. Il faut également comprendre que les phases temporelles ne signifient pas obligatoirement un ordre prédéterminé de déroulement des études car, dans certains cas, la séquence caractéristique ne sera ni appropriée ni nécessaire. À titre d'exemple, si les études pharmacologiques chez l'humain sont en général effectuées au cours de la phase I, elles ont aussi souvent lieu à chacun des trois autres stades, tout en étant parfois désignées comme des études de phase I. La figure 1 montre cette corrélation étroite mais variable entre les deux systèmes de classification. La distribution des points du graphique montre que les types d'études et les phases de développement sont deux notions distinctes.

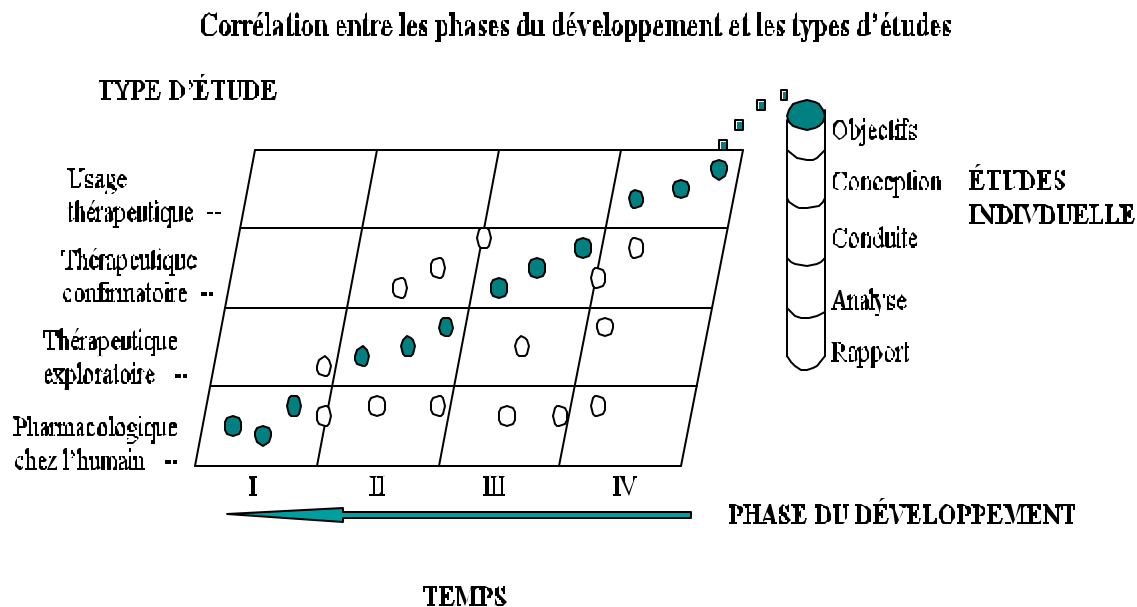


Figure 1

Ce graphique matriciel illustre la relation entre les phases de développement et les types d'études par objectif qui peuvent être effectués durant chaque phase de développement clinique d'un nouveau produit thérapeutique. Les cercles ombrés indiquent les types d'études les plus courants dans une phase de développement donnée, tandis que les cercles vides montrent certains types d'études pouvant être effectués dans cette phase de développement, mais plus rarement. Chaque cercle représente une étude. Pour illustrer l'élaboration d'une étude donnée, un cercle est relié par une ligne pointillée à une colonne en cartouche, qui décrit les éléments et la séquence d'une étude donnée. Le développement d'un médicament est idéalement une procédure logique par étapes dans laquelle les informations issues des premières études à petite échelle servent à étayer et à planifier les études subséquentes, à plus grande échelle et à caractère plus définitif.

Le développement efficace de nouveaux médicaments passe obligatoirement par la détermination des caractéristiques du médicament expérimental dès les premiers stades du développement et par la planification d'un développement approprié sur la base de ce profil.

Les études initiales permettent d'évaluer de manière préliminaire l'innocuité et la tolérabilité à court terme et peuvent fournir les informations pharmacodynamiques et pharmacocinétiques requises pour choisir un intervalle posologique et un calendrier d'administration appropriés pour les premières études thérapeutiques exploratoires. Les études conformatoires ultérieures sont généralement plus longues et à plus grande échelle et portent sur une population de patients plus diversifiée. Les informations sur la relation dose-effet doivent être recueillies à tous les stades du développement, des études préliminaires de tolérance jusqu'aux essais pharmacodynamiques à court terme et aux études d'efficacité à grande échelle (se reporter au document ICH EQ). À chaque stade du développement, de nouvelles données peuvent indiquer la nécessité d'entreprendre des études additionnelles qui font généralement partie d'une phase antérieure. Par exemple, les données sur les concentrations sanguines obtenues dans une étude tardive peuvent évoquer la nécessité d'étudier les interactions médicamenteuses; ou encore, certains effets indésirables peuvent évoquer la nécessité d'effectuer d'autres études sur la détermination de la dose ou d'autres études non cliniques. En outre, dans le cas des études thérapeutiques exploratoires ou pharmacocinétiques requises pour appuyer une nouvelle demande de commercialisation du même médicament pour une nouvelle indication, on considère que ces études relèvent de la Phase I et de la Phase II du développement.

3.1.3.1 Phase I (type d'étude la plus caractéristique: étude pharmacologique chez l'humain)

La Phase I commence par l'administration d'un nouveau médicament expérimental chez l'humain.

Si les études pharmacologiques chez l'humain sont généralement assimilées à la Phase I, elles peuvent également être indiquées à d'autres moments de la séquence de développement. Les études effectuées dans cette phase de développement ont en général des objectifs non thérapeutiques et peuvent porter sur des sujets volontaires en bonne santé ou sur certains types de patients, par exemple les sujets souffrant d'hypertension légère. Les médicaments présentant une toxicité potentielle significative, par exemple les médicaments cytotoxiques, sont généralement étudiés chez des patients.

Les études effectuées dans cette phase peuvent être ouvertes, avec contrôle des conditions de base, ou encore peuvent faire appel à la randomisation et à l'anonymat, si l'on veut rehausser la validité des observations.

Les études effectuées au cours de la phase I comprennent généralement un ou plusieurs des volets suivants:

a) Estimation de l'innocuité et de la tolérabilité initiales

L'administration initiale et subséquente d'un nouveau médicament expérimental chez l'humain vise généralement à déterminer d'une part la tolérabilité de la marge posologique que l'on prévoit utiliser dans les études cliniques ultérieures et, d'autre part, la nature des réactions indésirables auxquelles on peut s'attendre. Ces études prévoient d'ordinaire l'administration tant de doses uniques que de doses répétées.

b) Pharmacocinétique

La caractérisation de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion d'un médicament se poursuit tout au long du développement. La caractérisation préliminaire de ces paramètres est un but important de la phase I. Les paramètres pharmacocinétiques peuvent être évalués par l'intermédiaire d'études séparées, ou dans le cadre des études d'efficacité, d'innocuité et de tolérance. Les études pharmacocinétiques sont particulièrement importantes pour évaluer la clairance du médicament et pour prévoir l'accumulation possible du composé d'origine ou de ses métabolites ainsi que les interactions médicamenteuses possibles. Il est courant d'effectuer certaines études pharmacocinétiques dans les dernières phases, dans le but de répondre à des questions plus spécifiques. Pour bon nombre de médicaments administrés par voie orale, en particulier les produits à libération modifiée, l'étude de l'effet des aliments sur la biodisponibilité revêt une grande importance. Il convient de considérer l'obtention des informations pharmacocinétiques dans des sous-populations telles que les patients souffrant de troubles de l'élimination (insuffisance rénale ou hépatique), les personnes âgées, les enfants, les femmes et les sous-groupes ethniques. Les études sur les interactions médicamenteuses sont importantes pour bon nombre de médicaments; elles sont

généralement effectuées dans les phases postérieures à la phase I; toutefois, les études chez l'animal et les études *in vitro* du métabolisme et des interactions potentielles peuvent amener à effectuer ces études plus tôt.

c) Évaluation pharmacodynamique

Selon le médicament et les paramètres étudiés, les études pharmacodynamiques et les études mettant en relation les concentrations sanguines du produit et la réponse (études PC/PD) peuvent être effectuées chez des sujets volontaires en bonne santé ou chez des patients souffrant de la maladie visée. Chez les patients, si on dispose d'une mesure appropriée, les données pharmacodynamiques peuvent fournir des estimations préliminaires de l'activité et de l'efficacité potentielles et peuvent orienter le choix de la posologie et du régime posologique utilisés dans les études subséquentes.

d) Mesure préliminaire de l'activité du médicament

Les études préliminaires de l'activité ou du bénéfice thérapeutique potentiel peuvent être effectuées durant la phase I à titre d'objectif secondaire. Les études de ce type sont généralement effectuées dans les phases ultérieures, mais peuvent être appropriées lorsque l'activité du médicament est aisément mesurable après une exposition de courte durée au produit chez les patients à ce stade précoce.

3.1.3.2 Phase II (type d'étude la plus caractéristique: thérapeutique exploratoire)

On considère d'ordinaire que la phase II commence avec les premières études ayant pour principal objectif l'exploration de l'efficacité thérapeutique chez les patients.

Pour les études thérapeutiques exploratoires préliminaires, on peut recourir à un large éventail de méthodologies, incluant les témoins concomitants et les comparaisons avec les données de base. Les études subséquentes sont d'ordinaire randomisées et simultanément contrôlées, car on veut évaluer l'efficacité du médicament et son innocuité pour une indication thérapeutique donnée. Les études de phase II sont d'ordinaire effectuées dans un groupe

de patients sélectionnés selon des critères relativement stricts, qui forment donc une population relativement homogène, et qui font l'objet d'une surveillance étroite.

Un but important de cette phase est de déterminer les doses et le régime posologique qui seront utilisés dans les études de phase III. Dans les premières études de cette phase, on opte souvent pour des méthodologies à augmentation croissante de la dose (voir le document ICH E4) afin d'obtenir une estimation préliminaire, tandis que, dans les études subséquentes, on confirmera la relation dose-effet pour l'indication en question grâce à des méthodologies reconnues dose-effet en parallèle (qui peuvent également être effectuées durant la phase III). Les études dose-effet confirmatoires peuvent être effectuées lors de la phase II ou de la phase III. Les doses employées dans la phase II sont généralement mais pas toujours inférieures aux doses maximales utilisées dans la phase I.

Les études cliniques effectuées dans la phase II peuvent avoir les objectifs additionnels suivants: évaluation des paramètres potentiels de l'étude, régimes thérapeutiques (incluant la prise concomitante d'autres médicaments) et les populations cibles (p. ex., maladie bénigne ou maladie grave) devant être étudiées de façon plus approfondie dans la phase II ou III. Ces objectifs peuvent être atteints par des analyses exploratoires, par l'examen de sous-ensembles de données et par l'inclusion de plusieurs paramètres dans la même étude.

3.1.3.3 Phase III (type d'étude le plus caractéristique: thérapeutique confirmatoire)

On considère généralement que la phase II commence avec les premières études ayant pour principal objectif de démontrer ou de confirmer le bénéfice thérapeutique.

Les études de phase III visent à confirmer les preuves préliminaires recueillies lors de la phase II sur l'innocuité et l'efficacité d'un médicament pour l'indication prévue et dans la population visée. Ces études sont destinées à fournir une base appropriée pour l'obtention d'une autorisation de mise en marché. Les études de phase III peuvent également permettre de préciser la relation dose-effet, ou encore d'explorer l'utilisation du médicament dans des populations plus larges, à différents stades de la maladie, ou en combinaison avec un autre médicament.

Dans le cas des médicaments destinés à être administrés pendant une longue période, des études portant sur l'administration prolongée du médicament sont généralement effectuées lors de la phase III; elles peuvent également être entamées lors de la phase II (se reporter au document ICH E1). Les documents ICH E1 et ICH E7 décrivent les considérations générales relatives aux bases de données sur l'innocuité clinique applicables aux médicaments administrés de manière chronique ainsi qu'aux médicaments utilisés chez les personnes âgées. Ces études effectuées lors de la phase III complètent les informations requises pour fournir des instructions adéquates d'utilisation du médicament (renseignements officiels sur le produit).

3.1.3.4 Phase IV (divers types d'études: usage thérapeutique)

La phase IV commence après l'approbation du médicament. Les études sur l'usage thérapeutique vont au-delà de la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité du médicament ainsi que de la détermination de la dose qui ont été effectuées antérieurement.

Toutes les études de phase IV (hormis les études de surveillance systématique) sont effectuées après l'approbation du médicament et sont reliées à l'indication approuvée. Il s'agit d'études qui n'ont pas été jugées nécessaires pour les fins de l'approbation, mais qui sont souvent importantes pour optimiser l'utilisation du médicament. Elles peuvent être de n'importe quel type, mais doivent avoir des objectifs scientifiques valables. Ces études portent souvent sur la collecte de données additionnelles sur les interactions médicamenteuses, la relation dose-effet ou l'innocuité, ou encore visent à confirmer l'usage dans l'indication approuvée, par exemple études de mortalité/morbidité, études épidémiologiques.

3.1.3.5 Développement d'une application non reliée à l'usage approuvé à l'origine

Après l'approbation initiale, le développement du médicament peut se poursuivre par des études portant sur des indications nouvelles ou modifiées, des nouveaux régimes posologiques, de nouvelles voies d'administration ou d'autres populations de patients. Si l'on étudie une nouvelle posologie, formulation ou combinaison, il peut être nécessaire de procéder à des études additionnelles des effets pharmacologiques chez l'humain et, partant, d'élaborer alors un nouveau plan de développement.

Il peut être inutile de procéder à certaines études si l'on dispose de certaines données obtenues dans le cadre du plan de développement d'origine ou de l'usage thérapeutique.

3.1.4 Considérations particulières

Plusieurs populations et circonstances particulières requièrent une considération spéciale lorsqu'elles sont prévues dans le plan de développement.

3.1.4.1 Étude des métabolites du médicament

Les principaux métabolites actifs doivent être caractérisés et faire l'objet d'une étude pharmacocinétique détaillée. Le choix du moment où seront effectuées les études d'évaluation métabolique à l'intérieur du plan de développement dépend des caractéristiques du médicament considéré.

3.1.4.2 Interactions médicamenteuses

Si le profil métabolique, les résultats des études non cliniques ou les informations dont on dispose sur des médicaments similaires laissent croire à de possibles interactions médicamenteuses, il est fortement recommandé d'étudier cet aspect durant la phase de développement clinique. Dans le cas des médicaments qui sont fréquemment coadministrés, il est généralement important d'effectuer des études d'interactions médicamenteuses lors des études non cliniques et, s'il y a lieu, chez l'humain. Cela est particulièrement vrai dans le cas des médicaments dont on sait qu'ils modifient l'absorption ou le métabolisme d'autres médicaments (se reporter au document ICH E7), ou dont le métabolisme ou l'excrétion peuvent être modifiés par les effets d'autres médicaments.

3.1.4.3 Populations spéciales

Certains groupes dans la population peuvent nécessiter une étude spéciale, car ils présentent des caractéristiques uniques sur le plan du rapport risques/bénéfices qu'il convient de prendre en considération durant le développement du médicament, ou encore parce que l'on peut s'attendre à ce qu'ils nécessitent une modification de la posologie ou du régime posologique d'un médicament comparativement à l'usage général chez l'adulte. Les études pharmacocinétiques chez les patients souffrant d'un dysfonctionnement rénal ou

hépatique sont importantes pour évaluer l'incidence du métabolisme ou de l'excrétion du médicament lorsque celui-ci est potentiellement altéré. D'autres documents de l'ICH abordent de telles questions pour les patients en gériatrie (ICH E7) et ceux appartenant à différents groupes ethniques (ICH E5). La nécessité d'effectuer des études d'innocuité non cliniques à l'appui des études cliniques chez l'humain dans certaines populations particulières est traitée dans le document ICH M3.

Il convient d'apporter une attention particulière aux considérations éthiques liées au consentement éclairé donné par les individus appartenant à une population vulnérable, et de se conformer scrupuleusement aux méthodes prescrites (se reporter au document ICH E6).

a) Études chez les femmes enceintes

En règle générale, il convient d'exclure les femmes enceintes des études cliniques lorsque le médicament n'est pas prévu pour être administré durant la grossesse. Si une patiente devient enceinte durant l'administration du médicament, on doit généralement cesser le traitement si cela ne pose pas de danger. Le suivi de la grossesse, du fœtus et de l'enfant revêt une grande importance. De même, dans le cas des études cliniques qui incluent des femmes enceintes lorsque le produit thérapeutique est prévu pour être administré durant la grossesse, le suivi de la grossesse, du fœtus et de l'enfant revêt une grande importance.

b) Études chez les femmes qui allaitent

L'excrétion du médicament et de ses métabolites dans le lait humain doit être examinée s'il y a lieu. Lorsque des mères qui allaitent participent à des études cliniques, on doit surveiller chez leurs nourrissons les effets éventuels du médicament.

c) Études chez les enfants

La portée des études requises dépend de l'état des connaissances sur le médicament et de la possibilité d'extrapoler à partir de l'adulte et des enfants appartenant à d'autres groupes d'âge. Certains médicaments peuvent être administrés à l'enfant dès les premiers stades de leur développement (se reporter au document ICH M3).

Dans le cas d'un médicament que l'on prévoit administrer aux enfants, l'évaluation doit être effectuée dans le groupe d'âge approprié. Lorsque le développement clinique doit inclure des études chez l'enfant, il est d'ordinaire approprié de commencer par des enfants plus âgés avant d'élargir l'étude aux enfants plus jeunes, puis aux nourrissons.

3.2 Éléments à considérer pour chaque étude clinique

Les importants principes énoncés ci-après doivent être respectés dans la planification des objectifs, la conception, la conduite, l'analyse et le compte rendu d'une étude clinique (se reporter aux lignes directrices de l'ICH à l'annexe 1). Chaque partie doit être définie dans un protocole écrit avant le début de l'étude (se reporter au document ICH E6).

3.2.1 Objectifs

Les objectifs de l'étude doivent être énoncés de manière claire et peuvent inclure la caractérisation exploratoire ou confirmatoire de l'innocuité et de l'efficacité, ou encore l'évaluation des paramètres pharmacocinétiques et des effets pharmacologiques, physiologiques et biochimiques.

3.2.2 Plan expérimental

Il faut choisir le plan expérimental approprié pour produire les informations voulues. Voici quelques exemples de plans expérimentaux: avec contrôle parallèle, études croisées, plan factoriel, à dose croissante et dose-effet à dose fixe (se reporter aux documents ICH E4, E6, E9 et E10). Il convient d'utiliser les comparateurs appropriés et d'inclure le nombre adéquat de sujets pour atteindre les objectifs de l'étude. Les paramètres primaires et secondaires et les plans élaborés pour leur analyse doivent être clairement définis (se reporter au document ICH E9). Il faut également décrire les méthodes de surveillance des événements indésirables par les changements dans les symptômes et les signes cliniques, ainsi que les études en laboratoire (se reporter au document ICH E3). Le protocole doit préciser la méthodologie de suivi des patients qui cessent le traitement prématurément.

3.2.2.1 Sélection des sujets

Le stade de développement et l'indication devant être étudiée doivent être pris en considération dans le choix de la population de sujets (p. ex., sujets normaux en bonne santé, patients cancéreux ou autres populations particulières dans

les premières phases du développement), tout comme les connaissances non cliniques et cliniques antérieures dont on dispose. On peut limiter à un intervalle étroit la variabilité des groupes de patients ou des volontaires en bonne santé faisant l'objet des premières études en choisissant des critères de sélection stricts; toutefois, au fur et à mesure du développement du médicament, il faudra élargir les populations utilisées de manière à ce qu'elles reflètent la population cible.

Selon le stade de développement et le degré de préoccupation en ce qui concerne l'innocuité, il peut être nécessaire d'effectuer des études dans un milieu étroitement surveillé (c.-à-d. avec hospitalisation).

Le principe général est que les sujets ne doivent pas participer simultanément à plus d'une étude clinique, mais il peut y avoir des exceptions à cette règle, dans la mesure où elles sont justifiées. Les sujets ne doivent pas participer à plusieurs études cliniques l'une à la suite de l'autre sans disposer d'une période sans traitement suffisante pour garantir l'innocuité et exclure les risques d'effets différés.

En règle générale, les femmes en âge de procréer devraient recourir à une contraception extrêmement efficace si elles participent à des études cliniques (se reporter au document ICH M3).

Pour les sujets de sexe masculin, il convient de prendre en considération les risques d'exposition au médicament pour leurs partenaires sexuels ou leur progéniture. Lorsque cela est indiqué (p. ex., études portant sur des médicaments potentiellement mutagènes, ou toxiques pour l'appareil reproducteur), il faut prendre les dispositions voulues en matière de contraception dans l'étude.

3.2.2.2 Sélection du groupe témoin

Pour chaque étude, il doit exister un groupe témoin adéquat. Les comparaisons peuvent être effectuées avec un placebo, un groupe non traité, des témoins actifs ou des doses différentes du médicament visé par l'étude. Le choix du comparateur dépend entre autres choses de l'objectif de l'étude (se reporter aux documents ICH E9 et E10). Les témoins historiques (externes) peuvent être justifiés dans certains cas, mais il importe d'être particulièrement attentif afin de réduire au minimum la probabilité d'inférences erronées.

3.2.2.3 Nombre de sujets

La taille d'une étude dépend de la maladie à étudier, de l'objectif de l'étude et de ses paramètres. L'évaluation statistique de la taille des échantillons doit être fondée sur l'amplitude de l'effet du traitement attendu, la variabilité des données, la probabilité d'erreur spécifiée (faible) (se reporter au document ICH E9), ainsi que le désir d'obtenir des renseignements sur des sous-ensembles de la population ou des paramètres secondaires. Dans certaines circonstances, une base de données plus volumineuse peut être nécessaire pour établir l'innocuité d'un médicament. Les documents ICH E1 et ICH E7 proposent un plan expérimental minimal pour évaluer l'innocuité pour une base de données registrationnelle et une nouvelle indication. Ces chiffres ne doivent pas être considérés comme absolus et peuvent être insuffisants dans certains cas (p. ex., lorsque l'on prévoit une utilisation à long terme du médicament chez des individus en bonne santé).

3.2.2.4 Variables de la réponse

Les variables de la réponse doivent être définies de manière prospective, et on doit décrire leurs méthodes d'observation et de quantification. Dans la mesure du possible et selon le cas, il convient d'utiliser des méthodes objectives d'observation (se reporter au document ICH E9).

Les paramètres de l'étude sont les variables de la réponse que l'on retient pour évaluer les effets du médicament ayant un lien avec les paramètres pharmacocinétiques, les mesures pharmacodynamiques, l'efficacité et l'innocuité. Un paramètre primaire doit refléter les effets cliniquement pertinents et son choix est généralement fondé sur l'objectif principal de l'étude. Les paramètres secondaires évaluent d'autres effets du médicament qui ne sont pas nécessairement reliés aux paramètres primaires. Les paramètres et le plan élaboré pour leur analyse doivent être spécifiés de manière prospective dans le protocole.

Un paramètre substitutif est un paramètre qui est destiné à être mis en relation avec une issue revêtant une importance clinique, mais qui ne mesure pas en lui-même un bénéfice clinique. Les paramètres substitutifs peuvent être utilisés comme paramètres primaires s'il y a lieu (lorsqu'on a des motifs raisonnables de croire ou que l'on sait que la variable substitutive prédira une issue clinique).

Les méthodes utilisées pour mesurer les paramètres, tant subjectives qu'objectives, doivent être validées et répondre aux normes appropriées en ce qui concerne l'exactitude, la précision, la reproductibilité, la fiabilité et la réactivité (sensibilité aux changements au cours du temps).

3.2.2.5 Méthodes visant à minimiser ou à évaluer le biais

Le protocole doit préciser les méthodes de répartition dans les groupes de traitement et d'anonymat (se reporter aux documents ICH E9 et E10).

a) *Randomisation*

Lorsqu'on effectue une étude contrôlée, la répartition randomisée est le moyen privilégié pour assurer la comparabilité des groupes d'essai et réduire au minimum la possibilité d'un biais de sélection.

b) *Anonymat*

L'anonymat est un moyen important de réduire au minimum le risque de biais dans les résultats de l'étude. Une étude à simple insu est une étude où les participants ne savent pas quel traitement ils reçoivent, parce qu'on fait appel à un placebo ou à une autre méthode permettant de masquer l'intervention. Lorsque le personnel du chercheur et du promoteur qui participe au traitement ou à l'évaluation clinique des sujets et à l'analyse des données ignore également quel traitement ont reçu les sujets, il s'agit alors d'une étude à double insu.

c) *Observance*

Les méthodes utilisées pour contrôler la prise du médicament testé par le patient doivent être précisées dans le protocole et la prise réelle doit être consignée.

3.2.3 *Déroulement de l'étude*

Le déroulement de l'étude doit s'effectuer conformément aux principes décrits dans la présente ligne directrice, et dans le respect des autres éléments applicables exposés dans le document ICH E6 et dans d'autres lignes directrices pertinentes de l'ICH (se reporter à l'annexe 1). Le respect du protocole de l'étude est impératif. Si une

modification du protocole est nécessaire, il faudra justifier explicitement le modificatif dans un amendement au protocole (se reporter au document ICH E6). Il est essentiel de rapporter dans les plus brefs délais les événements défavorables observés durant une étude et de les consigner. Il existe des lignes directrices sur la manière d'accélérer et de rapporter les données sur l'innocuité aux autorités concernées, ainsi que sur la teneur des rapports sur l'innocuité et sur la confidentialité des données et le respect de la vie privée (se reporter aux documents ICH E2A, E2B et E6).

3.2.4 Analyses non cliniques

Le protocole de l'étude doit comporter un plan d'analyse spécifié qui soit approprié pour les objectifs et le plan expérimental de l'étude, et doit prendre en considération la méthode de répartition des sujets, les méthodes de mesure des variables de la réponse, les hypothèses devant être validées, et les approches analytiques vis-à-vis des problèmes courants tels que l'abandon prématuré et le non-respect du protocole. On doit inclure dans le protocole une description des méthodes statistiques devant être employées, incluant le moment où seront effectuées d'éventuelles analyses provisoires (se reporter aux documents ICH E3, E6 et E9).

Les résultats d'une étude clinique doivent être analysés conformément au plan énoncé de manière prospective dans le protocole et tous les écarts par rapport au plan doivent être mentionnés dans le compte rendu de l'étude. On trouvera des conseils détaillés dans d'autres lignes directrices de l'ICH sur la planification du protocole (ICH E6), sur le plan d'analyse et l'analyse statistique des résultats (ICH E9) ainsi que sur le compte rendu des études (ICH E3).

On s'attend normalement à ce que les études soient menées à terme, même si, dans certains cas, la possibilité d'une fin prématurée est formellement reconnue. Dans de tels cas, cette possibilité doit être clairement mentionnée dans le protocole, en portant toute l'attention nécessaire sur le plan statistique aux niveaux globaux de signification statistique et à la nécessité d'ajuster les estimations de la taille des effets du traitement (ICH E9).

Les données sur l'innocuité doivent être recueillies dans toute étude clinique, être présentées sous forme de tableau de la manière appropriée, et les événements défavorables doivent être classés selon leur gravité et leur relation causale probable (se reporter à ICH E2A).

3.2.5 Compte rendu

Les rapports des études cliniques doivent être adéquatement documentés, conformément aux approches exposées dans d'autres lignes directrices de l'ICH (se reporter à E3 et E6).

ANNEXE 1: LISTE DES LIGNES DIRECTRICES PERTINENTES DE L'ICH

Code	Sujet
E1	Degré d'exposition de la population et évaluation de l'innocuité des médicaments destinés au traitement à long terme d'états ne menaçant pas la vie
E2A	Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : définitions et normes relatives à la déclaration rapide
E2B	Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : éléments de données pour la transmission des rapports d'innocuité sur les cas individuels
E2C	Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : Rapports périodiques de mise à jour sur l'innocuité des médicaments commercialisés
E3	Structure et contenu des rapports d'études cliniques
E4	Données relatives à la relation dose-effet à l'appui de l'enregistrement des médicaments
E5	Facteurs d'ordre ethniques dans l'acceptabilité des données cliniques étrangères
E6	Bonnes pratiques cliniques : directive consolidée
E7	Études à l'appui des groupes spéciaux : gériatrie
E8	Considérations générales relatives aux études cliniques
E9	Considérations statistiques dans la conception des études cliniques
E10	Choix du groupe témoin dans les études cliniques
M3	Études d'innocuité non cliniques requises pour les études cliniques de médicaments chez l'humain
S6	Études d'innocuité pour les produits issus de la biotechnologie