

AVIS

Notre référence : 15-113833-472

L'adoption pour l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) ligne directrice : E16 : Biomarqueurs liés à la mise au point de médicaments ou de produits biotechnologiques: Contexte, structure et format des demandes de qualification

Santé Canada a le plaisir d'annoncer l'adoption de cette ligne directrice de l'ICH E16: Biomarqueurs liés à la mise au point de médicaments ou de produits biotechnologiques: Contexte, structure et format des demandes de qualification.

Cette 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 doit être lu en parallèle avec cette d'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices applicables du Santé Canada.

Santé Canada est conscient que la portée et l'objet de ses lignes directrices actuelles peuvent ne pas toujours correspondre en totalité à ceux des lignes directrices de l'ICH qui sont introduites dans le cadre de l'engagement du Santé Canada envers l'harmonisation à l'échelle internationale et le Processus de l'ICH. Dans de tels cas, les lignes directrices de l'ICH adoptées par du Santé Canada auront préséance.

Santé Canada a pris l'engagement d'éliminer ces incohérences par la mise en oeuvre d'un plan de travail graduel qui examinera l'impact lié à l'adoption des lignes directrices de l'ICH. Ce processus aboutira à la modification ou, si les révisions à apporter sont trop nombreuses, au retrait de certaines lignes directrices du Santé Canada.

Plusieurs lignes directrices, incluant celle-ci, sont disponibles sur le site Web de Santé Canada (<http://www.hc-sc.gc.ca/index-fra.php>).

Si vous avez des questions ou commentaires concernant cette ligne directrice, veuillez communiquer avec :

Direction des produits biologiques et thérapies génétiques
Bureau des affaires réglementaires
Phone: 613-957-1722
Fax: 613-946-9520
Email: dpbtg_bar@hc-sc.ca



LIGNE DIRECTRICE

E16 : Biomarqueurs liés à la mise au point de médicaments ou de produits biotechnologiques: Contexte, structure et format des demandes de qualification
ICH thème E16

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Date d'approbation	2016/01/08
Date mis en vigueur	2016/01/08

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 Direction générale des produits de santé et des aliments (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 considérablement les facteurs de risque pour la santé de la population canadienne tout en maximalisant la sûreté que procure le système de réglementation des produits de santé et des aliments; et • en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains et en leur fournissant les renseignements nécessaires pour qu'ils prennent des décisions éclairées quant à leur santé. <p style="text-align: right;"><i>Direction générale des produits de santé et de aliments</i></p>
--	--

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2016

also available in English under the following Title: Guidance Document: ICH E16: Biomarkers Related to Drug or Biotechnology Product Development: Context, Structure and Format of Qualification Submissions

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 doit être lu en parallèle avec la lettre d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices applicables à Santé Canada.

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.

Ce document doit accompagner cet avis et les sections appropriées des autres lignes directrices concernées.

Historique du document

Code	Historique	Date
E16	Approbation par le comité directeur dans le cadre de l'étape 2 et publication à des fins de consultation publique.	10 juin 2009

Version la plus récente de l'étape 4

Code	Historique	Date
E16	Approbation par le Comité directeur dans le cadre de l'étape 4 et adoption recommandée aux trois organismes de réglementation de l'ICH.	20 août 2010

Table des matières

1.	INTRODUCTION	1
1.1	Contexte	1
1.2	Objectifs	1
1.3	Portée.....	2
1.4	Principes généraux	2
2.	STRUCTURE DES DEMANDES DE QUALIFICATION DE BIOMARQUEURS	4
2.1	Section 1 : Renseignements administratifs régionaux	5
2.2	Section 2 : Sommaires.....	5
2.2.1	Aperçu de la qualification d'un biomarqueur.....	5
2.2.2	Sommaires de données (données analytiques, non cliniques, cliniques; selon le cas)	10
2.3	Section 3 : Qualité.....	11
2.4	Section 4 (non clinique) et 5 (clinique).....	12
3.	ABRÉVIATIONS	13

1. INTRODUCTION

1.1 Contexte

L'utilisation de biomarqueurs pourrait faciliter l'accès à des médicaments ou des produits biotechnologiques plus sûrs et plus efficaces, guider la sélection des doses et améliorer le profil avantages-risques. La présente directive est fondée sur des présentations antérieures contenant des données sur des biomarqueurs soumises dans les diverses régions. Ces présentations étaient soit des demandes de qualification de biomarqueurs autonomes, soit des composants de demandes de mise en marché dans le cadre d'un processus réglementaire lié à un produit médical (présentations de nouveau médicament, demandes de licence de produits biologiques et demandes d'autorisations de mise en marché). L'élaboration d'un format cohérent afin de soumettre les données liées aux biomarqueurs facilitera l'examen et l'échange d'évaluations entre les régions.

1.2 Objectifs

La présente directive décrit les recommandations concernant le contexte, la structure et le format des présentations réglementaires en vue de la qualification de biomarqueurs génomiques (comme le définit l'ICH E15¹). La qualification est une conclusion selon laquelle, dans le contexte d'utilisation énoncé, les résultats des évaluations réalisées au moyen d'un biomarqueur sont considérés comme fiables, reflètent fidèlement un processus, une réponse ou un événement biologique et soutiennent l'utilisation du biomarqueur dans le cadre de la mise au point d'un médicament ou d'un produit biotechnologique, de la découverte à la période post-approbation. Une demande de qualification d'un biomarqueur peut être soumise à un organisme de réglementation si ce biomarqueur facilite directement ou indirectement le processus de prise de décision réglementaire. L'objectif de la directive est de créer une structure harmonisée qui sera recommandée pour les demandes de qualification des biomarqueurs afin de favoriser l'uniformité des demandes entre les régions et de faciliter les discussions avec les organismes de réglementation et entre eux. La directive permettra également de réduire le fardeau exercé sur les commanditaires puisqu'un format harmonisé sera utilisé dans toutes les régions réglementaires de l'ICH. On s'attend également à ce que le format du document proposé facilite l'intégration des données sur les biomarqueurs à des demandes liées à des produits précis. La qualification des biomarqueurs peut être obtenue à n'importe quelle étape du processus de mise au point d'un médicament ou d'un produit biotechnologique, de la découverte à la période post-approbation. Pour les cas où cela convient, le présent document offre une directive générale sur l'intégration des données de qualification des biomarqueurs au document technique commun (CTD), pour les demandes d'autorisation de mise en marché en vue de l'homologation des

¹ L'ICH E15 définit un biomarqueur génomique comme une « caractéristique mesurable de l'ADN et/ou de l'ARN qui est un indicateur des processus biologiques normaux, des processus pathogènes et/ou de la réponse à des interventions thérapeutiques ou autres ».

produits pharmaceutiques à usage humain. L'utilisation du format CTD est considérée comme appropriée lorsque les données sur le biomarqueur sont soumises conjointement à une présentation de nouveau médicament, une demande de licence de produits biologiques, une demande d'autorisation de mise en marché, dans le cadre d'autres procédures réglementaires post-approbation ou sur demande des organismes de réglementation.

1.3 Portée

La portée de la présente directive englobe le contexte, la structure et le format des demandes de qualification des biomarqueurs génomiques cliniques et non cliniques liés à la mise au point de médicaments ou de produits biotechnologiques, dont les approches médicales translationnelles, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, l'efficacité et l'innocuité. Une demande de qualification peut comprendre des données et des allégations sur un biomarqueur génomique unique ou sur plusieurs biomarqueurs génomiques utilisés comme classificateurs. Bien que la présente directive ne couvre pas spécifiquement les biomarqueurs non génomiques, les principes décrits dans le présent document s'appliquent à une variété de catégories de biomarqueurs (par exemple, génomique, protéomique, imagerie) et à d'autres contextes de qualification associés à la mise au point de médicaments ou de produits biotechnologiques. On peut également présenter une demande de qualification pour une combinaison de biomarqueurs (par exemple, des biomarqueurs génomiques et des biomarqueurs non génomiques). Sauf indication contraire, nous utiliserons le terme générique « biomarqueur » dans le reste du présent document.

La directive couvre également la soumission des données pertinentes à la validation des nouvelles approches analytiques visant à améliorer les biomarqueurs actuels. La présente directive ne décrit pas le processus de qualification, ni les normes en matière de preuve auxquelles un biomarqueur doit se conformer pour être qualifié par les organismes de réglementation.

1.4 Principes généraux

Le contexte d'utilisation proposé pour un biomarqueur correspond aux données appuyant sa qualification. Il doit être clairement décrit dans la trousse de présentation. L'utilisation précise du biomarqueur dans le cadre de la mise au point du médicament ou du produit biotechnologique doit être décrite. Le contexte d'utilisation d'un biomarqueur dans la demande de qualification peut être précis ou général : le biomarqueur peut servir à un seul ou pour plusieurs médicaments ou produits biotechnologiques, voire à plusieurs classes de médicament.

La structure de la présentation doit être uniforme, sans égard au contexte proposé, et suffisamment souple pour s'adapter aux attributs précis de chaque présentation. En outre, la structure recommandée devrait faciliter la présentation et l'examen des futures demandes de qualification de biomarqueurs, élargissant ainsi l'utilisation du biomarqueur à de nouveaux

contextes, (par exemple, un contexte d'utilisation non clinique qui serait élargi à un contexte d'utilisation clinique).

Le format des données utilisées pour qualifier un biomarqueur peut varier considérablement selon le contexte. En raison de cette variation, seules des directives générales peuvent être fournies sur le format de données à utiliser dans les demandes de qualification d'un biomarqueur. Le format doit permettre une évaluation des données et peut comprendre des rapports, des tableaux et des données brutes (si les organismes de réglementation en font la demande et selon les pratiques pertinentes en vigueur). Le format de données doit être en phase avec la méthodologie et la plateforme utilisées pour analyser le biomarqueur en question. Des références aux normes et aux méthodes acceptées utilisées doivent être fournies, selon le cas.

La structure du dossier décrite dans la présente directive vise à soumettre des demandes de qualification de biomarqueur une fois que des données à l'appui suffisantes ont été fournies. Toutefois, cette structure peut également être envisagée pour les demandes visant à obtenir des avis scientifiques auprès des organismes de réglementation avant et pendant la génération des données sur les biomarqueurs devant appuyer la qualification.

Le format de demande de qualification recommandé respecte le format CTD afin de faciliter la présentation et l'examen. L'organisation générale proposée de la demande de qualification d'un biomarqueur décrite dans la présente directive correspond au format CTD, qui est composé de cinq parties (modules 1 à 5). Les sections de la demande de qualification de biomarqueur et les sections correspondantes dans le format CTD vont comme suit : la section 1 de l'ICH E-16 (Renseignements administratifs régionaux) correspond au module 1 du format CTD et contient des renseignements précis sur les procédures de qualification, la section 2 (Sommaires) correspond au module 2, la section 3 (Rapports sur la qualité) correspond au module 3, la section 4 (Rapports sur les études non cliniques) correspond au module 4 et la section 5 (Rapports sur les études cliniques) correspond au module 5. Des renseignements plus détaillés sont fournis dans le module 4 de l'ICH et dans d'autres directives pertinentes. Les demandeurs qui désirent soumettre une demande conformément au format électronique Common Technical Document (eCTD) doivent également consulter la directive M2 de l'ICH (Normes sur la transmission par voie électronique des renseignements relatifs à la réglementation) et les autres directives pertinentes, ainsi que les lois, recommandations et règlements nationaux et régionaux.

Pour faciliter l'intégration des biomarqueurs au processus de mise au point de médicaments ou de produits biotechnologiques à l'échelle mondiale, il est recommandé de soumettre les demandes de qualification simultanément aux organismes de réglementation concernés. Il faut prendre note que si un biomarqueur est déjà considéré comme qualifié par un organisme de réglementation, il n'est pas nécessaire de soumettre de nouveau les données générées dans le contexte d'utilisation qualifié dans le cadre d'une présentation de nouveau médicament, d'une demande de licence de produits biologiques ou d'une demande d'autorisation de mise en marché.

Il suffit de fournir un exemplaire du rapport d'évaluation de l'organisme de réglementation dans la présentation de nouveau médicament, la demande de licence de produits biologiques ou la demande d'autorisation de mise en marché, ou dans le cadre d'une autre procédure réglementaire pertinente.

2. STRUCTURE DES DEMANDES DE QUALIFICATION DE BIOMARQUEURS

La demande de qualification d'un biomarqueur doit comprendre les sections suivantes :

Section 1 : Renseignements administratifs régionaux

Section 2 : Sommaires

- Aperçu de la qualification d'un biomarqueur

Introduction, contexte d'utilisation proposé, description détaillée des données, évaluation critique intégrée des données et des méthodes, données supplémentaires requises provenant d'études en cours ou planifiées, et justification du contexte d'utilisation proposé.

- Sommaires généraux sur les aspects suivants (au besoin) :
 - Données sur les essais analytiques
 - Données sur les biomarqueurs non cliniques
 - Données sur les biomarqueurs cliniques

Si les données figurent dans une présentation de nouveau médicament, une demande de licence de produits biologiques ou une demande d'autorisation de mise en marché, le contenu de la section 2 doit être converti en chapitres dans les sections appropriées du module 2 du format CTD (comme Aperçu ou Sommaire général).

Section 3 : Rapports sur la qualité

- Caractéristiques structurelles, de fabrication et de qualité des médicaments expérimentaux dans les études de qualification du biomarqueur (s'il y a lieu)

On ne s'attend pas à ce que ces renseignements soient inclus dans une demande de qualification de biomarqueur autonome qui n'est pas soumise conjointement à une présentation de nouveau médicament, une demande de licence de produits biologiques ou une demande d'autorisation de mise en marché.

Section 4 : Rapports non cliniques

- Rapports sur la mise au point d'essais analytiques²
- Rapports de validation sur les essais analytiques²
- Rapports sur les études non cliniques (in vitro)
- Rapports sur les études non cliniques (in vivo, préciser les espèces)

Section 5 : Rapports cliniques

- Rapports sur la mise au point d'essais analytiques³
- Rapports de validation sur les essais analytiques²
- Rapports d'étude sur la pharmacologie clinique
- Rapports d'étude sur l'efficacité et l'innocuité cliniques

Le contenu recommandé pour chacune de ces sections est décrit en détail ci-dessous.

2.1 Section 1 : Renseignements administratifs régionaux⁴

Cette section devrait contenir des documents propres à chaque région, par exemple, les formulaires de demande ou la lettre d'accompagnement. Le contenu et le format de cette section peuvent être établis par les organismes de réglementation concernés.

2.2 Section 2 : Sommaires⁵

Par analogie avec la structure du format CTD, les demandes de qualification de biomarqueurs devraient comprendre un aperçu du biomarqueur où sont décrites et interprétées les forces et les limites des données soumises. Cet aperçu devrait être étayé par des sommaires de données techniques, précliniques et cliniques distincts, qui devraient présenter les données de l'étude sous forme de sommaires factuels détaillés comportant du texte, des tableaux et des schémas.

2.2.1 Aperçu de la qualification d'un biomarqueur

2.2.1.1 Introduction

Cette section devrait être concise. Elle peut comprendre une description de la maladie et du contexte expérimental, la définition du biomarqueur (par exemple, dans le cas d'un

² Correspond à la section 4.2 ou 4.3 du module 4 du format CTD.

³ Correspond à la section 5.3 du module 5 du format CTD

⁴ Correspond au module 1 du format CTD

⁵ Correspond au module 2 du format CTD

biomarqueur génomique, s'il s'agit d'un polymorphisme mononucléotidique, d'une variation dans le nombre de copies ou de la signature d'une expression génétique différentielle) et une justification de l'utilisation du biomarqueur dans le cadre de la mise au point du médicament ou du produit biotechnologique, de la découverte à la phase post-approbation.

Cette section devrait :

- résumer les principales caractéristiques du biomarqueur, notamment :
 - les forces et les limites (par exemple, comparaison avec les méthodes normalisées pertinentes, si ces données existent, présence ou absence de données sur les espèces et les populations pertinentes);
 - s'il s'agit d'un biomarqueur unique ou composite; dans le cas d'un biomarqueur composite, les composants et le processus de sélection des composants devraient être définis;
 - l'objectif et la méthodologie des études soutenant son utilisation (par exemple, une étude prospective ou rétrospective), les agents de comparaison utilisés et la taille des échantillons.

Cette section devrait également contenir un résumé du contexte d'utilisation proposé du biomarqueur. Des renseignements plus détaillés sur le contexte d'utilisation du biomarqueur devraient être fournis dans la section suivante.

2.2.1.2 Contexte d'utilisation

Les éléments décrivant le contexte d'utilisation d'un biomarqueur devraient comprendre (i) le domaine général, (ii) l'utilisation précise du biomarqueur, et (iii) les paramètres critiques qui définissent quand et comment les biomarqueurs seront utilisés. Le contexte d'utilisation peut être limité à l'utilisation dans le cadre de la mise au point d'un médicament ou d'un produit biotechnologique. On s'attend à ce qu'un biomarqueur proposé aux fins de qualification facilite les programmes de mise au point de médicaments ou de produits biotechnologiques ou l'utilisation de médicaments ou de produits biotechnologiques par rapport aux biomarqueurs actuellement offerts ou aux évaluations des paramètres de l'innocuité ou de l'efficacité.

Le contexte d'utilisation proposé d'un biomarqueur devrait être étayé par des données figurant dans le dossier de qualification initial soumis. Si l'organisme qui examine la demande cerne des incohérences entre le contexte proposé et les données, des données supplémentaires peuvent être fournies au cours des processus de qualification, si l'organisme y consent.

Le contexte d'utilisation peut être décrit selon la taxonomie suivante (voir l'exemple ci-dessous) :

Domaine (y compris, sans toutefois s'y limiter) :

Non clinique / Clinique

- Pharmacologie
- Toxicologie
- Efficacité
- Sécurité
- Maladie

Utilisation(s) précise(s) du biomarqueur Les biomarqueurs peuvent être destinés à une grande variété d'usages, y compris, sans toutefois s'y limiter, les suivants :

- Sélection de patients et de sujets dans le cadre d'une étude clinique
 - Critères d'inclusion et d'exclusion
 - Enrichissement ou stratification d'une étude
- Évaluation de l'état pathologique ou du pronostic
- Évaluation du mode d'action
 - Mécanisme du mode d'action pharmacologique
 - Mécanisme de l'effet thérapeutique
 - Mécanisme de la toxicité / réactions indésirables
- Optimisation de la dose
 - Dose sans effet observable (DSEO) chez les modèles animaux
 - Dose sans effet nocif observé (DSENO) chez les modèles animaux
 - Détermination de la dose en fonction d'un algorithme (posologie algorithmique quantitative)
 - Détermination de l'intervalle posologique probable
- Surveillance de la réponse au médicament
 - Surveillance de l'innocuité du médicament
 - Surveillance de l'efficacité du médicament
- Optimisation de l'efficacité
 - Indication / prédiction de l'efficacité du médicament
- Atténuation de la toxicité et des effets indésirables
 - Indication / prédiction de la toxicité et des effets indésirables
 - Détection / surveillance de l'apparition / réversibilité de la toxicité et des effets indésirables

Les paramètres critiques du contexte d'utilisation comprennent, sans toutefois s'y limiter, les suivants :

- Utilisation spécifique d'un médicament ou d'un produit biotechnologique / utilisation spécifique à une classe de médicaments / utilisation non liée à un médicament, un produit biotechnologique ou une classe de médicaments
- Diagnostic d'une maladie et phénotypes, pronostic ou stade
- Prélèvement d'échantillons
- Spécifications sur les essais
- Tissu ou processus physiologique ou pathologique
- Espèce
- Données démographiques, dont l'ascendance et l'origine géographique
- Facteurs environnementaux

Exemple de contextes d'utilisation de biomarqueurs

La mesure d'un biomarqueur pourrait s'appliquer à plusieurs contextes d'utilisation, selon l'utilisation générale ou précise décrite dans une même demande, comme le montrent les exemples de biomarqueurs génomiques suivants. Bien que des exemples hypothétiques de biomarqueurs génomiques soient décrits dans la présente section, les principes de la description du contexte s'appliquent à tous les types de biomarqueurs soumis aux fins de qualification.

i) Innocuité non clinique

Les taux d'ARN messager de la molécule *Kim-1* (kidney injury molecule 1) et de la clustérine (*Clu*) sont considérés comme des biomarqueurs génomiques de la toxicité induite par un médicament ou un produit biotechnologique dans les tubules rénaux dans le cadre d'études de toxicologie menées chez le rat. Le contexte de la présentation dans la demande de qualification du biomarqueur serait défini comme suit :

- *Domaine général* : Innocuité non clinique et toxicologie
- *Utilisation précise du biomarqueur* : évaluation du mécanisme de toxicité et optimisation de la dose (DSENO) dans les modèles animaux
- *Paramètres critiques du contexte d'utilisation* :
 - Utilisation spécifique à un médicament ou un produit biotechnologique : **non**
 - Spécifications sur les essais : **ARNm**
 - Tissu ou processus physiologique ou pathologique visé : **rein**
 - Espèce : ***Rattus norvegicus***

ii) Pharmacologie clinique / Métabolisme du médicament

Le polymorphisme génétique CYP2C9 produit des phénotypes à faible métabolisation et à forte métabolisation ainsi que des différences sur le plan de l'exposition au médicament A. Taux plasmatiques du médicament A chez les patients / sujets d'études cliniques chez qui les phénotypes CYP2C9 sont plus élevés en raison d'une réduction de la clairance métabolique. Le contexte de la présentation dans la demande de qualification du biomarqueur serait défini comme suit :

- *Domaine général* : Pharmacologie clinique / Métabolisme du médicament et innocuité
- *Utilisation précise du biomarqueur* : Sélection de patients et de sujets dans le cadre d'une étude clinique (critères d'inclusion et d'exclusion, enrichissement ou stratification d'une étude), optimisation de la dose chez un patient et prévision des effets indésirables / atténuation des risques
- *Paramètres critiques du contexte d'utilisation*:
 - Utilisation spécifique à un médicament ou un produit biotechnologique :
Médicament A
 - Spécifications sur les essais : **Génotypage**
 - Espèce : **Homo sapiens**
 - Données démographiques, dont l'ascendance et l'origine géographique : **fréquence allélique propre à une population**

iii) Innocuité clinique

L'allèle *HLA-B*1502* est associé à une augmentation du risque lié au syndrome de Stevens-Johnson après l'administration du médicament B à des sujets de l'ethnie chinoise Han.

- *Domaine général* : innocuité clinique
- *Utilisation précise du biomarqueur* : sélection des patients (critères d'inclusion et d'exclusion), innocuité prévue et mécanisme de l'effet indésirable / toxicité
- *Paramètres critiques du contexte d'utilisation* :
 - Utilisation spécifique à un médicament ou un produit biotechnologique :
Médicament B
 - Spécifications sur les essais : **Génotypage**
 - Espèce : **Homo sapiens**
 - Données démographiques, dont l'ascendance et l'origine géographique : **ethnie chinoise Han**

2.2.1.3 Sommaire de la méthodologie et des résultats

Cette section devrait fournir un sommaire détaillé des méthodes et des résultats dans l'ensemble des études, à l'aide de tableaux et de figures, au besoin. L'examen devrait être suivi d'une évaluation critique des résultats globaux, notamment une discussion et une interprétation des résultats par rapport au contexte proposé. Ce sommaire doit présenter et aborder les forces et les limites du programme de qualification du biomarqueur et des résultats des études, analyser les avantages du biomarqueur dans le contexte prévu et décrire comment les résultats de l'étude soutiennent son utilisation dans le contexte proposé.

Le sommaire doit également comprendre des observations importantes concernant la source des données, les lacunes cernées, un bref aperçu de leur lien avec le contexte proposé et comment combler ces lacunes dans les prochaines présentations. En outre, les principaux sujets cernés dans la discussion devraient être mentionnés.

2.2.1.4 Conclusion

La conclusion devrait :

- fournir une évaluation des avantages attendus de la demande à la lumière des résultats des études pertinentes, en déterminant notamment comment l'efficacité du biomarqueur soutient son utilisation dans le contexte proposé;
- répondre aux questions soulevées au cours des études de qualification du biomarqueur, en expliquant comment elles ont été évaluées et résolues;
- indiquer les questions non résolues et expliquer pourquoi elles ne devraient pas être considérées comme des obstacles à la qualification pour le contexte d'utilisation proposé ou décrire les plans de résolution, s'il y a lieu.

2.2.2 *Sommaires de données (données analytiques, non cliniques, cliniques; selon le cas)*

Les sommaires de données devraient comprendre un résumé factuel détaillé des données analytiques (mise au point des essais) ou de toute information technique supplémentaire, des études non cliniques et cliniques (selon le cas), y compris une analyse intégrée des études de qualification du biomarqueur, et des sommaires des études individuelles. Les sommaires de données devraient fournir des résultats pour l'ensemble des études à l'aide de tableaux, de représentations ou de figures, selon le cas.

Pour atteindre ces objectifs, cette section devrait :

- décrire et expliquer l'approche globale à l'égard du programme de qualification du biomarqueur, dont 1) les méthodes et les aspects pertinents de la méthodologie de l'étude, 2) la réplication technique et biologique, et 3) l'analyse statistique, y compris les énoncés des hypothèses, les paramètres et la justification de la taille des échantillons; décrire le motif justifiant la sélection de l'échantillon de population étudié dans la demande de qualification du biomarqueur et analyser les contraintes découlant de ce choix, celles associées au groupe ethnique ou à l'état pathologique, par exemple;
- prévoir des critères pour déterminer la stabilité des échantillons [par exemple (p. ex.), type, quantité et âge du spécimen, rendement de l'ADN, etc.];
- décrire les caractéristiques de la performance analytique de l'essai (par exemple, pour les essais in vitro, l'exactitude, la précision et les autres paramètres standard), y compris toute recommandation précise sur la manipulation des échantillons, leur entreposage et les exigences en matière de qualité, s'il y a lieu;
- décrire les résultats soutenant l'utilisation non clinique / clinique du biomarqueur (corrélation rétrospective ou prospective avec phénotype ou résultat).

Pour faciliter le processus d'examen de la réglementation, on encourage l'utilisation de graphiques et de tableaux dans le corps du texte. Dans cette section, il est préférable de ne pas répéter le matériel présenté intégralement dans d'autres sections; on recommande de faire référence à des présentations plus détaillées ailleurs dans les rapports d'études et dans d'autres documents (sections 4 et 5).

2.2.2.1 Sommaires des études individuelles

Cette section devrait fournir des sommaires des études individuelles comprises dans le dossier de qualification. Dans les cas où la demande est fondée principalement sur des publications scientifiques, des résumés et des tableaux clés tirés de ces publications peuvent être utilisés dans cette section. Ces sommaires devraient résumer l'information tirée de chacune des études pour lesquelles des rapports ou des manuscrits ont été inclus aux sections 4 et 5. La longueur de ces sections peut varier selon l'information à transmettre.

2.3 Section 3 : Qualité⁶

On se s'attend pas à ce que des données sur la qualité et la fabrication des médicaments ou des produits biotechnologiques figurent dans une demande de qualification d'un biomarqueur

⁶ Correspond au module 3 du format CTD

individuel qui n'est pas soumise conjointement à une présentation de nouveau médicament, une demande de licence de produits biologiques ou une demande d'autorisation de mise en marché.

2.4 Section 4⁷ (non clinique) et 5⁸ (clinique)

Dans ces sections, des rapports d'étude complets soutenant la qualification du biomarqueur doivent être fournis et des données brutes doivent être mises à la disposition des organismes de réglementation sur demande. Des renseignements sur la conformité aux bonnes pratiques cliniques (BPC) peuvent être inclus dans ces sections. S'il y a lieu, les rapports d'étude peuvent être préparés selon les directives pertinentes de l'ICH (p. ex., E3, E15, M4E, M4S). Dans les rapports d'étude, le format de données approprié dépendra des caractéristiques du biomarqueur mesuré (p. ex., biomarqueurs génomiques, polymorphismes mononucléotidiques et variation dans le nombre de copies) et de la méthodologie utilisée (p. ex., biomarqueurs génomiques, microréseau et réaction en chaîne de la polymérase).

Peu importe le biomarqueur étudié et la technologie utilisée, le motif justifiant la sélection de l'échantillon de population (p. ex., espèces, âge, sexe) et les autres variables liées au phénotype étudié doivent être décrits clairement. Les rapports d'étude utilisés pour produire les données appuyant la qualification du biomarqueur devraient faire état des variables critiques, y compris, sans toutefois s'y limiter, des suivantes :

- le nombre et la classification des patients / sujets d'études cliniques qui ont participé à l'étude sur le biomarqueur et le nombre et la classification des patients / sujets d'études cliniques pour lesquels on dispose de données évaluables sur le biomarqueur;
- les caractéristiques de performance de l'essai utilisé pour le biomarqueur, selon la corrélation rétrospective ou prospective avec les données sur les paramètres non cliniques et cliniques. Ces rapports doivent comprendre une description des méthodes et des méthodologies de l'étude, ainsi que des résultats de toute étude fonctionnelle réalisée;
- les variables qui pourraient avoir une incidence sur la validité de l'essai choisi et contribuer à l'interprétation des résultats :
 - le matériel ou la plateforme utilisée;
 - les normes actuellement reconnues à l'échelle internationale pour la technologie choisie;
 - les variables cliniques qui pourraient contribuer à l'interprétation des résultats, comme les aliments, l'activité physique, le calendrier de mesure;
- les méthodes et les logiciels utilisés pour analyser les données brutes.

À titre d'exemple, dans le cas des biomarqueurs génomiques, les paramètres critiques supplémentaires pourraient comprendre les éléments suivants :

⁷ Correspond au module 4 du format CTD
⁸ Correspond au module 5 du format CTD

- les critères utilisés pour déterminer la qualité des échantillons (p. ex., âge du spécimen, rendement de l'ADN, etc.);
- les méthodes utilisées pour déterminer l'expression génétique et la séquence de l'ADN ou d'autres caractéristiques structurelles comprenant les bases d'ADN modifiées (p. ex., des marques épigénétiques comme la 5-méthylcytosine);
- les critères de sélection des gènes des candidats, s'il s'agit de l'approche privilégiée (candidat par position, par fonction, selon les données sur le profil d'expression);
- les résultats des analyses des biomarqueurs génomiques, qui doivent être décrits, selon le cas, en fonction des normes actuellement reconnues à l'échelle internationale.

Des copies des autres documents appuyant la demande de qualification du biomarqueur doivent être fournies à la section 4 pour les données non cliniques et à la section 5 pour les données cliniques. Cela comprend, sans toutefois s'y limiter, les copies des documents de référence liés aux sections 2, 4 et 5. Ces documents de référence doivent comprendre, sans toutefois s'y limiter, les suivants :

- des articles publiés dans des revues évaluées par les pairs (y compris des méta-analyses);
- des avis d'experts concernant l'utilité des biomarqueurs émis par des établissements d'enseignement ou commerciaux, des organisations de patients, des consortiums public-privé et des comités de surveillance de la pratique médicale offrant des conseils sur cette utilité;
- des rapports d'évaluation ou d'autres documents pertinents émis par des organismes de réglementation (p. ex., rapports d'avis scientifiques pertinents);
- la description technique du fabricant des essais sur les biomarqueurs offerts sur le marché (s'il y a lieu).

3. ABRÉVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
BLA	Demande de licence de produit biologique (FDA)
CNV	Variations dans le nombre de copies
DSENO	Dose sans effet nocif observé
DSEO	Dose sans effet observable
MAA	Demande d'autorisation de mise en marché (EMA)
NDA	Présentation de nouveau médicament (FDA) et présentation de nouveau médicament au Japon (MHLW/PMDA)
PM	Faible métaboliseur
SNP	Polymorphismes mononucléotidiques