

AVIS

Notre référence : 15-113552-719

L'adoption pour l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) ligne directrice : E5(R1) : Facteurs ethniques influant sur l'acceptabilité des données cliniques d'origine étrangère

Santé Canada a le plaisir d'annoncer l'adoption de cette ligne directrice de l'ICH E5(R1) : Facteurs ethniques influant sur l'acceptabilité des données cliniques d'origine étrangère.

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

Bureau du métabolisme, de l'oncologie et des sciences de la reproduction (BMOSR)

Courriel : Enquetes_bmosr@hc-sc.gc.ca

Téléphone : 613-941-3171

Télécopieur : 613-941-1365



LIGNE DIRECTRICE

Facteurs ethniques influant sur l'acceptabilité des données cliniques d'origine étrangère
ICH thème E5(R1)

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

| | |
|---------------------|------------|
| Date d'approbation | 2015/12/18 |
| Date mis en vigueur | 2015/12/18 |

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 2015

also available in English under the following Title: Guidance Document: Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data, ICH Topic E5(R1)

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

| Première codification | Historique | Date | Nouvelle codification Novembre 2005 |
|-----------------------|--|----------------|---|
| E5 | Approbation par le Comité directeur à l'étape 2 et diffusion aux fins de consultation publique. | 5 mars 1997 | E5 |
| E5 | Approbation par le Comité directeur à l'étape 4 et adoption recommandée aux trois organismes de réglementation de l'ICH. | 5 février 1998 | E5 |

Version la plus récente de l'étape 4

| | | | |
|----|--|--------------|--------|
| E5 | Approbation par le Comité directeur de corrections rédactionnelles mineures après l'étape 4. | 11 mars 1998 | E5(R1) |
|----|--|--------------|--------|

Afin de faciliter la mise en œuvre de la ligne directrice E5, les experts de l'ICH ont préparé une série de questions et réponses, téléchargeable à partir du site Web de l'ICH à l'adresse suivante : <http://www.ich.org>

Historique des questions et réponses concernant la directive E5

Questions et réponses courantes concernant la directive E5 publiées sur le site Web

| | | | |
|--|-------------------------------------|---------------|--|
| Questions et réponses concernant la directive E5 | Approbation par le Comité directeur | Novembre 2003 | Questions et réponses concernant la directive E5 |
|--|-------------------------------------|---------------|--|

Table des matières

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUCTION | 1 |
| 1.1 Objectifs | 1 |
| 1.2 Contexte | 1 |
| 1.3 Portée..... | 2 |
| 2. ÉVALUATION DU DOSSIER CLINIQUE COMPRENANT DES DONNÉES D'ORIGINE ÉTRANGÈRE POUR DÉTERMINER S'IL SATISFAIT AUX EXIGENCES RÉGLEMENTAIRES DE LA NOUVELLE RÉGION | 3 |
| 2.1 Études supplémentaires à effectuer pour satisfaire aux exigences réglementaires en vigueur dans la nouvelle région | 4 |
| 3. ÉVALUATION DES DONNÉES CLINIQUES D'ORIGINE ÉTRANGÈRE POUR DÉTERMINER LEUR APPLICABILITÉ À LA NOUVELLE RÉGION..... | 4 |
| 3.1 Caractérisation de la sensibilité du médicament aux facteurs ethniques | 4 |
| 3.2 Dossier de transition..... | 5 |
| 3.2.1 Définition du dossier de transition et de l'étude de transition | 5 |
| 3.2.2 Nature et envergure de l'étude de transition | 6 |
| 3.2.3 Études de transition sur l'efficacité..... | 7 |
| 3.2.4 Études de transition sur l'innocuité..... | 9 |
| 4. STRATÉGIES DE MISE AU POINT POUR LE MARCHÉ MONDIAL | 10 |
| 5. RÉSUMÉ..... | 10 |
| GLOSSAIRE | 11 |
| ANNEXE A | 14 |
| ANNEXE B | 15 |
| ANNEXE C | 16 |
| ANNEXE D | 17 |

1. INTRODUCTION

La présente diirective vise à faciliter l'homologation des médicaments dans les régions* de l'ICH (voir le glossaire); on y décrit le cadre de travail recommandé pour évaluer l'impact que les facteurs ethniques* peuvent avoir sur l'effet des médicaments, c'est-à-dire sur leur efficacité et leur innocuité lorsqu'ils sont administrés suivant une posologie* et un régime posologique* donnés. Cette ligne directrice contient des conseils touchant les stratégies de réglementation et de mise au point à mettre en œuvre pour évaluer correctement l'influence des facteurs ethniques, tout en limitant au minimum la répétition des études cliniques et en permettant de mettre les médicaments à la disposition des patients sans délais inutiles. Pour appliquer cette directive, il convient de prendre en compte l'ensemble des directives de l'ICH. Dans le présent document, on entend par facteurs ethniques les facteurs liés aux caractéristiques génétiques et physiologiques (intrinsèques*) ainsi que culturelles et environnementales (extrinsèques*) d'une population (Annexe A).

1.1 Objectifs

- Décrire les caractéristiques que doivent posséder les données cliniques d'origine étrangère pour se prêter à l'extrapolation et ainsi s'appliquer à des populations différentes de celles auxquelles elles se rapportent, ce qui les rend acceptables comme base de l'homologation des médicaments dans une nouvelle région*.
- Décrire les stratégies de réglementation permettant de limiter au minimum la répétition des études cliniques et facilitant l'acceptation des données d'origine étrangère dans une nouvelle région.
- Expliquer comment les études de transition* sont utilisées, lorsqu'il y a lieu, pour l'application par extrapolation des données cliniques d'origine étrangère à une nouvelle région.
- Décrire les stratégies de mise au point permettant de caractériser l'influence des facteurs ethniques sur l'innocuité, l'efficacité, la posologie et le régime posologique des médicaments.

1.2 Contexte

Toutes les régions conviennent qu'il est souhaitable que les données cliniques d'origine étrangère satisfaisant à leurs normes réglementaires et obtenues en conformité avec les pratiques cliniques jugées acceptables dans leur territoire puissent être utilisées chez elles pour appuyer une demande d'homologation.

Toutefois, comme on craint que des différences ethniques influent sur l'innocuité, l'efficacité, la posologie et le régime posologique des médicaments dans la nouvelle région, on hésite à se fier aux données d'origine étrangère. C'est l'une des raisons qui ont souvent amené les autorités réglementaires de nouvelles régions à demander que les études cliniques d'origine étrangère

fournies à l'appui d'une demande d'homologation soient toutes, sinon en bonne partie, reprises dans la nouvelle région. Bien que les différences ethniques qui existent entre les populations puissent entraîner des différences en matière d'innocuité, d'efficacité, de posologie ou de régime posologique d'un médicament, bon nombre de produits ont des caractéristiques et des effets comparables dans toutes les régions. Le fait de reprendre la majeure partie de l'évaluation clinique de chaque composé peut retarder la mise à disposition de nouveaux traitements et mobiliser inutilement des ressources qui pourraient être consacrées à la mise au point de médicaments.

1.3 Portée

La présente directive repose sur l'hypothèse que le programme de mise au point clinique d'un médicament ne doit pas nécessairement être repris en entier dans une nouvelle région. Ainsi, nous y recommandons des stratégies permettant d'utiliser des données cliniques d'origine étrangère, en tout ou en partie, pour appuyer une demande d'homologation dans une nouvelle région. Il faut bien comprendre que l'intention n'est pas de modifier les exigences concernant les données à fournir à l'appui d'une demande d'homologation dans une nouvelle région; il s'agit plutôt de formuler des recommandations sur les situations dans lesquelles les données d'origine étrangère peuvent satisfaire aux exigences de la nouvelle région. Toutes les données versées au dossier clinique d'un médicament, y compris les données d'origine étrangère, doivent satisfaire aux normes applicables à la conception et à la conduite des études dans la nouvelle région, et doivent remplir les exigences réglementaires de la nouvelle région. Pour compléter le dossier clinique, la nouvelle région peut demander que les résultats d'études supplémentaires effectuées dans d'autres régions y soient versées.

Lorsque le dossier clinique satisfait aux exigences réglementaires de la nouvelle région, il ne reste plus qu'à déterminer si les données cliniques d'origine étrangère peuvent être appliquées par extrapolation à la population de la nouvelle région. Si les autorités réglementaires ou le promoteur craignent que des différences ethniques influent sur l'efficacité ou l'innocuité du médicament pour la population de la nouvelle région, il peut être nécessaire que le promoteur recueille un nombre limité de données cliniques supplémentaires dans la nouvelle région pour permettre aux données de faire la « transition » entre les deux régions.

Si le promoteur doit recueillir des données cliniques supplémentaires pour satisfaire aux exigences réglementaires de la nouvelle région, il est possible que les essais cliniques supplémentaires soient conçus de façon à ce qu'ils puissent aussi servir d'études de transition.

Ainsi, le promoteur et les autorités réglementaires de la nouvelle région évalueront une demande d'homologation pour déterminer :

1. si la demande est complète au regard des exigences réglementaires en vigueur dans la nouvelle région;
2. s'il est possible d'appliquer par extrapolation certaines parties de la demande (il peut s'agir de la totalité ou d'une bonne partie du dossier) à la nouvelle région en s'appuyant sur les études d'origine étrangère (Annexe B).

2. ÉVALUATION DU DOSSIER CLINIQUE COMPRENANT DES DONNÉES D'ORIGINE ÉTRANGÈRE POUR DÉTERMINER S'IL SATISFAIT AUX EXIGENCES RÉGLEMENTAIRES DE LA NOUVELLE RÉGION

Les autorités réglementaires de la nouvelle région évaluent le dossier clinique, y compris les données d'origine étrangère, pour déterminer s'il satisfait à toutes les normes réglementaires concernant la nature et la qualité des données, et ce, nonobstant l'origine des données, c'est-à-dire qu'il s'agisse de données provenant toutes d'une autre région (ou d'autres régions) ou résultant d'études réalisées dans la nouvelle région et dans une région étrangère. Le dossier clinique qui satisfait à toutes les exigences réglementaires de la région où la demande d'homologation est présentée est appelé dossier clinique « complet »* aux fins de la demande et de son éventuelle approbation. Les données cliniques d'origine étrangère que comprend le dossier clinique complet sont acceptables dans la mesure où elles peuvent être appliquées, par extrapolation, à la population de la nouvelle région.

Pour qu'une extrapolation soit envisageable, le dossier clinique complet, y compris les données d'origine étrangère, présenté aux autorités de la nouvelle région doit comporter les éléments suivants :

- Caractérisation adéquate des propriétés pharmacocinétiques*, des propriétés pharmacodynamiques*, de la relation dose-réponse ainsi que de l'efficacité et de l'innocuité du médicament dans la population de la ou des régions étrangères.
- Essais cliniques avec caractérisation de la relation dose-réponse, de l'efficacité et de l'innocuité. Ces essais doivent :
 - être conçus et réalisés suivant les normes réglementaires en vigueur dans la nouvelle région [par exemple (p. ex.), en ce qui a trait au choix des témoins] et être effectués suivant les bonnes pratiques cliniques (BPC);
 - être adéquats et bien contrôlés*;
 - porter sur des critères appropriés pour l'évaluation du traitement;
 - permettre d'évaluer des troubles cliniques médicalement définis et diagnostiqués de façon acceptable dans la nouvelle région.
- Caractérisation, dans une population comparable à celle de la nouvelle région, des propriétés pharmacocinétiques et, autant que possible, des propriétés pharmacodynamiques, et étude des relations dose-réponse en fonction de critères pharmacodynamiques. Cette

caractérisation peut être réalisée dans la région étrangère par l'étude d'une population représentative de la nouvelle région* ou dans la nouvelle région*.

Pour la préparation du dossier clinique complet, diverses directives de l'ICH touchant la conception et la conduite des études, les analyses et les rapports sur les essais cliniques peuvent être utiles en ce qui touche les bonnes pratiques cliniques (E6), l'évaluation de la relation dose-réponse (E4), la qualité des données relatives à l'innocuité (E1 et E2), la conduite d'études portant sur des personnes âgées (E7), la présentation des résultats des études (E3), les essais cliniques (considérations générales) (E8) et les aspects statistiques (E9). Une directive portant sur la constitution des groupes témoins pour les essais cliniques est actuellement en préparation (E10).

2.1 Études supplémentaires à effectuer pour satisfaire aux exigences réglementaires en vigueur dans la nouvelle région

Lorsque les données cliniques d'origine étrangère ne satisfont pas aux exigences réglementaires de la nouvelle région, les autorités réglementaires peuvent demander des essais cliniques supplémentaires comme, par exemple :

- des essais cliniques portant sur différents sous-groupes de la population tels que les personnes atteintes d'insuffisance rénale, de troubles hépatiques, etc.;
- des essais cliniques faisant intervenir différents éléments de comparaison et réalisés suivant la posologie et le régime posologique approuvés dans la nouvelle région;
- des études sur les interactions du produit avec d'autres médicaments.

3. ÉVALUATION DES DONNÉES CLINIQUES D'ORIGINE ÉTRANGÈRE POUR DÉTERMINER LEUR APPLICABILITÉ À LA NOUVELLE RÉGION

3.1 Caractérisation de la sensibilité du médicament aux facteurs ethniques

Pour évaluer la sensibilité d'un médicament aux facteurs ethniques, il est important de connaître ses propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques et de transposer ces propriétés pour mesurer l'efficacité et l'innocuité cliniques. On explique ce qu'est une évaluation raisonnable à l'Annexe C. Un médicament peut posséder certaines propriétés (classe chimique, voies métaboliques, classe pharmacologique) qui le rendent plus ou moins sensible à l'influence des facteurs ethniques (Annexe D). En général, lorsqu'un médicament est considéré comme « insensible aux facteurs ethniques », c'est-à-dire qu'il est peu susceptible d'avoir des effets différents dans des populations différentes, les données recueillies à son sujet dans une région se prêtent plus facilement à une extrapolation pour être appliquées à une autre région, et les données de transition nécessaires sont moins nombreuses.

La comparaison des effets des médicaments dans différentes régions nous permettra de mieux comprendre quels facteurs font qu'un médicament est sensible ou insensible aux facteurs ethniques. Pour l'instant, toutefois, il est évident qu'un mode d'élimination faisant intervenir une enzyme génétiquement polymorphe et une courbe dose-réponse à forte pente sont des caractéristiques qui rendent les différences d'origine ethnique plus probables. Par contre, dans le cas d'un médicament qui n'est pas métabolisé ou qui ne fait l'objet d'aucun mécanisme d'excrétion actif et qui se caractérise par une plage de doses thérapeutiques* étendue et une courbe dose-réponse à faible pente, les différences d'origine ethnique sont moins probables. L'évaluation de la sensibilité d'un médicament aux facteurs ethniques fait aussi intervenir l'expérience clinique acquise dans la nouvelle région avec des produits de la même classe de produits. En effet, il pourrait être plus facile de dire qu'un médicament conservera dans la nouvelle région les mêmes propriétés pharmacodynamiques et cliniques que dans la région étrangère si d'autres médicaments appartenant à la même classe pharmacologique ont été étudiés et approuvés dans la nouvelle région à des régimes posologiques comparables à ceux qu'on a appliqués dans la région d'origine.

3.2 Dossier de transition

3.2.1 Définition du dossier de transition et de l'étude de transition

Le dossier de transition comprend les éléments suivants : 1) renseignements tirés du dossier clinique complet pertinents pour la population de la nouvelle région, notamment les données sur les propriétés pharmacocinétiques, les données préliminaires sur les propriétés pharmacodynamiques et les données sur la relation dose-réponse, et 2) au besoin, une étude de transition permettant d'appliquer par extrapolation à la nouvelle région les données d'origine étrangère relatives à l'efficacité ou à l'innocuité du médicament.

L'étude de transition est une étude réalisée dans la nouvelle région pour recueillir des données sur les propriétés pharmacodynamiques ou des données cliniques relatives à l'efficacité, à l'innocuité, à la posologie et au régime posologique du médicament; ces données permettront d'appliquer par extrapolation les données cliniques d'origine étrangère à la population de la nouvelle région. L'étude de transition qu'on effectue pour évaluer l'efficacité du médicament peut apporter des données supplémentaires sur ses propriétés pharmacocinétiques dans la population de la nouvelle région. Lorsqu'aucune étude de transition n'est demandée sur l'efficacité du médicament dans la nouvelle région, une étude des propriétés pharmacocinétiques réalisée dans la nouvelle région peut être considérée comme une étude de transition.

3.2.2 Nature et envergure de l'étude de transition

Suivant les recommandations formulées dans la présente directive, lorsque le dossier clinique présenté aux autorités d'une nouvelle région satisfait aux exigences de la réglementation en vigueur dans la région en question, les autorités ne doivent demander que les données additionnelles nécessaires pour déterminer si les données d'origine étrangère du dossier clinique complet peuvent être appliquées par extrapolation à la nouvelle région. La sensibilité du médicament aux facteurs ethniques aide à déterminer combien de données supplémentaires sont nécessaires. Dans la plupart des cas, un seul essai suffit, s'il apporte les données nécessaires pour la nouvelle région et permet de confirmer que les données d'origine étrangère se prêtent à l'extrapolation, et il ne devrait pas être nécessaire de reprendre d'autres études. Signalons toutefois que même si une seule étude suffit pour faire la « transition » et appliquer à la nouvelle région les données recueillies ailleurs sur l'efficacité du médicament, le promoteur peut estimer utile d'obtenir les données nécessaires en effectuant plus qu'une étude. Par exemple, s'il est jugé nécessaire pour les besoins de la transition de faire une étude à doses fixes sur la relation dose-réponse en fonction d'un critère clinique, une étude à court terme avec critère pharmacologique peut servir à déterminer la ou les doses à utiliser dans l'étude de plus grande envergure (avec critère clinique).

Si les autorités réglementaires demandent une étude de transition ou que le promoteur décide d'en faire une, il est recommandé au promoteur et aux autorités réglementaires de discuter autant que possible de la nature de l'étude à réaliser. La sensibilité relative du médicament aux facteurs ethniques peut aider à déterminer s'il y a lieu de faire une étude de transition et, le cas échéant, en quoi cette étude doit consister. Les autorités réglementaires des régions où l'on a encore peu homologué de médicaments sur la base de données cliniques d'origine étrangère peuvent exiger une étude de transition même pour les composés insensibles aux facteurs ethniques. Lorsque l'acceptation interrégionale des données sera devenue plus courante, il sera plus facile de déterminer dans quelles situations l'étude de transition est nécessaire. On peut espérer qu'avec l'expérience, ce genre d'étude sera moins souvent exigé.

Ci-après sont énumérées quelques indications générales pouvant aider à déterminer si les données résultant d'une étude de transition se prêtent à l'extrapolation :

- Si l'étude de transition montre que la relation dose-réponse, l'innocuité et l'efficacité du médicament sont les mêmes dans la nouvelle région, on peut conclure sans hésitation que l'étude permet de faire la « transition » avec les données d'origine étrangère.
- Si l'étude de transition a été correctement réalisée et révèle que l'utilisation d'une dose différente dans la nouvelle région ne modifie pas le profil d'innocuité et

- d'efficacité du médicament dans une mesure importante par rapport au profil d'origine, il est souvent possible d'extrapoler pour appliquer les données d'origine étrangère à la nouvelle région, après l'ajustement de la dose approprié, si le bien-fondé de cette extrapolation est établi (p. ex., par des données sur les propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques).
- Si l'étude de transition n'a pas l'envergure nécessaire pour confirmer de façon adéquate que le profil des incidents thérapeutiques se prête à l'extrapolation et peut être appliqué à la nouvelle population, il peut être nécessaire de recueillir des données supplémentaires sur l'innocuité du médicament (voir 3.2.4).
 - Si l'étude de transition ne permet pas de vérifier l'innocuité et l'efficacité du médicament dans la nouvelle région, il faut des données cliniques additionnelles (p. ex. par des essais cliniques confirmatoires).

3.2.3 *Études de transition sur l'efficacité*

En général, pour les médicaments insensibles aux facteurs ethniques, la nature de l'étude de transition à faire (s'il y a lieu) dépend de l'expérience acquise avec les médicaments de la même classe que celui en attente d'homologation, et de la probabilité que des facteurs ethniques extrinsèques (notamment la conception et la conduite des essais cliniques) influent sur l'innocuité, l'efficacité et la relation dose-réponse. Dans le cas des médicaments sensibles aux facteurs ethniques, l'étude de transition est souvent nécessaire lorsque les populations des deux régions sont différentes. Voyons quelques exemples d'études de transition à envisager dans différentes situations :

- ***Aucune étude de transition exigée***

Dans certaines situations, l'extrapolation peut être faite sans étude de transition :

Lorsque le médicament est insensible aux facteurs ethniques et que les facteurs extrinsèques tels que les pratiques médicales et la conduite des essais cliniques sont à peu près comparables dans les deux régions.

Lorsque le médicament est sensible aux facteurs ethniques, mais que les deux régions sont ethniquement semblables et que l'expérience clinique acquise avec d'autres produits de la classe pharmacologique du médicament est suffisante pour qu'on puisse affirmer que l'efficacité, l'innocuité, la posologie et le régime posologique des produits de la classe en question sont comparables pour les patients des deux régions. Ce peut être le cas des médicaments de classes bien établies qui sont administrés à des doses semblables, mais pas nécessairement identiques, dans les deux régions.

- ***Études de transition portant sur des critères pharmacologiques***

Lorsque les régions sont ethniquement différentes et que le médicament est sensible aux facteurs ethniques, mais que les facteurs extrinsèques sont généralement semblables (p. ex., les pratiques médicales, la conception et la conduite des essais cliniques) et que le produit appartient à une classe de médicaments qui est bien connue dans la nouvelle région, une étude, effectuée dans la nouvelle région, sur les propriétés pharmacodynamiques réalisée avec témoins et portant sur des critères pharmacologiques supposés indicateurs de l'activité médicamenteuse pertinente (il pourrait s'agir d'un effet indirect bien connu) peut permettre de vérifier si les données recueillies sur l'efficacité, l'innocuité, la posologie et le régime posologique dans la région d'origine peuvent être s'appliquer à la nouvelle région. La mesure simultanée des propriétés pharmacocinétiques [c'est-à-dire (c.-à-d.) des concentrations sanguines] peut faciliter l'interprétation des résultats de ce type d'étude.

- ***Essais cliniques bien contrôlés***

Il est généralement nécessaire de réaliser dans la nouvelle région un essai clinique bien contrôlé, consistant souvent en une étude randomisée à doses fixes de la relation dose-réponse, dans les circonstances suivantes :

1. le choix de la dose est douteux;
2. peu d'expérience, sinon aucune, en ce qui touche l'acceptation des essais cliniques avec témoins réalisés dans la région étrangère;
3. pratique médicale différente (en ce qui touche, p. ex., la médication concomitante ou encore le plan ou la conduite des essais cliniques); ou
4. le produit appartient à une classe de médicaments peu connue dans la nouvelle région.

Selon la situation, l'essai peut reprendre l'étude d'origine étrangère ou consister en une étude de durée moindre portant sur un critère clinique standard ou sur un phénomène indirect validé comme la tension artérielle ou le cholestérol (il se peut qu'à la troisième phase des essais cliniques réalisés dans la région étrangère on ait fait des études plus longues portant sur d'autres critères).

Lorsque les données recueillies sur les propriétés pharmacodynamiques laissent penser que la réponse peut différer d'une région à l'autre, il est généralement nécessaire d'effectuer dans la nouvelle région un essai clinique bien contrôlé portant sur des critères cliniques. Les différences que présentent les propriétés pharmacocinétiques ne rendent pas toujours ce genre d'essai nécessaire, l'ajustement de la posologie étant parfois possible sans nouvel essai. Quoi qu'il en soit, lorsque le métabolisme présente des

différences notables d'une région à l'autre, il est souvent nécessaire de faire un essai clinique avec témoins.

Lorsque les pratiques médicales touchant la médication concomitante diffèrent dans une mesure significative, ou qu'un traitement adjuvant peut influencer sur l'efficacité ou l'innocuité du médicament, l'étude de transition doit être un essai clinique bien contrôlé.

3.2.4 Études de transition sur l'innocuité

Parfois, même lorsque les données cliniques d'origine étrangère démontrent l'efficacité et l'innocuité du médicament dans la région étrangère, des doutes peuvent subsister sur l'innocuité du médicament dans la nouvelle région. Les vérifications relatives à l'innocuité peuvent notamment consister à mesurer la fréquence exacte des incidents thérapeutiques relativement communs dans la nouvelle région et à détecter les incidents graves (aux environs de 1 %, leur évaluation nécessitant généralement quelque 300 patients). Selon l'aspect de l'innocuité qu'on souhaite vérifier, les données peuvent être recueillies dans les situations suivantes :

- On peut étendre l'étude de transition de l'efficacité du médicament, portant, par exemple, sur la relation dose-réponse, pour évaluer la fréquence des incidents thérapeutiques communs et détecter les incidents graves plus fréquents dans la nouvelle région. En soumettant l'essai à une étroite surveillance, on pourrait détecter les réactions graves plus fréquentes avant qu'un nombre inutilement élevé de patients soit exposé dans la nouvelle région. On pourrait aussi faire une petite étude de l'innocuité du médicament avant de réaliser l'étude de transition pour s'assurer qu'aucune réaction indésirable grave n'est fréquente.
- Si l'étude de transition sur l'efficacité du médicament n'est pas exigée, ou si elle est trop restreinte ou ne dure pas assez longtemps pour apporter des données suffisantes sur l'innocuité du médicament, il peut être nécessaire de faire une étude portant expressément sur l'innocuité. Ce serait le cas dans les circonstances suivantes :
 - lorsque les données d'origine étrangère font état d'un cas de référence d'incident thérapeutique grave;
 - lorsqu'on craint que la fréquence des incidents thérapeutiques soit différente dans la région étrangère;
 - lorsque l'étude de transition sur l'efficacité du médicament n'apporte que des données limitées sur son innocuité dans la nouvelle région, et que ces données ne se prêtent pas à l'extrapolation, ce qui empêche d'évaluer des éléments importants du profil d'innocuité comme la fréquence des incidents thérapeutiques communs ou graves.

4. STRATÉGIES DE MISE AU POINT POUR LE MARCHÉ MONDIAL

Si l'on caractérisait non seulement les propriétés pharmacocinétiques, mais aussi les propriétés pharmacodynamiques et la relation dose-réponse des médicaments au début du programme de mise au point, il serait peut-être plus simple de déterminer s'il y a lieu de recueillir des données de transition et, le cas échéant de quelle nature elles devraient être. Dès qu'un médicament est considéré à des fins de mise au point à l'échelle mondiale, il faudrait en déterminer la sensibilité aux facteurs ethniques (Annexe D). Idéalement, cette évaluation devrait être effectuée durant les premières phases cliniques de la mise au point, c'est-à-dire à l'étape de l'étude exploratoire des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques chez l'humain. Dans certains cas, il pourrait être utile de discuter de la conception des études de transition avec les autorités réglementaires concernées avant de terminer la préparation du dossier clinique. L'analyse du dossier clinique complet permet toutefois de décider de la nécessité d'une étude de transition et, s'il y a lieu, de la nature des données à recueillir. Dans le cas des produits mis au point pour le marché mondial, les études doivent porter sur des populations représentatives de celles des régions où les médicaments sont destinés à être homologués, et être réalisées suivant les directives de l'ICH.

Un promoteur peut juger préférable d'attendre à un stade plus avancé du programme de mise au point pour évaluer les propriétés pharmacocinétiques, les propriétés pharmacodynamiques, la posologie et le régime posologique du médicament dans des populations représentatives de celles de la nouvelle région. L'évaluation pharmacocinétique peut être une étude classique des propriétés pharmacocinétiques ou consister à appliquer les méthodes de la pharmacocinétique des populations dans des essais cliniques portant sur une population représentative de la nouvelle région ou sur la population même de la nouvelle région.

5. RÉSUMÉ

Dans cette ligne directrice, nous expliquons comment les promoteurs qui mettent au point des médicaments pour de nouvelles régions peuvent tenir compte de l'éventuelle influence des facteurs ethniques sur les effets (innocuité et efficacité) de leurs produits, et évaluer les risques et les avantages que ceux-ci peuvent présenter pour différentes populations. Les essais cliniques effectués à l'étranger pourraient apporter la plupart des données nécessaires, voire, dans certains cas, toutes les données nécessaires, pour l'homologation du médicament dans la nouvelle région, pourvu qu'ils soient effectués conformément aux exigences de la nouvelle région. Pour que les données cliniques d'origine étrangère soient acceptables dans la nouvelle région, on recueille des données de «transition» qui permettent de faire une extrapolation et ainsi d'appliquer à la nouvelle région les données concernant l'innocuité et l'efficacité du médicament recueillies par l'étude de la population de la ou des régions étrangères.

GLOSSAIRE

Composé insensible aux facteurs ethniques

Composé possédant des propriétés telles que son innocuité, son efficacité ou la relation dose-réponse le caractérisant ne sont guère susceptibles de changer de façon cliniquement significative sous l'influence de facteurs ethniques.

Composé sensible aux facteurs ethniques

Composé possédant des propriétés pharmacocinétiques, pharmacodynamiques ou autres qui permettent de penser que son innocuité, son efficacité ou la relation dose-réponse qui le caractérise sont susceptibles de changer de façon cliniquement significative sous l'influence de facteurs ethniques intrinsèques ou extrinsèques.

Données cliniques d'origine étrangère

Données cliniques obtenues ailleurs que dans la nouvelle région (c.-à-d. dans une région étrangère).

Dossier clinique complet

Dossier préparé pour appuyer la demande d'homologation et contenant les données cliniques exigées par la réglementation de la nouvelle région ainsi que des données sur les propriétés pharmacocinétiques applicables à la population de la nouvelle région.

Dossier de transition

Renseignements du dossier clinique complet applicables à la population de la nouvelle région; il s'agit notamment des données sur les propriétés pharmacocinétiques, des données préliminaires recueillies sur les propriétés pharmacodynamiques et sur la relation dose-réponse, et, au besoin, des données additionnelles obtenues par une étude de transition effectuée dans la nouvelle région et permettant d'appliquer à la population de la région en question les données d'origine étrangère sur l'innocuité et l'efficacité du médicament.

Essai adéquat et bien contrôlé

Un essai adéquat et bien contrôlé remplit les conditions suivantes :

- plan conçu pour qu'il soit possible de faire une comparaison valable avec contrôles, de façon à obtenir une mesure quantitative de l'effet du traitement;
- les méthodes utilisées réduisent au minimum le biais dû à la répartition des patients entre les différents groupes de traitement ainsi qu'à la mesure et à l'évaluation de la réponse au traitement;
- l'analyse des résultats est compatible avec l'évaluation des effets du traitement.

Étude des propriétés pharmacocinétiques

Étude de ce qu'il advient du médicament dans l'organisme, consistant habituellement à mesurer la concentration de celui-ci et de ses métabolites dans le sang (parfois aussi dans l'urine ou dans les tissus) en fonction du temps. Elle permet de caractériser l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion du médicament dans le sang ou d'autres tissus. Combinée à l'étude des propriétés pharmacodynamiques, elle permet de caractériser la relation entre la concentration mesurée dans le sang en fonction de l'importance et du moment de l'apparition des effets pharmacodynamiques.

Étude des propriétés pharmacodynamiques

Étude d'un des effets pharmacologiques ou cliniques du médicament chez des sujets humains, qui vise à caractériser la relation entre l'effet observé et la dose ou la concentration de médicament. Un effet pharmacodynamique peut être un incident thérapeutique (effet anticholinergique d'un tricyclique), une activité qu'on présume liée à un phénomène clinique favorable (activité bêtabloquante, effet sur les intervalles de l'ECG, inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou de la réponse de l'angiotensine I ou II), un effet à court terme souhaité, souvent un phénomène indirectement lié (tension artérielle, cholestérol), ou l'effet clinique favorable recherché (effets sur la douleur, la dépression, la mort subite).

Étude de transition

L'étude de transition est une étude supplémentaire qu'on effectue dans la nouvelle région afin de recueillir des données sur les propriétés pharmacodynamiques ou des données cliniques sur l'efficacité, l'innocuité, la posologie et le régime posologique du médicament en vue d'extrapoler les données cliniques d'origine étrangère pour les appliquer à la région en question. Une étude de transition peut apporter des données supplémentaires sur les propriétés pharmacocinétiques du médicament.

Extrapolation des données cliniques d'origine étrangère

Généralisation et application à la population d'une nouvelle région des données sur l'innocuité, l'efficacité et la relation dose-réponse recueillies par l'étude de la population d'une région étrangère.

Facteurs ethniques

Le terme « ethnique » vient du grec « ethnos » qui signifie nation ou peuple. Les facteurs ethniques sont des facteurs propres à une race où à d'importantes populations ayant des caractères et des coutumes en commun. Signalons que d'après cette définition, la notion d'ethnicité, vu ses aspects culturels et génétiques, a un sens plus large que la notion de race. On distingue les facteurs ethniques intrinsèques et les facteurs ethniques extrinsèques. (Annexe A) :

- **Facteurs ethniques extrinsèques :**
Facteurs liés à l'environnement et à la culture. Ils sont surtout déterminés par des phénomènes culturels et comportementaux, l'élément génétique étant moindre. À titre d'exemple, signalons les caractéristiques sociales et culturelles telles que les pratiques en usage en matière médicale, l'alimentation, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'exposition à la pollution et au soleil, le milieu socio-économique, l'observation des prescriptions médicales et, facteur qui influe beaucoup sur la fiabilité des études effectuées à l'étranger, les pratiques en usage dans la conception et la conduite des essais cliniques.
- **Facteurs ethniques intrinsèques :**
Facteurs contribuant à définir et à identifier une sous-population et qui peuvent influencer sur le caractère extrapolable des données cliniques d'une région à l'autre. À titre d'exemple, signalons le polymorphisme génétique, l'âge, le sexe, la taille, le poids, la masse maigre, la composition de l'organisme et les troubles organiques.

Méthodes de la pharmacocinétique des populations

Évaluation, en fonction d'une population, de la concentration d'un médicament à action générale, habituellement d'après deux mesures ou plus par patient en conditions de stabilité, chez tous les patients qui participent à l'essai clinique ou chez un groupe défini composé de certains d'eux.

Nouvelle région

Région où l'homologation du produit est demandée.

Plage de doses thérapeutiques

Différence entre la dose minimum efficace et la dose maximum procurant un effet plus favorable.

Population représentative de la nouvelle région

Population comprenant les principaux groupes raciaux présents dans la nouvelle région.

Posologie

Quantité de médicament administrée par prise ou par jour.

Régime posologique

Voie d'administration, fréquence d'administration et durée de l'administration du médicament à une dose donnée pendant une période donnée.

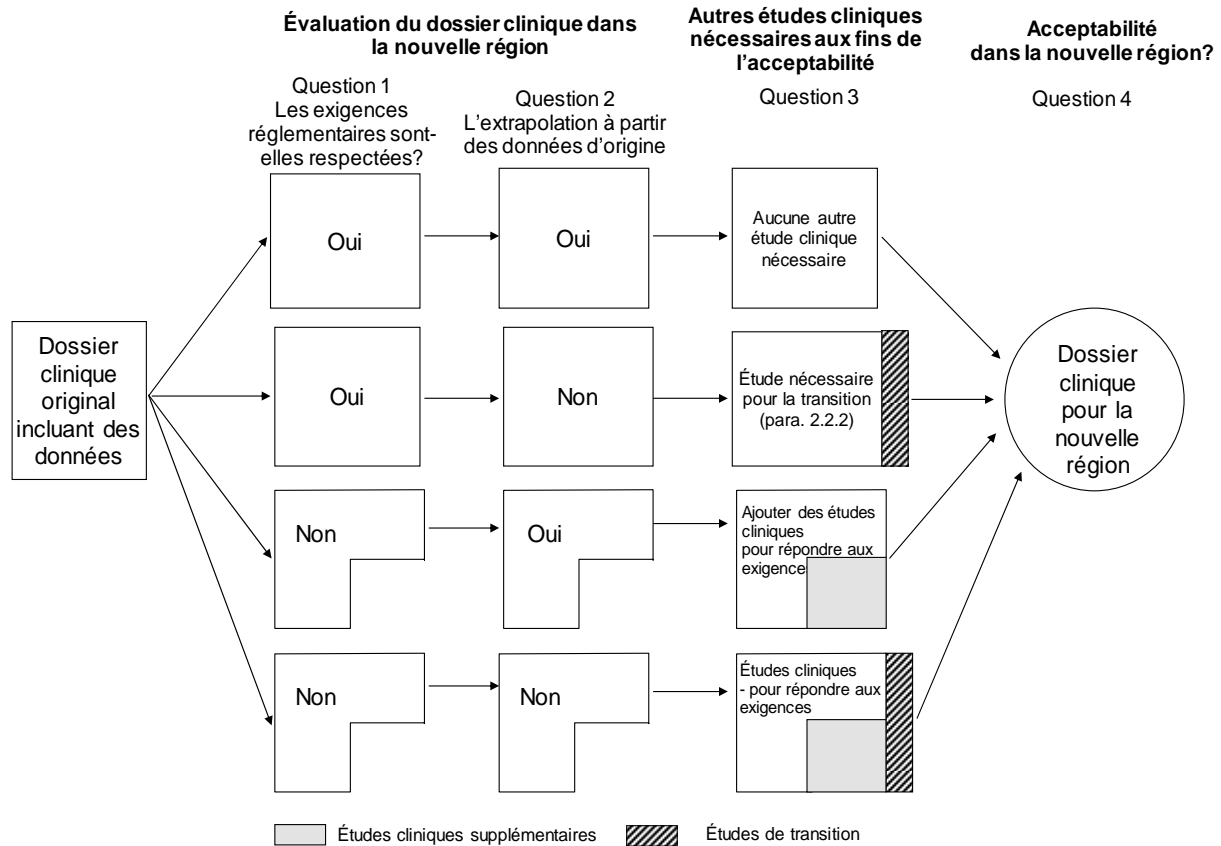
Régions de l'ICH

Union européenne, Japon et États-Unis.

ANNEXE A
Classification des facteurs ethniques intrinsèques et extrinsèques

| INTRINSÈQUE | | EXTRINSÈQUE |
|---|--|---|
| Génétique | Troubles physiologiques et pathologiques | Environnement |
| Sexe | Âge (enfants/personnes âgées) | Changements climatiques Lumière solaire Pollution |
| Taille | Foie | Culture |
| Poids corporel | Rein | Facteurs socio-économiques Niveau scolaire Langue |
| ADME | Fonctions cardiovasculaires | Pratique médicale Définition de la maladie/Diagnost Démarche thérapeutique Conformité des médicaments |
| Sensibilité des récepteurs | | |
| Race | | |
| Polymorphisme génétique du métabolisme du médicament | | |
| Maladies génétiques | Maladies | Tabacism Alcool Habitudes Stress Pratique réglementaire/bonnes prati cliniques (BPC) Méthode/Paramètres |

ANNEXE B
Évaluation de l'acceptabilité du dossier clinique



ANNEXE C

Considérations relatives aux propriétés pharmacocinétiques, aux propriétés pharmacodynamiques et à la relation dose-réponse

L'évaluation et la comparaison des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pour les trois groupes raciaux les plus importants dans les régions de l'ICH (soit les races asiatique, caucasienne et noire) sont déterminantes pour l'homologation des médicaments dans ces régions. L'évaluation pharmacocinétique de base doit permettre de caractériser l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME) du médicament et, lorsqu'il y a lieu, les interactions intervenant entre le médicament et les aliments ou entre le produit et d'autres médicaments.

Pour être satisfaisante, la comparaison des propriétés pharmacocinétiques du médicament chez les populations de deux régions doit permettre de déterminer de façon rationnelle quelles autres études pharmacodynamiques et cliniques (études de transition) il faut faire dans la nouvelle région. Contrairement aux propriétés pharmacocinétiques, dont les différences entre populations sont facilement identifiables et peuvent s'expliquer principalement par des facteurs ethniques intrinsèques, les propriétés pharmacodynamiques (efficacité clinique, innocuité et relation dose-réponse) peuvent varier sous l'effet de facteurs ethniques tant intrinsèques qu'extrinsèques, ce qui peut en rendre l'identification difficile, sauf si des études cliniques sont réalisées dans la nouvelle région.

Dans la ligne directrice E4 de l'ICH, on explique les diverses approches applicables à l'évaluation de la relation dose-réponse. En général, cette relation (ou relation concentration-réponse) doit être évaluée par rapport à un effet pharmacologique (lorsqu'un tel effet présente de l'intérêt) et à des critères cliniques dans la région étrangère. On peut aussi évaluer l'effet pharmacologique, y compris la relation dose-réponse qui le caractérise, dans la région étrangère en étudiant une population représentative de celle de la nouvelle région. La nécessité de recueillir des données cliniques sur l'efficacité clinique et la relation dose-réponse du médicament dans la nouvelle région dépend de la situation : par exemple, lorsque le produit appartient à une classe de médicaments bien connue et que l'effet pharmacologique est étroitement lié à l'efficacité clinique et à la relation dose-réponse, les données d'origine étrangère recueillies sur les propriétés pharmacodynamiques peuvent représenter une base suffisante pour l'homologation, si bien qu'il n'est pas nécessaire de recueillir d'autres données sur les critères cliniques et sur la relation dose-réponse dans la nouvelle région. L'évaluation des propriétés pharmacodynamiques, et, dans certains cas, des propriétés cliniques (y compris la relation dose-réponse), est importante parce qu'il se peut que la courbe de la réponse soit différente pour une nouvelle population. Certains phénomènes de ce genre ont été très étudiés; c'est le cas, par exemple, de la réponse de la tension artérielle aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, qui est réduite chez les Noirs.

ANNEXE D**La sensibilité d'un médicament aux facteurs ethniques**

Il peut être utile de déterminer les impacts que peuvent avoir les facteurs ethniques sur les propriétés pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et thérapeutiques d'un médicament pour déterminer quel type d'étude de transition il y a lieu de faire dans la nouvelle région. L'impact des facteurs ethniques sur les effets d'un médicament varie selon la classe pharmacologique à laquelle celui-ci appartient, les indications d'utilisation, l'âge et le sexe du patient. Aucune des propriétés d'un médicament ne permet d'en prévoir la sensibilité relative aux facteurs ethniques. La nature de l'étude de transition à réaliser est en définitive une question de jugement, mais l'évaluation de la sensibilité du médicament aux facteurs ethniques peut apporter des éléments éclairants.

Les médicaments qui possèdent les propriétés énumérées ci-dessous sont moins susceptibles d'être sensibles aux facteurs ethniques :

- Une courbe pharmacocinétique linéaire (PK)
- Une courbe pharmacodynamique (effet-concentration) (PD) plate tant pour l'efficacité que pour l'innocuité dans les plages de valeurs posologiques et de régimes posologiques recommandées (ce qui peut signifier que le médicament est bien toléré)
- Une plage de doses thérapeutiques* étendue (ce qui peut aussi signifier que le médicament est bien toléré)
- Un métabolisme minime ou comportant plusieurs voies métaboliques
- Une biodisponibilité élevée, ce qui rend les effets d'absorption alimentaire moins probables
- Un faible potentiel de liaison avec les protéines
- Un faible potentiel d'interaction avec les autres médicaments, avec les aliments et avec les maladies
- Un mode d'action non général
- Un faible potentiel d'utilisation non appropriée

Les médicaments qui possèdent les propriétés énumérées ci-dessous sont plus susceptibles d'être sensibles aux facteurs ethniques :

- Une pharmacocinétique non linéaire
- Une courbe pharmacodynamique à pente accentuée pour l'efficacité et l'innocuité (une légère modification de la dose détermine un grand changement dans les effets) dans les plages de valeurs posologiques et de régimes posologiques recommandées
- Une plage de doses thérapeutiques peu étendue
- Une transformation métabolique importante, surtout s'il n'y a qu'une voie métabolique, ce qui a pour effet d'accroître le potentiel d'interaction avec d'autres médicaments

- Un métabolisme faisant intervenir des enzymes génétiquement polymorphes
- L'utilisation du médicament comme bioprécurseur, ce qui peut mettre en jeu une conversion enzymatique ethniquement variable
- Une forte variation de la biodisponibilité d'un patient à l'autre
- Une faible biodisponibilité, ce qui rend les effets d'absorption alimentaire plus probables
- Une forte probabilité d'utilisation en co-médications multiples
- Une forte possibilité d'utilisation non appropriée, par exemple dans le cas des analgésiques et des tranquillisants