



Avis

Notre référence : 15-113993-89

L'adoption pour l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (l'ICH) ligne directrice : M3(R2) Questions et Réponse (R2) : Directive sur les études d'innocuité non cliniques requises pour les études cliniques chez l'humain et les autorisations de mise en marché de produits pharmaceutiques

Santé Canada a le plaisir d'annoncer l'adoption de cette ligne directrice de l'ICH M3(R2) QR(R2) : Directive sur les études d'innocuité non cliniques requises pour les études cliniques chez l'humain et les autorisations de mise en marché de produits pharmaceutiques.

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/>).

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



Santé
Canada Health
Canada

DOCUMENT FOIRE AUX QUESTIONS

Directive sur les études d'innocuité non cliniques requises
pour les études cliniques chez l'humain et les autorisations
de mise en marché de produits pharmaceutiques
ICH thème M3(R2)

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Date	2012/03/05
------	------------

Direction générale des produits de santé et des aliments

Canada

<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 maximisant 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: ICH guidance M3(R2) Q&A(R2): Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals

AVANT-PROPOS

Afin de faciliter la mise en œuvre de la ligne directrice E3, les experts de l'ICH ont préparé une série de questions et réponses

Historique du document

Code	Historique	Date
Questions et réponses - Directive M3(R2)	Approbation par le Comité directeur de l'ICH à l'étape 4	15 juin 2011
Questions et réponses (R1) - Directive M3(R2)	Approbation par le Comité directeur de l'ICH à l'étape 4 de la section 4 nouvellement ajoutée sur l'analyse de la toxicité liée aux associations de médicaments	20 décembre 2011
Questions et réponses (R2) - Directive M3(R2)	Approbation par le Comité directeur de l'ICH à l'étape 4 d'une question nouvellement ajoutée à la section 1 sur la dose limite pour les études de toxicité et de quatre sections nouvellement ajoutées sur la pharmacologie de l'innocuité, les essais cliniques exploratoires, la toxicité pour la reproduction et les études sur les jeunes animaux.	5 mars 2012

Reference

Directive ICH M3(R2) : Directive sur les études d'innocuité non cliniques requises pour les études cliniques chez l'humain et les autorisations de mise en marché de produits pharmaceutiques

(<http://www.ich.org/products/guidelines/multidisciplinary/article/multidisciplinary-guidelines.html>)

Table des matières

1. DOSE LIMITE POUR LES ÉTUDES DE TOXICITÉ	1
2. MÉTABOLITES	6
3. RÉVERSIBILITÉS DE LA TOXICITÉ.....	12
4. ANALYSE DE LA TOXICITÉ LIÉE AUX ASSOCIATIONS DE MÉDICAMENTS.....	15
5. INNOCUITÉ PHARMACOLOGIQUE	23
6. ESSAIS CLINIQUES EXPLORATOIRES	24
7. TOXICITÉ SUR LA REPRODUCTION.....	34
8. ÉTUDES DE JEUNES ANIMAUX.....	35

1. DOSE LIMITE POUR LES ÉTUDES DE TOXICITÉ

Date d'approbation		Questions	Réponses
1	Juin 2011	Pouvez-vous définir le calcul de la marge d'exposition correspondant à 50 fois l'exposition clinique et indiquer si cette marge se rapporte à l'exposition clinique thérapeutique prévue ou à la dose maximale atteinte pendant les essais de phase I?	<p>En général, les marges d'exposition doivent être calculées à l'aide des valeurs moyennes de la surface sous la courbe (SSC) du groupe ou de la cohorte chez les animaux à la dose maximale d'essai et chez les humains à l'exposition thérapeutique prévue. Dans certains cas particuliers, d'après des connaissances antérieures de la classe du composé, les limites d'exposition fondées sur la concentration maximale (C_{max}) pourraient également être adéquates (p. ex., si le médicament est susceptible de provoquer des convulsions).</p> <p>Lorsqu'on utilise la méthode de 50 fois l'exposition clinique, la dose élevée administrée dans les études de toxicité doit être sélectionnée de façon à produire une marge d'exposition 50 fois plus élevée que l'exposition clinique prévue aux doses les plus élevées proposées pour les études de phase II et de phase III; voir l'exception concernant les essais de phase III menés aux États-Unis [section 1.5 de la directive M3(R2) de l'ICH] ainsi que les réponses aux questions 2 et 3. Pour les essais cliniques de phase I, il est admis que l'on dépasse habituellement l'exposition thérapeutique et que des marges plus faibles sont appropriées (p. ex., voir les réponses aux questions 2 et 3).</p>
2	Juin 2011	Lorsqu'on utilise la méthode de 50 fois l'exposition clinique et que l'on n'observe aucun effet indésirable dans	Dans cette situation, si la dose a été augmentée jusqu'à $\frac{1}{50}$ de l'exposition maximale dans les études sur les animaux

<i>Date d'approbation</i>	<i>Questions</i>	<i>Réponses</i>
	<p>le cadre des études de toxicité chez les rongeurs et les non-rongeurs, est-il possible d'augmenter la dose clinique davantage si l'on a atteint la limite convenue de la dose clinique ($1/50$ de l'exposition atteinte à la dose la plus élevée dans les études sur les animaux) et que l'on n'a observé aucun effet indésirable chez les humains?</p>	<p>et qu'aucun effet indésirable lié au traitement n'est signalé chez les volontaires et les patients, il est possible dans le cas des études cliniques à court terme (p. ex., durée de 14 jours) d'augmenter encore la dose clinique de façon prudente jusqu'à $1/10$ de l'exposition maximale dans les études sur les animaux ou jusqu'à une dose qui entraîne des effets indésirables chez les humains, selon la dose la plus faible. Cette dose croissante est raisonnable, car la méthode 4 pour les essais cliniques exploratoires (qui ne visent pas à évaluer la dose maximale tolérée) prévoit l'administration de doses sur une période de 14 jours jusqu'à $1/10$ de la dose sans effet nocif observé (DSENO) dans le cadre des mêmes études de toxicité de première administration à des humains.</p>
<p>3</p>	<p>Juin 2011</p> <p>Lorsque les doses sont sélectionnées selon la méthode de 50 fois l'exposition clinique pour des études de toxicité et que des effets indésirables sont observés dans au moins l'une de ces études, mais qu'il ne s'agit pas d'effets limitant les doses, quelle est la limitation pour l'exposition clinique?</p>	<p>Il est possible d'augmenter les doses dans les études cliniques en fonction de la DSENO associée aux effets indésirables notés dans les études de toxicité. Dans ce cas, les doses cliniques ne doivent pas être limitées à la marge de 50 fois l'exposition clinique et doivent être fondées sur les méthodes d'évaluation des risques standard (p. ex., si les effets sont réversibles ou peuvent faire l'objet d'une surveillance, la gravité de l'indication, les effets indésirables notés dans les études cliniques). Prendre note de l'exception concernant les essais cliniques de phase III menés aux États-Unis [section 1.5 de la directive M3(R2) de l'ICH].</p>
<p>4</p>	<p>Juin 2011</p> <p>La dose limite pour la marge d'exposition correspondant à 50 fois l'exposition clinique s'applique-t-elle seulement aux petites molécules?</p>	<p>Oui, la dose limite pour la marge d'exposition correspondant à 50 fois l'exposition clinique s'applique seulement aux petites molécules. Tel qu'il est mentionné</p>

<i>Date d'approbation</i>		<i>Questions</i>	<i>Réponses</i>
			<p>dans la section sur la portée de la directive M3(R2) de l'ICH, cette dernière ne s'applique qu'aux produits biologiques à l'égard du calendrier des études non cliniques portant sur le développement clinique. La sélection de la dose élevée pour les études non cliniques sur les produits biologiques diffère de celle pour les petites molécules [voir la directive S6(R1) de l'ICH].</p>
5	Juin 2011	<p>Dans quelle mesure le promoteur doit-il justifier la dose maximale atteignable (DMA) dans son argument?</p>	<p>La DMA doit être une dose qui vise à maximiser l'exposition dans les études de toxicité plutôt que de maximiser la dose administrée. Toutefois, les volumes de formulation qui peuvent être administrés doivent être établis en fonction des caractéristiques anatomiques et physiologiques des espèces faisant l'objet de l'étude ainsi que des propriétés de la formulation, et ils peuvent avoir une incidence sur la DMA. De plus, la stabilité chimique et physique de la formulation est un critère important pour déterminer si l'utilisation est adéquate dans les études de toxicité et pourrait limiter le choix des excipients utilisés pour l'établissement de la DMA. Les seuils de solubilité peuvent limiter la dose pour certaines voies d'administration, comme la voie intraveineuse. Les seuils de solubilité ne sont habituellement pas considérés comme suffisants pour justifier la DMA pour certaines autres voies d'administration, comme la voie orale et par inhalation. Les caractéristiques de diverses formulations du produit à l'essai, présentant différentes propriétés (p. ex., phases aqueuse et non aqueuse et plusieurs viscosités), doivent être examinées avant l'administration des doses aux animaux. Les formulations les plus</p>

Date d'approbation		Questions	Réponses
			prometteuses (trois en général) doivent être évaluées chez les animaux afin de déterminer celle qui produit l'exposition maximale. Les excipients utilisés doivent faire l'objet d'une caractérisation adéquate dans les ouvrages scientifiques ou être sélectionnés en fonction de l'expérience (renseignements du promoteur ou d'un organisme de réglementation) afin de garantir qu'ils ne causeront pas de toxicité significative dans les conditions d'utilisation.
6	Juin 2011	Qu'advient-il si la toxicité limitant la dose n'est établie pour aucune espèce et si seulement une étude de toxicité non clinique a été réalisée chez chaque espèce avant l'étude de phase III (recommandation concernant la phase III pour les études menées aux États-Unis)?	Les directives sur la sélection de la dose élevée pour les études de toxicité générale s'appliquent, indépendamment de la durée ou de la complexité du paradigme de développement du médicament. Conformément à la recommandation concernant les études de phase III menées aux États-Unis [voir la section 1.5 de la directive M3(R2)], une évaluation des doses croissantes jusqu'à la dose maximale tolérée (DMT), la DMA ou la dose limite doit être réalisée afin de déterminer la toxicité.
7	Juin 2011	La directive sur la sélection de la dose élevée et la marge d'exposition correspondant à 50 fois l'exposition clinique selon la SSC s'appliquent-elles à des voies d'administration autres que la voie orale (p. ex., cutanée, par inhalation)?	Pour tout médicament destiné à produire une exposition systémique (y compris par voie transdermique), on juge que la méthode de 50 fois l'exposition clinique est appropriée. Dans le cas des médicaments topiques destinés à produire des effets locaux, en règle générale, la dose élevée dans les études de toxicité topique devrait être fondée sur la DMA et la DMT et pourrait ne pas atteindre les concentrations locales élevées ni les expositions générales élevées par rapport aux expositions atteintes à la dose clinique. Dans ce cas, la marge d'exposition générale correspondant à 50 fois l'exposition clinique

<i>Date d'approbation</i>	<i>Questions</i>	<i>Réponses</i>
		<p>n'est pas pertinente.</p> <p>En ce qui concerne les médicaments par inhalation à action systémique, la dose élevée dans une étude de toxicité par inhalation pourrait produire une valeur de SSC supérieure ou égale à 50 fois l'exposition générale clinique et une marge d'exposition correspondant à 10 fois la dose calculée délivrée aux poumons. Par contre, en ce qui concerne les médicaments par inhalation destinés à atteindre le poumon, la dose élevée pourrait produire une dose calculée délivrée aux poumons correspondant à 50 fois la dose clinique calculée délivrée aux poumons et une marge d'exposition correspondant à 10 fois l'exposition selon la SSC atteinte chez les humains à la dose clinique.</p>
8	Juin 2011 La marge de 50 fois l'exposition clinique s'applique-t-elle aux études sur les jeunes animaux? Peut-on utiliser cette marge pour sélectionner la dose la plus élevée à administrer dans les études de toxicité pour la reproduction?	<p>Des principes semblables de recours aux marges d'exposition pour limiter la dose la plus élevée devraient s'appliquer à certains autres types d'essais de toxicité, comme les études de toxicité sur les jeunes animaux dans le cadre desquelles on ne prévoit pas de toxicité.</p> <p>L'utilisation d'une marge de 50 fois l'exposition clinique pour les doses les plus élevées dans les études de toxicité pour la reproduction n'a pas encore été examinée; toutefois, la directive actuelle de l'ICH indique que la toxicité minimale devrait être provoquée chez les mères (animaux) auxquelles on administre les doses les plus élevées, bien que d'autres facteurs puissent aussi limiter la dose [voir la directive S5(R2) de l'ICH].</p>

<i>Date d'approbation</i>		<i>Questions</i>	<i>Réponses</i>
9	Mars 2012	Quelles limites d'exposition doivent être appliquées dans le cas des études cliniques de développement lorsque la dose la plus élevée dans les études non cliniques correspond à la dose limite, comme 1 000 mg/kg ou 2 000 mg/kg conformément à la section 1.5, ou à une DMA et qu'aucune toxicité n'est observée à cette dose?	La dose clinique pourrait être augmentée de façon prudente jusqu'à la dose produisant une exposition dans le plasma (SSC) correspondant à la moitié de celle observée chez l'espèce animale qui produit l'exposition la plus faible à la dose limite ou à la DMA. Si aucun effet indésirable n'est observé chez les humains à cette exposition clinique, il pourrait être justifié d'augmenter la dose de façon prudente en tenant compte des risques et des avantages.

2. MÉTABOLITES

<i>Date d'approbation</i>		<i>Questions</i>	<i>Réponses</i>
1	Juin 2011	Que signifie « degrés significativement plus élevés » dans l'énoncé suivant : « La caractérisation non clinique des métabolites humains n'est nécessaire que lorsque ce ou ces métabolites sont observés à des expositions supérieures à 10 % de l'exposition totale associée au médicament et à des degrés significativement plus élevés chez l'humain que l'exposition maximale constatée dans les études de toxicité »?	Le terme « degrés significativement plus élevés » ne laisse pas sous-entendre qu'un degré statistiquement plus élevé doit être observé. En règle générale, on considère que des différences d'au moins deux fois la valeur de la SSC (moyenne) sont significatives dans les analyses toxicocinétiques. Par conséquent, la caractérisation de la toxicité des métabolites serait généralement considérée comme adéquate lorsque l'exposition des animaux est d'au moins 50 % l'exposition observée chez les humains. Dans certains cas, notamment lorsqu'un métabolite constitue la majeure partie de l'exposition humaine totale, il convient que l'exposition au métabolite chez les animaux soit plus élevée que celle chez les humains (voir également la question 12). Il est alors important d'atteindre une exposition plus élevée au métabolite chez

<i>Date d'approbation</i>	<i>Questions</i>	<i>Réponses</i>
		les animaux, car ce métabolite représente la majeure partie de l'exposition humaine.
2	Juin 2011 Quels sont la définition et le calcul de la méthode de 10 %?	Le seuil de 10 % se rapporte au cas où le métabolite humain est supérieur à 10 % de l'exposition totale au médicament et aux métabolites mesurée, qui est habituellement fondée sur la SSC moyenne des groupes (p. ex., SSC _{0-inf}).
3	Juin 2011 Lorsque la caractérisation de la toxicité des métabolites est requise, dans quels types d'études non cliniques <i>in vivo</i> est-il important d'atteindre une exposition systémique suffisante à un métabolite?	Il est important que l'exposition au métabolite soit suffisante chez une espèce dans le cadre de l'évaluation de la toxicité générale, chez une espèce dans le cadre d'une étude de cancérogénicité lorsqu'une évaluation de la cancérogénicité est justifiée (ou chez une espèce dans le cadre du test du micronoyau <i>in vivo</i> lorsque l'évaluation de la cancérogénicité n'est pas justifiée) et chez une espèce dans le cadre d'une étude de développement embryofœtal.
4	Juin 2011 Les études de génotoxicité <i>in vitro</i> sont-elles recommandées pour les métabolites? Dans le cas où une évaluation de la génotoxicité est justifiée pour un métabolite, est-il suffisant d'effectuer une évaluation des relations quantitatives structure-activité (RQSA) ou faut-il mener des études de génotoxicité?	Ce thème est hors de la portée de la directive M3(R2) de l'ICH.
5	Juin 2011 Les données sur l'exposition aux métabolites tirées de l'étude sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion après administration d'une dose unique radiomarquée chez l'humain sont-elles suffisantes pour	Une évaluation visant à déterminer si un métabolite correspond à 10 % de l'exposition totale au médicament peut être fondée sur les données sur l'administration d'une dose unique chez les humains. Il n'est généralement pas

<i>Date d'approbation</i>	<i>Questions</i>	<i>Réponses</i>
	<p>comparer les expositions observées dans les études de toxicité chez les animaux sans évaluation des concentrations à l'état d'équilibre, qui ne peut être réalisée par l'administration de doses cliniques radiomarquées?</p>	<p>possible de mesurer la SSC de tous les métabolites à l'aide de méthodes n'utilisant pas le radiomarquage, particulièrement dans le cas des médicaments qui sont associés à de nombreux métabolites. Dans ce cas, une étude d'exposition à dose unique radiomarquée permet d'obtenir une estimation raisonnable de l'exposition totale au médicament chez l'humain et constitue une base adéquate pour le calcul visant à déterminer si un métabolite est supérieur à 10 %. (Un métabolite ne peut être supérieur à 10 % des substances totales issues du médicament si les méthodes n'utilisant pas le radiomarquage indiquent qu'un métabolite est inférieur à 10 % de tout composé issu du médicament. Par exemple, $P+M_1+M_2+\dots M_n = \text{total}$; si M_1 est inférieur à 10 % de P ou M_1 est inférieur à 10 % de tout M, M_1 est alors inférieur à 10 % du total. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'effectuer une évaluation supplémentaire.)</p> <p>Si, pendant le développement, les données sur l'exposition normalement obtenues d'études à doses multiples chez les humains indiquent que les concentrations d'équilibre d'un métabolite sont supérieures à 10 %, il convient d'envisager une évaluation non clinique supplémentaire du métabolite.</p> <p>En général, on peut comparer les données sur l'exposition provenant d'études non cliniques et celles provenant d'études cliniques à dose unique pour déterminer si une caractérisation plus poussée de la toxicité du métabolite est nécessaire. En ce qui concerne les métabolites pour</p>

Date d'approbation		Questions	Réponses
			lesquels il a été déterminé qu'ils n'étaient supérieurs à 10 % des substances issues du médicament chez les humains qu'après l'administration de doses répétées, les concentrations à l'équilibre (cliniques et non cliniques) doivent être utilisées pour évaluer le caractère adéquat des marges d'exposition.
6	Juin 2011	<p>La directive indique ce qui suit : « La caractérisation non clinique des métabolites humains n'est nécessaire que lorsque ce ou ces métabolites sont observés à des expositions supérieures à 10 % de l'exposition totale associée au médicament et à des degrés significativement plus élevés chez l'humain que l'exposition maximale constatée dans les études de toxicité. »</p> <p>Lorsque l'on compare une exposition aux métabolites humains avec l'exposition maximale à ces métabolites dans les études de toxicité, faut-il toujours utiliser l'exposition la plus élevée atteinte dans les études sur les animaux ou est-il plus approprié dans certains cas d'utiliser l'exposition à la DSENO, à la DSEO ou à la DMT?</p>	Comme les métabolites et le médicament d'origine contribuent au profil de toxicité dans les organes cibles observé chez les animaux à la DMT, la comparaison des expositions entre les espèces doit être effectuée à la DMT chez les animaux par rapport à l'exposition maximale chez les humains à la dose thérapeutique, en supposant que la toxicité en question peut faire l'objet d'une surveillance adéquate chez les humains et qu'elle ne présente aucun risque inacceptable. Si la toxicité à la DMT ne peut faire l'objet d'une surveillance chez les humains ou si elle présente un risque inacceptable, la comparaison des expositions doit être effectuée à la DSENO pour la toxicité en question.
7	Juin 2011	À quel moment les données sur les métabolites non cliniques doivent-elles être obtenues?	Tel qu'il est décrit au paragraphe 1 de la section 3 de la directive M3(R2) de l'ICH, les données sur le métabolisme <i>in vitro</i> chez les animaux et les humains doivent être évaluées avant la mise en œuvre des essais cliniques chez les humains. Avant d'exposer un grand nombre de sujets humains au médicament ou d'administrer le traitement pendant une longue durée

<i>Date d'approbation</i>	<i>Questions</i>		<i>Réponses</i>
			(généralement, avant la phase III), il convient d'obtenir les données sur le métabolisme <i>in vivo</i> chez les espèces étudiées et les humains.
8	Juin 2011	Nous cherchons une clarification concernant les métabolites qui ne présentent pas nécessairement de préoccupation toxicologique. Qu'entend-on par « la plupart » dans l'énoncé « la plupart des composés conjugués du glutathion »? Les acylglucuronides pouvant faire l'objet de réarrangements chimiques peuvent-ils être considérés comme un exemple de préoccupation? Que devons-nous faire dans le cas des métabolites chimiquement réactifs?	Bien qu'il existe des exceptions relativement rares, la plupart des composés conjugués du glutathion sont formés par la conjugaison avec des métabolites réactifs, ce qui forme des métabolites d'excrétion qui ne présentent pas de préoccupation toxicologique. La plupart des glucuronides ne sont pas préoccupants, sauf ceux qui font l'objet de réarrangements chimiques (p. ex., acylglucuronides réactifs). Bien qu'ils présentent une préoccupation toxicologique, les métabolites extrêmement réactifs ne s'accumulent généralement pas dans le plasma en raison de leur courte demi-vie. Il n'est habituellement pas possible de réaliser des essais distincts sur des métabolites extrêmement réactifs en raison de leur instabilité, mais on suppose qu'ils contribuent à la toxicité non clinique globale du médicament.
9	Juin 2011	Des études pharmacologiques d'innocuité doivent-elles être menées sur les métabolites pour lesquelles la caractérisation non clinique est requise?	En règle générale, les études cliniques portant sur l'évaluation des paramètres pharmacologiques d'innocuité sont réalisées pendant la phase I. Ces paramètres auront déjà été évalués chez les humains avant que soit effectuée la caractérisation complète des métabolites. Par conséquent, les études pharmacologiques d'innocuité non cliniques ne sont généralement pas requises pour la caractérisation des métabolites. Toutefois, si l'on observe un signe pharmacologique d'innocuité chez les humains que l'on n'avait pas prévu dans les études non cliniques sur la substance d'origine, il convient d'envisager la

Date d'approbation		Questions	Réponses
			réalisation d'études pharmacologiques d'innocuité supplémentaires sur ces métabolites humains afin d'éclaircir le mécanisme (voir les lignes directrices S7A et B de l'ICH).
10	Juin 2011	Qu'entend-on par données biochimiques <i>in vitro</i> au paragraphe 1 de la section 3 de la directive M3(R2) de l'ICH?	Les données biochimiques <i>in vitro</i> comprennent l'évaluation métabolique <i>in vitro</i> (p. ex., inhibition du CYP, essais d'activation du récepteur pregnane X [PXR]). Elles peuvent également comprendre des études sur les microsomes hépatiques ou les hépatocytes ou encore des études sur les interactions potentielles par les transporteurs de médicaments.
11	Juin 2011	En quoi doit consister la conception des études non cliniques sur les métabolites (espèces, durée, type d'étude, etc.)?	Ce niveau de détail est généralement hors de la portée de la directive M3(R2) de l'ICH; la conception des études doit être fondée sur le jugement scientifique et réalisée au cas par cas en consultation avec les organismes de réglementation. Se reporter également aux réponses aux autres questions (p. ex., questions 3 et 9).
12	Juin 2011	La directive sur les métabolites énoncée dans la directive M3(R2) de l'ICH s'applique-t-elle à un promédicament (c.-à-d. lorsqu'un métabolite contribue à une grande part de l'activité pharmacologique)?	La directive ne traite pas expressément des promédicaments. Si la conversion du promédicament en métabolite actif est similaire chez les espèces animales et les humains, il est alors possible d'utiliser une méthode d'essai standard, comme il est recommandé dans la directive M3(R2) de l'ICH. Si le métabolite actif n'est pas produit adéquatement chez les espèces animales, la molécule cible pour l'évaluation toxicologique est alors le métabolite actif, de sorte qu'il serait approprié d'effectuer des essais supplémentaires outre que ceux recommandés pour les métabolites. Dans ce cas, le calendrier des essais

<i>Date d'approbation</i>		<i>Questions</i>	<i>Réponses</i>
			non cliniques sur le métabolite actif doit concorder avec le calendrier général présenté dans la directive M3(R2) de l'ICH plutôt que le calendrier prévu pour les essais sur les métabolites figurant à la section 3.

3. RÉVERSIBILITÉS DE LA TOXICITÉ

<i>Date d'approbation</i>		<i>Questions</i>	<i>Réponses</i>
1	Juin 2011	Quand est-il pertinent d'effectuer une évaluation de la réversibilité et est-il important que la réversibilité soit complète ou suffit-il de prouver qu'elle peut éventuellement le devenir?	<p><i>La directive M3(R2) de l'ICH mentionne ce qui suit dans la section 1.4 sur les principes généraux :</i></p> <p><i>« L'évaluation de l'innocuité non clinique cherche à caractériser les effets toxiques du produit sur les organes cibles, la dépendance à la dose, le rapport à l'exposition et, s'il y a lieu, la réversibilité potentielle. »</i></p> <p>L'évaluation du potentiel de réversibilité de la toxicité (c.-à-d. retour à l'état normal ou initial) devrait être fournie dans le cas où une toxicité grave surviendrait pendant une étude non clinique et qui pourrait avoir des effets indésirables dans le cadre de l'étude clinique. Cette évaluation peut être fondée sur une étude de réversibilité ou sur une évaluation scientifique.</p> <p>L'évaluation scientifique de la réversibilité peut comprendre l'étendue et la gravité de la lésion pathologique, la capacité régénératrice du système organique montrant l'effet ainsi que les données sur les autres médicaments qui causent l'effet en question. Il</p>

<i>Date d'approbation</i>	<i>Questions</i>	<i>Réponses</i>
		<p>n'est donc pas toujours essentiel de prévoir une période de récupération (groupe ou étude) pour conclure si un effet indésirable est réversible ou non. La démonstration d'une réversibilité complète n'est pas essentielle. Une tendance vers la réversibilité (diminution de la fréquence ou de la gravité) ainsi que l'étude scientifique montrant que cette tendance mènera effectivement à une réversibilité complète sont généralement suffisantes. Si on ne prévoit pas que la réversibilité complète soit possible, il faut le mentionner dans l'évaluation du risque clinique.</p> <p>Une étude de toxicité qui comprend une période sans administration de doses à la fin de celle-ci est habituellement justifiée si une évaluation scientifique ne permet pas de prévoir si la toxicité sera réversible et si :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. il y a une toxicité grave à la suite des expositions cliniquement pertinentes (p. ex., exposition correspondant à un maximum de 10 fois l'exposition clinique); 2. la toxicité est seulement détectable lorsque la physiopathologie chez les humains se trouve à un stade avancé et lorsqu'on prévoit une réduction significative du fonctionnement des organes. (Dans de telles situations, l'évaluation de la réversibilité devrait également être envisagée même si l'exposition correspond à plus de 10 fois l'exposition clinique.)

<i>Date d'approbation</i>	<i>Questions</i>	<i>Réponses</i>
		<p>Une étude de toxicité qui comprend une période sans administration de doses à la fin de celle-ci n'est habituellement pas justifiée lorsque la toxicité :</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. peut facilement faire l'objet d'une surveillance chez les humains à un stade précoce, et ce, avant que la toxicité s'aggrave; 4. est connue pour n'avoir aucune incidence sur l'humain (p. ex., toxicité pour la glande de Harder chez les rongeurs); 5. n'est observable qu'en cas de fortes expositions qui ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes (voir l'exception indiquée au point 2 plus haut); 6. est similaire à celle provoquée par des agents apparentés, et la toxicité observée dans le cadre des expériences cliniques antérieures qui utilisaient ces mêmes agents est jugée comme un risque gérable. <p>Si une étude de réversibilité s'avère nécessaire, celle-ci devrait être en mesure d'appuyer les études cliniques qui ont une durée semblable à celle durant laquelle des effets indésirables ont été observés en milieu non clinique. Toutefois, en général, une étude de réversibilité n'est pas requise pour corroborer les essais cliniques d'une durée équivalente à celle durant laquelle l'effet indésirable n'a pas été observé en milieu non clinique.</p> <p>S'il est prouvé qu'une lésion particulière est réversible dans une étude de courte durée (p. ex., deux semaines ou un mois) et qu'elle ne s'aggrave pas pendant des études de</p>

<i>Date d'approbation</i>		<i>Questions</i>	<i>Réponses</i>
			<p>longue durée, il n'est alors généralement pas justifié de répéter l'évaluation de réversibilité dans le cadre d'études de toxicité de longue durée.</p> <p>Si une étude de réversibilité s'avère nécessaire, il est utile de la mener dans le cadre d'une étude de toxicité chronique, afin que toutes les toxicités préoccupantes puissent être évaluées dans une seule et même étude, à condition qu'il ne soit pas essentiel de la mener plus tôt en vue d'appuyer un essai clinique particulier.</p>

4. ANALYSE DE LA TOXICITÉ LIÉE AUX ASSOCIATIONS DE MÉDICAMENTS

<i>Date d'approbation</i>		<i>Questions</i>	<i>Réponses</i>
1	Décembre 2011	Si au moins deux produits à un stade avancé sont administrés de façon concomitante, mais que l'exposition (doses) des humains à l'un d'entre eux est plus élevée que celle qui a déjà été approuvée, est-il important de mener une étude sur la toxicité liée à l'association médicamenteuse ou bien les données non cliniques existantes ainsi que l'expérience clinique à l'égard de la dose inférieure sont-elles suffisantes pour ce qui est de se conformer à l'évaluation non clinique?	Si l'administration concomitante des deux produits a déjà fait l'objet d'une expérience clinique, il n'est généralement pas recommandé d'effectuer une étude sur la toxicité liée à l'association médicamenteuse concernant l'augmentation de l'exposition (doses) à l'un de ces produits, sauf s'il y a des raisons de s'inquiéter sur le plan de la toxicologie. Le niveau de préoccupation est fonction des nouvelles marges d'exposition, du profil d'innocuité établi des agents individuels, de l'étendue de l'expérience relative à l'administration concomitante et de la capacité de surveillance des effets indésirables potentiels chez les humains. Si une étude est menée en réponse à une préoccupation liée à l'augmentation de l'exposition (doses), il faut généralement la terminer avant de mener

<i>Date d'approbation</i>		<i>Questions</i>	<i>Réponses</i>
			les études cliniques portant sur l'association médicamenteuse. S'il n'existe aucune expérience clinique quant à l'administration concomitante des produits, se rapporter au paragraphe 4 de la section 17 de la directive M3(R2) de l'ICH.
2	Décembre 2011	La section 17 énonce ce qui suit : « Si les études non cliniques sur l'embryon ou le fœtus ont indiqué qu'aucun des agents ne présente de risque potentiel pour le développement humain, les études sur l'association médicamenteuse ne sont pas recommandées sauf si l'on s'inquiète, au vu des propriétés de chaque composant, que leur association puisse donner lieu à un risque pour les humains. » Cet énoncé est conforme au document d'orientation de l'Agence européenne des médicaments (EMA), mais il va à l'encontre du document d'orientation de la Food and Drug Administration (FDA) qui indique qu'il faut mener des études sur les effets de l'association médicamenteuse sur le développement embryofœtal, sauf si l'on sait déjà que la substance pharmaceutique commercialisée ou la nouvelle entité moléculaire présente un risque important de toxicité pour le développement (p. ex., le médicament commercialisé a été classé dans la catégorie « D » ou « X » de risque durant la grossesse). Veuillez préciser si la directive de l'ICH prévaut sur les directives régionales dans les cas où on note une telle divergence.	Les énoncés formulés dans les lignes directrices de l'ICH représentent un consensus de l'ensemble des organismes participants et traduisent les recommandations actuelles de chaque organisme de réglementation sur un sujet donné.
3	Décembre 2011	La directive actuelle indique que, dans le cas des associations composées de produits à un stade avancé dont l'administration concomitante a fait l'objet d'une	Cette section de la directive ne vise pas uniquement les produits commercialisés. Dans la directive M3(R2) de l'ICH, on définit l'expérience clinique adéquate comme

<i>Date d'approbation</i>		<i>Questions</i>	<i>Réponses</i>
		<p>expérience clinique adéquate, il n'est généralement pas recommandé d'effectuer des études sur la toxicité liée à l'association médicamenteuse, sauf en cas de préoccupation toxicologique importante. Dans ce contexte, que considère-t-on comme une « administration concomitante ayant fait l'objet d'une expérience clinique adéquate »? Plus précisément, en quoi consiste une expérience clinique « adéquate » en ce qui a trait à l'administration concomitante lorsqu'aucun essai sur la toxicité liée à l'association médicamenteuse n'a été effectué? Cette directive semble s'appliquer uniquement aux produits commercialisés utilisés en association. Était-ce effectivement le cas?</p>	<p>les données tirées des études cliniques de phase III ou de l'utilisation du médicament après sa mise en marché. L'expérience clinique adéquate peut être le résultat d'une pratique clinique courante relativement à une association de médicaments.</p> <p>L'administration concomitante d'au moins deux produits à un stade avancé est pratique courante dans bon nombre de domaines thérapeutiques en développement clinique où les traitements d'appoint aux soins standard ou les traitements d'association sont fréquents, comme dans le cas de l'hypertension, du diabète, du VIH, de l'hépatite C et du cancer.</p>
4	Décembre 2011	<p>En ce qui concerne les associations médicamenteuses à doses non- fixes dans lesquelles l'un des agents fait partie d'une classe qui contient de multiples produits approuvés, chacun des produits de la classe doit-il être évalué dans le cadre d'une étude sur la toxicité liée à une association médicamenteuse?</p>	<p>En règle générale, on recommande de mener des études sur la toxicité liée à une association médicamenteuse lorsqu'on prévoit associer des médicaments précis (emballés ensemble ou administrés sous une seule forme posologique) ou lorsque l'information sur le produit de l'un des médicaments recommande une utilisation concomitante avec un autre médicament précis. La directive ne formule aucune recommandation quant aux études sur la toxicité liée à une association médicamenteuse en ce qui concerne la situation décrite dans cette question. Lorsqu'il y a des raisons particulières de s'inquiéter relativement à un agent, une étude sur la toxicité liée à une association médicamenteuse doit être réalisée à l'égard de cet agent. Lorsqu'il y a des raisons particulières de s'inquiéter relativement à une classe, une étude sur la toxicité liée à une association</p>

<i>Date d'approbation</i>		<i>Questions</i>	<i>Réponses</i>
			médicamenteuse à l'égard d'un agent représentatif de la classe en question peut être réalisée à titre informatif (voir également la réponse à la question 3). Il convient de justifier le choix de l'agent utilisé dans l'étude.
5	Décembre 2011	Comment choisit-on la posologie, la durée et les paramètres d'une étude sur la toxicité liée à une association médicamenteuse?	<p>La directive M3(R2) de l'ICH vise principalement à fournir une orientation à l'égard du calendrier et de la durée des études non cliniques portant sur le développement clinique. Dans le cas où une étude sur la toxicité liée à une association médicamenteuse est requise pour étayer l'essai clinique portant sur l'association médicamenteuse, la durée de l'étude doit être équivalente à celle de l'essai clinique visé jusqu'à un maximum de 90 jours (qui servira également à étayer la mise en marché du produit). Une étude de plus courte durée sur la toxicité liée à l'association médicamenteuse peut également servir à étayer la mise en marché, en fonction de la durée de l'utilisation clinique. Une étude sur la toxicité liée à l'association médicamenteuse effectuée en réponse à une préoccupation toxicologique particulière, fondée sur l'expérience à l'égard d'agents individuels, doit être de la durée nécessaire pour résoudre cette préoccupation.</p> <p>L'étude sur la toxicité liée à l'association médicamenteuse doit comprendre des paramètres visant à évaluer les effets synergiques et cumulatifs des toxicités connues que l'on peut prévoir à partir des profils pharmacologiques, toxicologiques et pharmacocinétiques de chaque produit ainsi qu'à partir des données cliniques disponibles, de même que des paramètres normalisés généralement</p>

<i>Date d'approbation</i>		<i>Questions</i>	<i>Réponses</i>
			utilisés dans une étude de toxicité générale. L'analyse détaillée du schéma expérimental (c.-à-d. justifications du choix de l'espèce, de la dose et de la fréquence d'administration) n'entre pas dans le cadre de cette directive. La posologie doit toutefois permettre de régler toute source de préoccupation définie ou de fournir des marges d'exposition pertinentes sur le plan clinique (p. ex., dans le cadre d'une étude portant sur deux agents à un stade précoce).
6	Décembre 2011	Lorsque l'utilisation concomitante de plusieurs (plus de deux) produits soulève des préoccupations, comment doit-on évaluer les différentes associations de produits dans les études de toxicité?	Compte tenu de la complexité potentielle de réaliser une étude sur la toxicité liée à l'association médicamenteuse portant sur plus de deux produits et d'en interpréter les résultats, il est généralement plus pratique que les premières études évaluent des associations ne comptant pas plus de deux produits. Les résultats de ces études détermineraient alors la nécessité de mener d'autres études, qui serait examinée au cas par cas et en consultation avec les autorités réglementaires compétentes.
7	Décembre 2011	Si l'on met au point un composé destiné à réduire l'effet secondaire d'un autre composé, les effets d'une telle association seraient évalués dans le cadre d'études de pharmacologie clinique ou non clinique. Les études de pharmacologie remplacent-elles l'étude sur la toxicité liée à une association médicamenteuse?	Lorsque des études sur la toxicité liée à une association médicamenteuse sont requises, on ne peut généralement pas les remplacer par des études de pharmacologie sur une association médicamenteuse, sauf dans le cas des produits pharmaceutiques anticancéreux (voir la directive S9 de l'ICH). L'objectif d'une étude sur la toxicité liée à une association médicamenteuse consiste à évaluer les paramètres de toxicité qui pourraient être associés à des risques pour les humains. En général, les études de

<i>Date d'approbation</i>		<i>Questions</i>	<i>Réponses</i>
			pharmacologie ne permettent pas d'évaluer de façon adéquate ces paramètres de toxicité. Les situations où des études sur la toxicité liée à une association médicamenteuse ne sont pas requises sont décrites à la section 17 de la directive.
8	Décembre 2011	La section 17 indique que dans le cas où une association présente une préoccupation quant à un risque potentiel pour le développement humain et qu'une étude sur les effets de l'association médicamenteuse sur le développement embryofœtal est justifiée, cette étude doit servir à étayer la mise en marché. Nous voulons clarifier s'il est obligatoire de mener une telle étude avant d'entreprendre un essai clinique qui compte la participation de femmes en mesure de procréer.	Tel qu'il est décrit dans la directive, l'étude sur la toxicité de l'association médicamenteuse pour le développement embryofœtal doit étayer la mise en marché. Tout essai comptant la participation de femmes en mesure de procréer entrepris avant la fin de l'étude sur les effets de l'association médicamenteuse sur le développement embryofœtal doit prévoir les précautions appropriées, dont le consentement éclairé, afin de minimiser le risque d'exposition involontaire de l'embryon ou du fœtus, tel qu'il est décrit à la section 11.3.
9	Décembre 2011	La section sur la portée de la directive M3(R2) de l'ICH mentionne ce qui suit : « Il convient d'aborder au cas par cas l'évaluation toxicologique et l'élaboration clinique des produits pharmaceutiques actuellement mis au point pour traiter des maladies graves ou mettant en jeu le pronostic vital (p. ex., cancer au stade avancé, infection au VIH résistante ou maladies congénitales résultant d'un déficit enzymatique) pour lesquelles il n'existe aucun traitement efficace, afin d'optimiser et d'accélérer leur mise au point. » Bien que ce ne soit pas mentionné expressément dans la section sur l'association médicamenteuse de la directive M3(R2) de l'ICH, il est généralement admis que les études sur la toxicité liée à une association médicamenteuse portant sur des produits utilisés pour	Il est admis que les études sur la toxicité liée à une association médicamenteuse portant sur des produits utilisés pour traiter le cancer au stade avancé, la tuberculose ou l'infection au VIH ne sont généralement pas requises, sauf en cas de préoccupation particulière dans des conditions pertinentes sur le plan clinique. De plus, les études sur la toxicité liée à une association médicamenteuse ne sont généralement pas requises pour les antiviraux utilisés pour le traitement de l'hépatite C. Une telle approche pourrait également s'appliquer dans d'autres situations, en l'occurrence lorsque des associations de médicaments sont la pratique clinique standard pour traiter des affections graves ou menaçant le pronostic vital pour lesquelles il n'existe actuellement pas

<i>Date d'approbation</i>		<i>Questions</i>	<i>Réponses</i>
		traiter le cancer au stade avancé ou une infection au VIH ne sont pas requises, sauf en cas de préoccupation particulière. Pouvez-vous confirmer cet énoncé? Cet énoncé s'applique-t-il également aux produits utilisés pour traiter le VHC, conformément aux lignes directrices sur le VHC publiées récemment par la FDA, de même qu'aux autres domaines thérapeutiques où les multithérapies sont la pratique clinique standard?	de traitement efficace.
10	Décembre 2011	Dans le cas d'associations comptant au moins un produit issu de la biotechnologie, doit-on appliquer la section 17 sur l'analyse de la toxicité liée aux associations de médicaments de façon intégrale ou seulement la partie concernant le calendrier, tel qu'il est recommandé dans la portée de la directive? Si seule la partie concernant le calendrier s'applique, quelle directive s'appliquerait (également) relativement aux types d'études recommandés, le cas échéant?	En ce qui concerne les produits issus de la biotechnologie, les études d'innocuité non cliniques pertinentes doivent être sélectionnées conformément à la directive S6(R1) de l'ICH. Le thème des études sur la toxicité liée à une association médicamenteuse n'est toutefois pas abordé dans cette directive. Lorsqu'une association comporte un composé issu de la biotechnologie et un composé non issu de la biotechnologie, il convient d'évaluer au cas par cas la conception et la faisabilité de toute étude non clinique sur l'association médicamenteuse en raison de leur complexité. Pour une telle étude, une justification scientifique claire doit être présentée conformément aux principes énoncés dans les directives S6(R1) et M3(R2) de l'ICH.
11	Décembre 2011	En ce qui concerne la participation des femmes en mesure de procréer aux études sur les effets de l'association médicamenteuse sur le développement, il est mentionné que dans le cas où un ou plusieurs agents individuels ont donné des résultats indiquant un risque pour l'embryon ou le fœtus, il n'est pas recommandé d'effectuer des études	Les résultats indiquant un risque pour l'embryon ou le fœtus comprennent toute observation de risque pour la reproduction à des degrés d'exposition supérieurs pertinents (approximativement un ordre de grandeur de l'exposition clinique) ou directement lié à la pharmacodynamie du médicament. Dans ce cas, les

<i>Date d'approbation</i>		<i>Questions</i>	<i>Réponses</i>
		<p>sur l'association, car un risque potentiel pour le développement humain a déjà été identifié. Qu'entend-on par l'énoncé « ont donné des résultats indiquant un risque pour l'embryon ou le fœtus »? Le document d'orientation de la FDA sur les associations de médicaments ne mentionne que les catégories « D » et « X » de risque durant la grossesse pour invoquer cette exclusion. Est-ce également le cas dans la directive de l'ICH?</p>	<p>recommandations concernant les mesures à prendre par les patients pour minimiser le risque défini demeurerait inchangées même si les données d'une étude sur l'association médicamenteuse ont montré un effet accru, car un risque important pour les patients a déjà été déterminé. Par conséquent, les études sur la toxicité pour la reproduction liée à une association médicamenteuse ne sont pas recommandées lorsque des agents individuels donnent des résultats indiquant un risque embryofœtal; cette information serait communiquée aux patients et aux médecins dans le cadre de la communication des risques, sans égard à la catégorie de risque durant la grossesse. Par exemple, si des études portant sur l'un des agents montraient des monstres fœtaux ou des décès de fœtus à environ 10 fois l'exposition clinique, même si ces effets n'étaient observés que chez une espèce, une étude sur l'association médicamenteuse ne serait pas requise, à condition que cette information soit présentée sur l'étiquette de l'agent en question.</p>
12	Décembre 2011	<p>La section 17 ne fait aucunement mention d'études de pharmacologie ni d'études sur les interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques. Veuillez indiquer si ces études sont nécessaires et, le cas échéant, à quel moment elles doivent être effectuées.</p>	<p>On suppose que l'action pharmacodynamique et le profil pharmacocinétique, y compris les effets de chaque médicament sur les cytochromes CYP450, sont connus avant l'association des médicaments. Comme les produits ont fait l'objet, individuellement ou en association, d'expériences cliniques et non cliniques grâce auxquelles on peut prévoir les interactions pharmacodynamiques potentielles, les études non cliniques sur les interactions pharmacodynamiques ne sont pas requises. Si les données pharmacologiques indiquent des interactions potentielles</p>

Date d'approbation		Questions	Réponses
			<p>pouvant entraîner une toxicité, des études non cliniques sur la toxicité liée à l'association médicamenteuse pourraient être requises.</p> <p>Il est souvent possible de régler les préoccupations liées aux interactions pharmacocinétiques en diminuant la dose de départ afin qu'elle soit inférieure à celle qui pourrait être administrée dans le cas d'une monothérapie ou en réalisant une étude clinique sur l'interaction pharmacocinétique.</p>

5. INNOCUITÉ PHARMACOLOGIQUE

Date d'approbation		Questions	Réponses
1	Mars 2012	La directive M3(R2) de l'ICH indique qu'il faut envisager d'inclure des évaluations pharmacologiques d'innocuité <i>in vivo</i> dans les études de toxicité dans la mesure du possible. Est-ce que cela signifie qu'il est acceptable que l'évaluation pharmacologique d'innocuité réalisée dans le cadre d'études de toxicité générale soit moins poussée que celle menée dans le cadre d'études pharmacologiques d'innocuité indépendantes?	Non, l'évaluation de la pharmacologie d'innocuité réalisée dans le cadre d'études de toxicité générale doit être aussi rigoureuse que celle menée dans le cadre d'études pharmacologiques d'innocuité indépendantes. Pour ce faire, on peut utiliser la technologie actuelle, à condition que les méthodes soient correctement évaluées.

6. ESSAIS CLINIQUES EXPLORATOIRES

Date d'approbation		Questions	Réponses
1	Mars 2012	Pour étayer les essais cliniques exploratoires, pourquoi les études à dose unique prolongées doivent-elles être menées chez les deux sexes, alors que les études cliniques exploratoires seront vraisemblablement menées chez un sexe seulement?	Les études cliniques exploratoires ne constituent pas un engagement à l'égard du développement complet. Par conséquent, si l'on a l'intention de mener l'étude clinique exploratoire chez un sexe seulement, les études de toxicité à dose unique peuvent se limiter à ce sexe. Toutefois, dans ce cas, il faut augmenter la taille des groupes d'animaux pour le sacrifice du jour 2, car il est pratique normale de combiner les effets observés chez les deux sexes pour ce qui est de déterminer et de caractériser les toxicités qui ne sont pas propres au sexe. Dans le cas des études de toxicité à dose unique prolongées menées chez un seul sexe, en règle générale, les groupes doivent compter 15 animaux (rongeurs) ou 5 animaux (non-rongeurs) pour le sacrifice du jour 2 ainsi que 7 animaux (rongeurs) ou 3 animaux (non-rongeurs) pour le sacrifice du jour 14.
2a	Mars 2012	Pouvez-vous expliquer les différences entre les approches 3, 4 et 5?	L'approche 3 comporte uniquement l'administration d'une dose unique chez les humains, étayée par des études de toxicité à dose unique prolongées chez les rongeurs et les non-rongeurs jusqu'à la DMT, la DMA ou la dose limite. L'approche 4 consiste en des essais cliniques à doses répétées (jusqu'à 14 jours) étayées par des études de toxicité d'une durée de 14 jours (rongeurs et non-rongeurs) dans lesquelles le choix de la dose chez les animaux est basé sur les degrés d'exposition supérieurs

Date d'approbation	Questions	Réponses
		<p>proposés chez l'humain dans l'essai clinique exploratoire. Si aucune toxicité n'est observée chez les deux espèces, il est recommandé que la dose clinique maximale ne dépasse pas $1/10$ de l'exposition la plus faible (SSC) pour l'une des deux espèces à la dose maximale d'essai chez les animaux. Si une toxicité est observée, voir la réponse à la question 2b ci-après.</p> <p>L'approche 5 consiste en des essais cliniques à doses répétées (jusqu'à 14 jours) étayées par une étude d'une durée de 14 jours menée chez les rongeurs jusqu'à la DMT, la DMA ou la dose limite ainsi que par une étude « de confirmation » chez les non-rongeurs (d'une durée au moins équivalente à celle de l'essai clinique exploratoire) qui indique que le non-rongeur n'est pas plus sensible au médicament que le rongeur. Dans ce cas, l'exposition la plus élevée adéquate dans l'essai clinique exploratoire doit être déterminée à partir des résultats des études de toxicité.</p> <p>Ainsi, les différences entre l'approche 4 et l'approche 5 sont notamment la façon dont les recommandations de l'étude de toxicité non clinique standard sont modifiées ainsi que la façon dont la limite d'exposition clinique est établie. Dans l'approche 5, on utilise sans doute moins de médicament que dans l'approche 4, mais on se fonde davantage sur le rongeur pour la détermination des risques liés à l'innocuité. L'approche 4 accorde la même importance au rongeur et au non-rongeur, mais ne</p>

Date d'approbation		Questions	Réponses
			<p>détermine pas nécessairement la toxicité pour l'organe cible chez les deux espèces. Dans ce cas, l'évolution clinique est étayée par le fait qu'il existe une marge d'innocuité raisonnable.</p> <p>La série d'exemples est présentée pour offrir aux promoteurs une certaine souplesse en ce qui a trait aux approches à utiliser pour les essais cliniques exploratoires afin qu'ils puissent utiliser l'approche qui convient le mieux à leur objectif. Les approches ne sont présentées qu'à titre d'exemple. Les promoteurs peuvent proposer d'autres approches qui ne correspondent pas exactement à celles décrites.</p>
2b	Mars 2012	Pourquoi l'approche 4 est-elle plus stricte que les approches 3 et 5 quant à la dose clinique maximale?	<p>L'approche 4 est la seule qui ne repose pas sur les critères standard relatifs à la dose élevée décrits à la section 1.5 (DMT, DMA, exposition correspondant à 50 fois l'exposition clinique, dose limite) chez au moins une espèce.</p> <p>Dans l'approche 4, la dose élevée dans les études sur les rongeurs et les études sur les non-rongeurs est fondée sur des degrés d'exposition supérieurs à l'exposition humaine proposée, c'est pourquoi les recommandations sur la sélection de la dose élevée présentées à la section 1.5 ne s'appliquent à aucune des espèces. Cette approche diffère de l'approche 3, dans laquelle il faut satisfaire aux critères standard relatifs à la dose élevée chez les deux espèces, et elle diffère également de l'approche 5, dans laquelle il faut satisfaire aux critères standard relatifs à la dose</p>

Date d'approbation	Questions	Réponses
		<p>élevée chez les rongeurs. Dans les approches 3 et 5, l'utilisation des critères standard de sélection de la dose élevée atténue l'incertitude quant aux toxicités potentielles non décelées qui pourraient être pertinentes chez les humains.</p> <p>Comme l'approche 4 repose sur des degrés d'exposition supérieurs pour la sélection de la dose élevée chez les deux espèces, il est possible que la toxicité potentielle ne soit déterminée chez aucune des deux espèces. Dans ce cas, des limites de l'exposition clinique (p. ex., $\frac{1}{10}$ de l'exposition atteinte selon l'exposition la plus faible des deux espèces) plus prudentes sont recommandées, car les toxicités limitant la dose pouvant soulever des préoccupations relativement à la surveillance clinique ne sont pas déterminées. Si une toxicité est observée chez une seule espèce, la limite de l'exposition clinique est fondée sur l'exposition à la DSENO de cette espèce ou sur la moitié de l'exposition à la DSENO de l'espèce chez laquelle aucune toxicité n'a été constatée, selon la plus faible de ces deux valeurs. La limite obtenue à l'aide de l'approche 4 peut donc être supérieure à celle obtenue lorsqu'aucune toxicité n'est observée chez les deux espèces. Lorsqu'elle est fondée sur une toxicité, la limite de l'exposition clinique obtenue à l'aide de l'approche 4 peut être comparable à celle obtenue à l'aide de l'approche 5. Si une toxicité limitant la dose est constatée chez les deux espèces dans le cadre de l'approche 4, les recommandations relatives à la dose élevée de la</p>

Date d'approbation		Questions	Réponses
			section 1.5 sont respectées ou dépassées chez les deux espèces, de sorte qu'une dose clinique maximale peut être fondée sur l'évaluation des risques standard utilisée pour les essais de phase I et une DMT clinique peut être étudiée.
2c	Mars 2012	Lorsqu'une toxicité est démontrée (p. ex., approches 3 et 5), pourquoi la dose maximale admissible chez l'humain (équivalent à la DSENO ou à la moitié de celle-ci) diffère-t-elle de la pratique habituelle en ce qui a trait aux éléments suivants : 1) lorsque la toxicité n'est pas grave ou ne peut faire l'objet d'une surveillance, les doses supérieures à la DSENO chez l'humain seraient normalement admises; 2) lorsque la toxicité est grave et ne peut faire l'objet d'une surveillance, la dose maximale chez l'humain se limiterait normalement à $\frac{1}{10}$ de la DSENO?	Les limites d'exposition maximale plus strictes dans les essais cliniques exploratoires par rapport à celles dans les essais de phase I standard concordent avec les exigences plus limitées relatives aux études non cliniques comparativement aux exigences relatives aux études de toxicité décrites à la section 1.5 et à la section 5 de la directive M3(R2) de l'ICH. À titre d'exemple, dans l'approche 3, on recommande des études à dose unique prolongées plutôt que l'habituelle étude d'une durée d'au moins deux semaines (voir le tableau 1 et l'approche 5); l'étude sur les non-rongeurs vise seulement à confirmer les données et peut se limiter à trois animaux auxquels on administre une dose unique ciblant une DSENO. On suppose, dans la recommandation indiquant que l'exposition maximale chez l'humain admise pourrait s'élever jusqu'à la moitié de l'exposition à la DSENO, que la toxicité définissant la DSENO n'est pas grave et peut faire l'objet d'une surveillance. Si ce n'est pas le cas, il pourrait être approprié de modifier la marge d'exposition en fonction de la nature de la toxicité limitant la dose.
3	Mars 2012	Pourquoi considère-t-on une DMA comme une DMT dans les approches 3 et 5 relativement à l'exposition clinique maximale dans l'essai clinique exploratoire? Si l'on	Dans toutes les situations où la DMA est utilisée en tant que dose la plus élevée dans une étude de toxicité, il est tout simplement impossible d'utiliser une dose plus élevée

Date d'approbation	Questions	Réponses
	<p>n'observe aucune toxicité chez les deux espèces lorsqu'on utilise une DMA, ne devrait-on pas considérer ce cas de la même façon que dans l'approche 4 lorsque l'on n'observe aucune toxicité chez les deux espèces (c.-à-d. limiter l'exposition clinique à $\frac{1}{10}$ plutôt qu'à la moitié de l'exposition à la dose maximale d'essai)?</p>	<p>ou d'augmenter l'exposition. Si la dose la plus élevée utilisée est la DMA et qu'aucune toxicité n'est observée, cette situation est semblable à celle où aucune toxicité n'a été décelée à la dose limite (c.-à-d. la dose limite est la DSENO) lorsque les expositions cliniques jusqu'à la moitié de la SSC à la DSENO peuvent être utilisées [voir la section 1.5 de la directive M3(R2) ainsi que la question sur la dose limite et la réponse 9]. La limite d'exposition correspondant à $\frac{1}{10}$ de l'exposition clinique ne s'applique pas lorsque la dose élevée est limitée par une DMA, car selon le concept d'essai clinique exploratoire, le médicament ne pourrait faire l'objet d'un essai clinique adéquat. Lorsqu'on ne constate aucune toxicité à l'aide de l'approche 4, une limite d'innocuité plus stricte est recommandée, car il aurait été possible d'administrer des doses plus élevées aux animaux pour la caractérisation du profil de toxicité du médicament.</p>
<p>4</p>	<p>Mars 2012</p> <p>La directive M3(R2) présente une orientation pour l'établissement de la dose maximale (exposition) permise dans les essais cliniques exploratoires, mais ne donne que très peu de conseils sur l'établissement de la dose maximale dans les essais cliniques de développement ou les essais de phase I standard. La dose maximale standard dans les essais cliniques de phase I standard peut-elle être fondée sur les principes décrits concernant les essais cliniques exploratoires [tableau 3 de la directive M3(R2) de l'ICH]?</p>	<p>Lorsque le dossier d'études non cliniques respecte les recommandations générales de la section 5.1 de la directive M3(R2) de l'ICH, on peut établir la dose clinique maximale pour une étude clinique de développement de phase I à partir des évaluations de risques standard [p. ex., si les effets sont réversibles ou peuvent faire l'objet d'une surveillance, la gravité de l'indication, les effets indésirables notés dans les études cliniques; voir également la section 6 de la directive M3(R2) de l'ICH et les directives régionales]. Une telle situation permettrait normalement d'établir une dose clinique plus élevée que celle recommandée pour les</p>

Date d'approbation		Questions	Réponses
			essais cliniques exploratoires. Le promoteur a toutefois la possibilité d'établir une dose clinique maximale plus faible pour une étude de phase I (p. ex., selon les principes décrits concernant les approches relatives aux essais exploratoires).
5	Mars 2012	Quelles stratégies raisonnables peut-on utiliser à l'égard des essais cliniques exploratoires portant sur des produits issus de la biotechnologie?	<p>Les approches relatives aux essais cliniques exploratoires peuvent s'appliquer aux produits issus de la biotechnologie. Ces produits comprennent une grande variété de cibles et de structures moléculaires (p. ex., peptides, polypeptides, protéines thérapeutiques et anticorps monoclonaux). Les plans de l'essai clinique exploratoire sur les produits issus de la biotechnologie et ceux des études de toxicité visant à les étayer doivent tenir compte des caractéristiques particulières énoncées dans la directive S6(R1) de l'ICH. Ces caractéristiques sont notamment la durée de l'exposition, le potentiel d'immunogénicité chez les animaux ou les humains ainsi que la possibilité que la toxicité limitant la dose soit causée par des mécanismes liés à la pharmacodynamie sur la cible. La directive S6(R1) de l'ICH recommande de discuter des approches relatives aux essais cliniques exploratoires avec les organismes de réglementation compétents.</p> <p>Il convient de prendre note que certains produits issus de la biotechnologie, tels que les anticorps monoclonaux, ne sont pas activés chez les rongeurs et que, dans ce cas, un primate non humain peut être utilisé comme unique espèce pertinente pour les études de toxicité. Ainsi, une</p>

Date d'approbation	Questions	Réponses
		<p>approche analogue à l'approche 5 ne pourrait pas s'appliquer, car elle est fondée sur une étude de toxicité chez les rongeurs et une étude de confirmation chez les non-rongeurs. De plus, en ce qui concerne les études de toxicité standard portant sur les produits issus de la biotechnologie, la dose élevée est généralement fondée sur les degrés d'exposition supérieurs (c.-à-d. 10 fois l'exposition clinique maximale) plutôt que sur une DMT, une DMA (sauf si elle est inférieure) ou une dose limite. Par conséquent, la recommandation relative à la dose élevée de l'approche 4 n'est pas très différente des recommandations standard concernant les produits issus de la biotechnologie.</p>
6	Mars 2012	<p>Dans les approches exploratoires 1 et 2 qui prévoient des doses inférieures à 100 µg, pourquoi la conversion de l'exposition entre les espèces pour l'administration par voie intraveineuse est-elle exprimée en mg/kg et non en mg/m², comme c'est le cas pour l'administration par voie orale?</p>
		<p>L'approche des valeurs exprimées en mg/kg concernant l'administration par voie intraveineuse et permettant des doses correspondant à 1/100 de la DSENO repose sur une stratégie d'atténuation des risques prudente qui tient compte des faibles doses du médicament administré. L'utilisation de doses exprimées en mg/kg pour la voie intraveineuse et en mg/m² pour la voie orale afin de déterminer les multiples de dose dans les études de microdosage traduit le raisonnement selon lequel il est approprié d'utiliser un facteur d'échelle plus prudent pour l'administration par voie orale que pour l'administration par voie intraveineuse. En ce qui concerne l'administration par voie orale, les différences possibles entre les espèces en ce qui a trait à l'absorption augmentent la complexité et, par conséquent, l'unité plus prudente de mg/m² a été utilisée plutôt que l'unité de</p>

Date d'approbation	Questions	Réponses
		mg/kg utilisée pour la voie intraveineuse.
7	<p>Mars 2012</p> <p>La directive indique ce qui suit concernant l'approche 1 :</p> <p>a) Dose totale $\leq 100 \mu\text{g}$ (pas de limites relatives à l'intervalle entre les doses) ET dose totale $\leq \frac{1}{100}$ de la DSENO et $\leq \frac{1}{100}$ de la dose pharmacologiquement active (définie en mg/kg pour la voie intraveineuse et en mg/m^2 pour la voie orale).</p> <p>Cependant, elle indique également ce qui suit :</p> <p>b) Étude de toxicité à dose unique prolongée (voir les notes c et d) chez une espèce, généralement de rongeurs, par la voie d'administration prévue, s'il existe des données toxicocinétiques, ou par voie intraveineuse. Une dose maximale correspondant à 1 000 fois la dose clinique, exprimée en mg/kg pour l'administration par voie i.v. et en mg/m^2 pour l'administration par voie orale, peut être utilisée.</p> <p>Il n'est pas clair si la marge d'exposition doit être de 100 fois ou de 1 000 fois la DSENO.</p>	<p>La dose correspondant à $\frac{1}{100}$ de la DSENO chez les animaux pourrait être l'un des critères qui limitent la dose clinique. L'énoncé b) se rapporte à la définition d'une dose limite pour les études sur les animaux selon les approches de microdosage plutôt qu'une marge clinique fondée sur la dose.</p>
8	<p>Mars 2012</p> <p>Veillez confirmer, dans le cas des traceurs utilisés pour la tomographie par émission de positrons, que le profil toxicocinétique n'est pas requis pour l'administration par voie orale ni pour l'administration par voie intraveineuse selon les approches 1 et 2.</p>	<p>Lorsqu'une étude de toxicité non clinique est menée pour étayer un essai clinique de microdosage, elle doit comprendre une évaluation de la toxicocinétique, sauf si le produit est administré par voie intraveineuse dans l'étude. Cette évaluation sert à démontrer qu'il y a eu une exposition systémique. Il est toutefois reconnu que, dans le cas de certains traceurs utilisés pour la tomographie par</p>

Date d'approbation		Questions	Réponses
			émission de positrons, le microdosage clinique peut être très faible, rendant impossible la caractérisation du profil toxicocinétique complet.
9	Mars 2012	Quelles sont les exigences relatives aux propriétés chimiques, à la fabrication et aux mesures de contrôle pour un essai clinique exploratoire?	La directive M3(R2) de l'ICH n'aborde pas les exigences relatives aux propriétés chimiques, à la fabrication et aux mesures de contrôle pour un essai clinique exploratoire. Veuillez consulter les autorités réglementaires compétentes et les lignes directrices régionales à ce sujet.
10	Mars 2012	Une évaluation des impuretés mutagènes potentielles (p. ex., essais ou relations structure-activité [RSA]) doit-elle être menée pour étayer l'essai clinique exploratoire?	La substance pharmaceutique doit être jugée appropriée du point de vue des propriétés chimiques, de la fabrication et des mesures de contrôle. Dans les approches 1 et 2 (études de microdosage), la RSA et l'étude de toxicité ne sont pas recommandées pour le médicament d'origine ou les impuretés. Dans les autres approches relatives aux essais cliniques exploratoires où des doses plus élevées et des traitements de plus longue durée sont utilisés, il faut respecter les lignes directrices existantes sur les impuretés mutagènes.

7. TOXICITÉ SUR LA REPRODUCTION

<i>Date d'approbation</i>		<i>Questions</i>	<i>Réponses</i>
1a	Mars 2012	Note 4 : Dans l'étude préliminaire de développement embryofœtal, quelle est la définition de « doses adéquates »? Est-ce que cela signifie que la toxicité maternelle moyenne doit être observée à au moins une dose? Si seulement une ou deux doses sont associées à la survie fœtale, est-ce suffisant?	Les critères de sélection des doses utilisés pour l'étude définitive de développement embryofœtal sont les mêmes que ceux à utiliser pour l'étude préliminaire [voir la directive S5(R2) de l'ICH].
1b	Mars 2012	Note 4 : Le texte précise que les groupes doivent compter au moins six mères. Est-ce que cela signifie qu'au moins six portées par groupe doivent être évaluées?	Non, il arrive parfois que les femelles gravides perdent une portée complète. Les doses doivent être administrées chez au moins six femelles présumées gravides par groupe, et toutes les portées survivantes doivent être évaluées.
2a	Mars 2012	Les études de développement embryofœtal ou la démonstration que le médicament ou les métabolites ne se répartissent pas dans le sperme sont-elles requises pour les produits destinés aux hommes seulement?	La directive M3(R2) de l'ICH ne présente pas de recommandations concernant les études de développement embryofœtal pour les produits destinés aux hommes seulement. Les études de développement embryofœtal pour les produits destinés aux hommes seulement doivent être examinées au cas par cas.
2b	Mars 2012	La contraception doit-elle être utilisée dans le cadre des études menées chez les hommes seulement jusqu'à ce que les risques pour la reproduction aient été évalués?	Il est pratique courante d'utiliser la contraception chez les hommes jusqu'à ce que le risque potentiel pour la reproduction et le développement ait été évalué.

8. ÉTUDES DE JEUNES ANIMAUX

<i>Date d'approbation</i>		<i>Questions</i>	<i>Réponses</i>
1	Mars 2012	Quelle est la durée de traitement adéquate d'une étude de toxicité menée chez de jeunes animaux visant à régler des préoccupations précises?	<p>Les aspects traitant expressément de la conception d'études de toxicité sur de jeunes animaux sont hors de la portée de la directive M3(R2) de l'ICH. Par contre, en général, la durée d'une telle étude est fonction de la toxicité visée, du système organique touché et des données tirées d'études antérieures. La conception et la durée de l'étude doivent tenir compte des préoccupations concernant les effets potentiels du produit sur les systèmes organiques en développement chez la population clinique visée.</p> <p>Afin de réduire l'utilisation des animaux, il est parfois possible d'évaluer la préoccupation particulière en intégrant des paramètres de développement dans une étude de toxicité générale à doses répétées ou dans une étude de toxicité pré- et postnatales au cours de laquelle les rats sont exposés adéquatement au médicament.</p>
2	Mars 2012	<p>Veillez préciser les cas où une deuxième espèce pourrait être nécessaire.</p> <p>Selon la directive, lorsqu'une étude de toxicité sur de jeunes animaux est requise, on considère généralement qu'il est adéquat de la mener sur une seule espèce pertinente (de rongeurs de préférence). Il peut être difficile de décrire de manière prospective la majorité des cas où une seconde étude chez une deuxième espèce est</p>	<p>On note peu de circonstances où des études sur de jeunes animaux portant sur deux espèces seraient recommandées outre en l'absence de données sur les humains adultes (c.-à-d. indication pour les enfants seulement) ou lorsque plusieurs préoccupations particulières concernant le développement ne peuvent être réglées de façon adéquate à l'aide d'une seule espèce. Voici quelques situations où une étude sur des animaux juvéniles sur une deuxième espèce n'est pas requise : seulement en raison du fait que</p>

<i>Date d'approbation</i>		<i>Questions</i>	<i>Réponses</i>
		justifiée sur le plan scientifique, mais pouvez-vous fournir des paramètres qui ne constitueraient pas des justifications raisonnables?	le produit thérapeutique est le premier agent de sa classe; pour vérifier des effets indésirables observés dans une étude sur de jeunes animaux menée chez une seule espèce; pour examiner de façon plus approfondie des effets connus ou prévus des agents sur le comportement.
3	Mars 2012	Veillez préciser les exigences relatives aux indications pour les enfants seulement. Si l'on ne dispose d'aucune donnée sur les adultes, une étude sur de jeunes animaux doit-elle être menée pour étayer une étude de pharmacocinétique chez des populations pédiatriques? Une deuxième espèce doit-elle être étudiée?	En général, on dispose des données sur les volontaires humains adultes ainsi que des données non cliniques à l'appui (sur deux espèces) avant d'entreprendre les essais cliniques chez les enfants, même lorsqu'on ne prévoit pas la mise au point du produit pour les adultes. La section 12 sur les essais cliniques chez les enfants de la directive M3(R2) de l'ICH présente des recommandations générales concernant la situation où des essais cliniques chez les adultes sont réalisés avant les essais chez les enfants et indique que les études de toxicité chez de jeunes animaux ne sont pas considérées comme essentielles pour étayer les essais de pharmacocinétique à court de terme chez les populations pédiatriques. Toutefois, si on ne dispose d'aucune donnée sur les humains adultes et que le médicament ne sera mis au point que pour des sujets pédiatriques, des études sur de jeunes animaux de deux espèces doivent alors être menées pour étayer les essais de pharmacocinétique chez les populations pédiatriques.