



Santé
Canada Health
Canada

Le 22 janvier 2016

Avis

Notre référence : 15-114041-80

L'adoption pour International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (l'ICH) ligne directrice : S6(R1) : Évaluation au stade préclinique de la sécurité des produits pharmaceutiques issus de la biotechnologie

Santé Canada a le plaisir d'annoncer l'adoption de cette ligne directrice de l'ICH S6(R1) : Évaluation au stade préclinique de la sécurité des produits pharmaceutiques issus de la biotechnologie.

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 la Santé Canada (<http://www.hc-sc.gc.ca/index-fra.php>).

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

Direction des produits biologiques et thérapies génétiques
Bureau des affaires réglementaires
Téléphone : 613-957-1722
Télécopieur : 613-946-9520
Courriel : dpbtg_bar@hc-sc.ca

Canada 



LIGNE DIRECTRICE

Évaluation au stade préclinique de la sécurité des produits pharmaceutiques issus de la biotechnologie
ICH thème S6(R1)

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Date d'approbation	2016/01/22
Date mis en vigueur	2016/01/22

Direction générale des produits de santé et des aliments

<p>Notre Mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.</p> <p style="text-align: right;"><i>Santé Canada</i></p>	<p>Le mandat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) est d'adopter une approche intégrée à la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en réduisant considérablement les facteurs de risque pour la santé de la population canadienne tout en maximalisant la sûreté que procure le système de réglementation des produits de santé et des aliments; et • en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains et en leur fournissant les renseignements nécessaires pour qu'ils prennent des décisions éclairées quant à leur santé. <p style="text-align: right;"><i>Direction générale des produits de santé et de aliments</i></p>
--	--

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2016

***also available in English under the following Title: ICH Guidance Document S6(R1):
Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals***

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
-----------------------	------------	------	---

Directive principale : Évaluation au stade préclinique de la sécurité des produits pharmaceutiques issus de la biotechnologie

S6	Approbation par le Comité directeur dans le cadre de l'étape 2 et publication aux fins de consultation publique	6 novembre 1996	S6
S6	Approbation par le Comité directeur dans le cadre de l'étape 4 et recommandation d'adoption aux trois organismes de réglementation de l'ICH.	16 juillet 1997	S6

Addenda à la directive principale

S6(R1)	Approbation par le Comité directeur dans le cadre de l'étape 2 et publication aux fins de consultation publique.	29 octobre 2009	S6(R1)
--------	--	-----------------	--------

Version actuelle de l'étape 4

S6(R1)	Approbation par le Comité directeur dans le cadre de l'étape 4 et recommandation d'adoption aux trois organismes de réglementation de l'ICH. L'addenda a été intégré à la directive principale qui porte maintenant un nouveau nom, S6(R1).	12 juin 2011	S6(R1)
--------	---	--------------	--------

Table des matières

1. INTRODUCTION	1
1.1 Contexte	1
1.2 Objectifs	1
1.3 Portée.....	1
2. SPÉCIFICATION DU MATÉRIEL D’ESSAI	2
3. ÉVALUATION DE L’INNOCUITÉ AU STADE PRÉCLINIQUE	3
3.1 Principes généraux	3
3.2 Activité biologique et pharmacodynamie	4
3.3 Choix de l’espèce ou du modèle animal.....	4
3.4 Nombre et sexe des animaux.....	6
3.5 Choix du mode d’administration et de la dose.....	6
3.6 Immunogénicité.....	7
4. CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES.....	8
4.1 Sécurité d’emploi pharmacologique.....	8
4.2 Évaluation de l’exposition.....	8
4.2.1 Pharmacocinétique et toxicocinétique	8
4.2.2 Épreuves.....	9
4.2.3 Métabolisme.....	9
4.3 Étude de toxicité à dose unique.....	10
4.4 Étude de toxicité à doses multiples	10
4.5 Études d’immunotoxicité	10
4.6 Études de toxicité dans la reproduction et le développement	11
4.7 Études de génotoxicité	11
4.8 Études de carcinogénicité.....	11
4.9 Études de tolérance locale	12
PARTIE II.....	14
1. INTRODUCTION.....	14
1.1 Objectif de l’addenda	14

1.2	Contexte	15
1.3	Portée de la directive	15
2.	CHOIX DES ESPÈCES	15
2.1	Principes généraux	15
2.2	Une ou deux espèces	16
2.3	Utilisation de protéines homologues	17
3.	CONCEPT DE L'ÉTUDE.....	17
3.1	Choix de la dose et application des principes de PC/PD.....	17
3.2	Durée des études.....	18
3.3	Rétablissement	18
3.4	Essais cliniques prospectifs.....	18
4.	IMMUNOGÉNÉICITÉ.....	18
5.	Toxicité dans la reproduction et le développement.....	19
5.1	Commentaires généraux.....	19
5.2	Fertilité	20
5.3	Développement embryofœtal et le développement prénatal et postnatal.....	21
5.4	Choix du moment de l'étude	22
6.	CARCINOGENÉICITÉ.....	22
	RÉFÉRENCES	27

1. INTRODUCTION

1.1 Contexte

Les produits pharmaceutiques issus de la biotechnologie (produits biopharmaceutiques) ont vu le jour au début des années 1980. Les premières autorisations de commercialisation (mise sur le marché) ont été émises un peu plus tard au cours de la décennie. Divers organismes de réglementation ont publié des lignes directrices et documents d'information au sujet de l'évaluation de la sécurité de ces produits. Un examen de ces documents, que l'on peut se procurer auprès des organismes réglementaires, peut fournir des données de base dans le développement de nouveaux produits biopharmaceutiques.

Une expérience considérable a été acquise grâce aux dossiers de présentations de produits biopharmaceutiques. Un examen critique de cette expérience a été à l'origine de la présente directive qui indique les principes généraux à suivre dans la conception de programmes acceptables sur le plan scientifique pour l'évaluation de la sécurité au stade préclinique.

1.2 Objectifs

Les normes réglementaires régissant les produits pharmaceutiques (produits pharmaceutiques issus de la biotechnologie) sont généralement comparables entre les pays de l'Union européenne, le Japon et les États-Unis. Toutes les régions ont adopté une approche scientifique souple et ponctuelle dans l'évaluation préclinique de la sécurité nécessaire pour appuyer le développement clinique et l'autorisation de commercialisation. Dans ce domaine scientifique en pleine évolution, toutes les régions du monde doivent partager la même vision et entretenir un dialogue constant.

Les objectifs principaux d'une évaluation de la sécurité au stade préclinique sont : 1) la détermination d'une dose sûre initiale et celle des doses progressivement plus élevées chez les humains; 2) l'identification des organes cibles pour lesquels le produit pourrait être toxique et la détermination de la réversibilité possible de cette toxicité et 3) le choix des paramètres de sécurité à surveiller sur le plan clinique. L'adhésion aux principes présentés dans le présent document devrait améliorer la qualité et l'uniformité des données sur la sécurité au stade préclinique qui sont nécessaires pour appuyer le développement de produits biopharmaceutiques.

1.3 Portée

Le présent document d'orientation a pour but principal de recommander un cadre conceptuel pour l'évaluation de la sécurité des produits biopharmaceutiques au stade préclinique. Il s'applique aux produits issus de cellules caractérisées et obtenus par le moyen de divers

systèmes d'expression, tel que bactéries, levures, insectes, plantes ou de cellules de mammifères. Les indications prévues peuvent comprendre des usages diagnostiques in vivo, thérapeutiques ou prophylactiques. Les substances actives comprennent des protéines et des peptides, leurs dérivés et les produits qui les renferment; elles peuvent être obtenues à partir de cultures cellulaires ou produites par la technologie de l'ADN recombinant, y compris celles issues de plantes et d'animaux transgéniques. On peut mentionner, entre autres, les cytokines, les activateurs du plasminogène, les facteurs plasmatiques recombinants, les facteurs de croissance, les protéines de fusion, les enzymes, les récepteurs, les hormones et les anticorps monoclonaux.

Les principes dégagés dans la présente directive peuvent également s'appliquer aux vaccins protéiques issus de l'ADN recombinant, aux peptides obtenus par synthèse chimique, aux produits dérivés du plasma, aux protéines endogènes extraites de tissus humains et aux médicaments à base d'oligonucléotides.

Le présent document ne vise pas les antibiotiques, les extraits allergéniques, l'héparine, les vitamines, les composants sanguins cellulaires, les vaccins bactériens ou viraux classiques, les vaccins à ADN et les thérapies cellulaires et géniques.

2. SPÉCIFICATION DU MATÉRIEL D'ESSAI

La présence d'impuretés ou de contaminants peut susciter des préoccupations concernant la sécurité des produits examinés. Il est préférable d'avoir recours à des méthodes de purification destinées à éliminer les impuretés et les contaminants plutôt que d'établir un programme d'épreuves précliniques pour les qualifier. Dans tous les cas, le produit doit être suffisamment caractérisé pour permettre la mise au point d'études appropriées de la sécurité au stade préclinique.

Il y a des risques éventuels associés à des contaminants présents dans les cellules hôtes de bactéries, de levure, d'insectes, de plantes et de mammifères utilisées. La présence de contaminants provenant des cellules hôtes peut se traduire par des réactions allergiques et d'autres effets immunopathologiques. Les effets nocifs associés aux contaminants à base d'acides nucléiques sont théoriques, mais signalons entre autres l'intégration potentielle de ces contaminants dans le génome de l'hôte. Dans le cas des produits dérivés de cellules d'insectes, de plantes et de mammifères, ou de plantes et d'animaux transgéniques, il peut également y avoir un risque d'infection virale.

En général, le produit utilisé dans les études pharmacologiques et toxicologiques finales devrait être comparable au produit proposé pour les études cliniques initiales. Toutefois, il faut savoir que dans le cadre des programmes de développement, des changements peuvent être apportés au procédé de fabrication de manière à améliorer la qualité et le rendement du

produit. Il faut aussi tenir compte des répercussions éventuelles de ces changements dans l'extrapolation des données animales aux humains.

La comparabilité du matériel d'essai tout au long d'un programme de développement doit être démontrée lorsque le procédé de fabrication est nouveau ou modifié, ou encore lorsque des changements importants sont apportés au produit ou à sa formulation. La comparabilité peut être évaluée en fonction de caractéristiques biochimiques et biologiques [c'est-à-dire (c.-à-d.) identité, pureté, stabilité et activité]. Dans certains cas, d'autres études peuvent se révéler nécessaires (c.-à-d. études pharmacocinétiques, pharmacodynamiques ou de vérification de la sécurité). Il faut présenter, dans tous les cas, la justification scientifique de l'approche choisie.

3. ÉVALUATION DE L'INNOCUITÉ AU STADE PRÉCLINIQUE

3.1 Principes généraux

Les objectifs des études d'innocuité au stade préclinique sont la caractérisation des effets pharmacologiques et toxicologiques, non seulement avant d'amorcer des études chez les humains, mais pendant tout le développement clinique. On peut avoir recours à des études *in vitro* et *in vivo* pour cette caractérisation. Les produits biopharmaceutiques dont la structure et les propriétés pharmacologiques sont comparables à celles d'un produit pour lequel on dispose d'une vaste expérience clinique peuvent requérir des épreuves de toxicité moins poussées.

L'évaluation de l'innocuité du stade préclinique doit porter sur :

- 1) le choix de l'espèce animale pertinente;
- 2) l'âge;
- 3) l'état physiologique;
- 4) le mode d'administration, y compris la dose, la voie d'administration et le régime de traitement;
- 5) la stabilité du matériel d'essai dans les conditions d'utilisation.

Les études de toxicité sont censées respecter les Bonnes pratiques de laboratoire (BPL); toutefois, il est admis que certaines études faisant appel à des épreuves spécialisées, tel qu'il est souvent exigé dans le cas de produits biopharmaceutiques, peuvent ne pas respecter entièrement les BPL. Il faut préciser ces écarts par rapport aux BPL et déterminer leur importance relationnelle à l'évaluation globale de la sécurité. Dans certains cas, l'adhérence incomplète aux BPL ne signifie pas nécessairement que l'on ne puisse pas utiliser les données qui en découlent pour appuyer des essais cliniques et des autorisations de commercialisation.

Les approches classiques utilisées dans l'évaluation de la toxicité des produits pharmaceutiques peuvent être inadéquates dans le cas des produits biopharmaceutiques en

raison des propriétés structurelles et biologiques particulières et diverses de ces derniers, notamment la spécificité à l'égard d'une espèce, l'immunogénicité et des activités pléiotropes imprévues.

3.2 Activité biologique et pharmacodynamie

On peut évaluer l'activité biologique à l'aide d'épreuves *in vitro* visant à déterminer quels effets de la substance peuvent être liés à son activité clinique. Il peut être utile d'avoir recours à des lignées cellulaires et/ou à des cultures cellulaires primaires pour étudier les effets directs sur le phénotype cellulaire et la prolifération. Étant donné que de nombreux produits biopharmaceutiques sont spécifiques d'une espèce, il est important de choisir l'espèce animale pertinente pour les épreuves de toxicité. Des lignées cellulaires *in vitro* dérivées de cellules de mammifère peuvent être utilisées pour prédire certains aspects de l'activité *in vivo* et pour évaluer quantitativement la sensibilité relative de diverses espèces (y compris les humains) au produit biopharmaceutique. On peut concevoir de telles études pour déterminer, par exemple, l'occupation d'un récepteur, son affinité et/ou ses effets pharmacologiques, ainsi que pour faciliter le choix d'une espèce animale pertinente pour des études pharmacologiques et toxicologiques *in vivo* plus poussées. L'ensemble de résultats des études *in vitro* et *in vivo* permet d'extrapoler les résultats aux humains. On fait souvent appel à des études *in vivo* d'évaluation de l'activité pharmacologique, y compris de définition des mécanismes d'action, pour justifier l'usage proposé du produit dans les études cliniques.

Dans le cas des anticorps monoclonaux, on doit décrire en détail les propriétés immunologiques de l'anticorps, y compris sa spécificité antigénique, sa liaison au complément et toute réactivité non intentionnelle et/ou cytotoxicité envers des tissus humains autres que le tissu cible. Ces études de réactivité croisée doivent reposer sur des méthodes immunohistochimiques appropriées et porter sur une gamme de tissus humains.

3.3 Choix de l'espèce ou du modèle animal

L'activité biologique et la spécificité envers une espèce et/ou un tissu que manifestent de nombreux produits pharmaceutiques issus de la biotechnologie empêchent souvent d'utiliser des épreuves de toxicité standard chez les espèces normalement utilisées [par exemple (p. ex.), rats, chiens]. Les programmes d'évaluation de la sécurité doivent porter sur des espèces pertinentes. Une espèce pertinente est une espèce chez qui le produit testé est pharmacologiquement actif dû à l'expression du récepteur ou d'un épitope (dans le cas des anticorps monoclonaux). On peut utiliser diverses techniques (épreuves immunochimiques ou fonctionnelles) pour identifier une espèce pertinente. Une bonne connaissance de la distribution du récepteur ou de l'épitope permet de mieux comprendre la toxicité que pourra présenter la substance *in vivo*.

Les espèces animales pertinentes pour l'évaluation des anticorps monoclonaux sont celles qui expriment l'épitope voulu et dont les tissus présentent un même profil de réactivité croisée que les tissus humains. On peut ainsi optimiser la capacité d'évaluer la toxicité provenant de la liaison à un épitope et de toute réactivité croisée non prévue dans certains tissus. Une espèce animale qui n'exprime pas l'épitope voulu peut quand même présenter certains avantages pour l'évaluation de la toxicité lorsqu'une réactivité croisée non intentionnelle dans certains tissus est similaire à celle observée chez les humains.

Les programmes d'évaluation de la sécurité doivent normalement comprendre deux espèces pertinentes. Toutefois, dans certains cas justifiés, une seule espèce pertinente peut suffire (p. ex., quand une seule espèce pertinente peut être identifiée ou quand l'activité biologique du produit biopharmaceutique est bien comprise). De plus, même lorsque deux espèces sont nécessaires pour caractériser la toxicité dans des études à court terme, il peut être possible de justifier l'utilisation d'une seule espèce pour les études subséquentes de toxicité à long terme (p. ex., si le profil de toxicité chez les deux espèces est comparable à court terme).

Les études de toxicité chez les espèces non pertinentes peuvent prêter à confusion et sont déconseillées. Lorsqu'il n'existe aucune espèce pertinente, on peut envisager d'utiliser des animaux transgéniques appropriés exprimant le récepteur humain ou d'utiliser des protéines homologues. L'information obtenue à partir d'étude utilisant un modèle animal transgénique exprimant le récepteur humain est optimisée lorsque l'interaction du produit et du récepteur humanisé ont des conséquences physiologiques semblables à celles prévues chez l'humain. On peut également obtenir des données utiles en utilisant des protéines homologues, mais il faut noter que le procédé de production, le genre d'impuretés et/ou de contaminants, la pharmacocinétique et le mécanisme d'action pharmacologique précis peuvent être différents pour la forme homologue et le produit prévu pour usage clinique. Lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser des modèles animaux transgéniques ou des protéines homologues, il peut être prudent d'évaluer certains aspects d'une toxicité éventuelle dans une évaluation limitée de la toxicité chez une seule espèce, p. ex., une étude de toxicité à doses répétées d'une durée de ≤ 14 jours incluant une évaluation des paramètres fonctionnels importants (p. ex., cardiovasculaires et respiratoires).

Au cours des dernières années, il y a eu d'énormes progrès dans l'élaboration de modèles animaux simulant la maladie humaine. Ces modèles comprennent des modèles de maladies provoquées ou spontanées, l'inactivation de gènes (technique knockout) et des animaux transgéniques. Ces modèles peuvent non seulement fournir une meilleure compréhension de la détermination de l'action pharmacologique du produit, de sa pharmacocinétique et de sa dosimétrie, mais aussi de la détermination de sa sécurité (p. ex., l'évaluation de l'accélération de l'évolution d'une maladie). Dans certains cas, les études exécutées avec des modèles d'animaux simulant la maladie humaine constituent une alternative acceptable aux études de

toxicité chez des animaux normaux (*Note 1*). L'utilisation de tels modèles dans l'évaluation de la sécurité du produit doit être justifiée scientifiquement.

3.4 Nombre et sexe des animaux

Le nombre d'animaux utilisés par dose a une influence directe sur la capacité de déceler la toxicité. Un petit échantillonnage peut empêcher l'observation des manifestations toxiques définies uniquement selon les critères de fréquence à laquelle elles sont observées, sans égard à la gravité de ces manifestations. Les limites associées à un petit échantillonnage, comme celles souvent rencontrées dans les études portant sur des primates non humains, peuvent être partiellement compensées par une augmentation de la fréquence et de la durée des contrôles. Il faut généralement utiliser des animaux des deux sexes, à moins que l'étude sur un seul sexe puisse être justifiée.

3.5 Choix du mode d'administration et de la dose

La voie et la fréquence d'administration doivent être très proches de celles prévues pour l'usage clinique. Il faut tenir compte de la pharmacocinétique et de la biodisponibilité du produit chez les espèces utilisées et du volume qui peut être administré à ces animaux, sans danger et sans souffrance. Par exemple, on peut augmenter la fréquence d'administration à des animaux de laboratoire comparativement à ce qui est proposé pour les études cliniques chez les humains pour compenser un taux d'élimination plus rapide ou une faible solubilité de l'ingrédient actif. Dans de tels cas, il faut définir le niveau d'exposition de l'animal en relation avec l'exposition clinique. Il faut également tenir compte des effets du volume, de la concentration, de la formulation et du site d'administration. On pourra avoir recours à une voie d'administration autre que celles utilisées en clinique si la voie doit être modifiée en raison d'une biodisponibilité réduite, de contraintes liées à la voie d'administration ou encore de la taille ou de la physiologie de l'espèce.

Les doses doivent être choisies de façon à fournir des renseignements sur le rapport dose-réponse et doivent inclure une dose toxique de même qu'une dose sans effet nocif observé (DSENO). Dans le cas de certaines catégories de produits peu ou pas toxiques, il peut être impossible de définir une dose maximale spécifique. Dans de tels cas, il faut expliquer scientifiquement le choix de la dose et de l'administration de doses multiples chez l'humain prévue. Pour justifier le choix d'une dose élevée, il faut tenir compte des effets pharmacologiques ou physiologiques prévus, de la quantité adéquate de produits disponibles et de l'usage clinique prévu. Lorsqu'un produit a une affinité plus faible pour les cellules de l'espèce choisie que pour les cellules humaines ou qu'il est moins actif dans les cellules de l'espèce choisie, il peut être important d'utiliser des doses plus élevées. L'administration de doses multiples chez l'humain nécessaires pour déterminer une marge de sécurité adéquate

peuvent varier selon chaque catégorie de substance biopharmaceutique et leurs diverses indications cliniques.

3.6 Immunogénicité

De nombreux produits biopharmaceutiques destinés aux humains sont immunogènes chez les animaux. Par conséquent, il faut mesurer les anticorps associés à l'administration de ces types de produits lorsqu'on effectue des études de toxicité à doses répétées de façon à faciliter l'interprétation des données. Les anticorps détectés doivent être caractérisés quant à leur titre, au nombre d'animaux qui les développent et à leur nature (anticorps neutralisants ou non). Une corrélation doit être établie entre leur apparition et tout changement pharmacologique et/ou toxicologique qui serait observé. Plus particulièrement, il faut tenir compte des effets de la formation d'anticorps sur les paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques, sur la fréquence et/ou la gravité des effets nocifs, sur l'activation du complément ou sur l'apparition de nouveaux effets toxiques dans l'interprétation des données. Il faut également procéder à l'évaluation de changements pathologiques possibles liés à la formation d'un complexe antigène-anticorps et à sa précipitation.

La détection d'anticorps ne doit pas être le seul critère de l'interruption précoce d'une étude de la sécurité au stade préclinique ou de la modification de la durée de l'étude, à moins que la réaction immunitaire ne neutralise les effets pharmacologiques et/ou toxicologiques du produit biopharmaceutique chez un grand nombre d'animaux. Dans la plupart des cas, la réponse immunitaire aux produits biopharmaceutiques est variable, comme chez les humains. Si l'interprétation des données de l'étude d'innocuité n'est pas compromise par ces questions, aucune signification particulière ne doit être attribuée à la réaction immunitaire.

La formation d'anticorps chez les animaux ne permet pas nécessairement de prédire la formation d'anticorps chez les humains. Les humains peuvent développer des anticorps sériques contre des protéines humanisées et il arrive souvent que la réponse thérapeutique soit maintenue malgré leur présence. Il est rare d'observer chez les humains une réaction anaphylactique grave à des protéines recombinantes. À cet égard, les résultats d'épreuves de réactions anaphylactiques chez le cobaye, qui sont généralement positifs dans le cas de produits protéiques, ne permettent pas de prédire les réactions chez les humains; par conséquent, on considère que de telles études ont une valeur limitée pour l'évaluation courante de ces types de produits.

4. CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

4.1 Sécurité d'emploi pharmacologique

Il est important d'évaluer les effets pharmacologiques indésirables éventuels sur des modèles animaux appropriés et, au besoin, d'intégrer une surveillance particulière de ces effets dans les études de toxicité et/ou dans les études cliniques. Les études de la sécurité d'emploi des médicaments mesurent les indices fonctionnels d'une toxicité éventuelle. Ces paramètres peuvent être étudiés dans le cadre d'études distinctes ou être incorporés dans le plan expérimental des études de toxicité. Le but des études de la sécurité d'emploi des médicaments consiste à révéler tout effet fonctionnel sur les principaux systèmes et appareils physiologiques (p. ex., l'appareil cardiovasculaire, l'appareil respiratoire, l'appareil rénal ou le système nerveux central). On peut également avoir recours à des études portant sur des organes isolés ou d'autres études ne faisant pas appel à des animaux intacts. L'ensemble de ces études pourrait fournir une explication mécaniste de toxicité spécifique à certains organes; cette dernière doit être prise en considération dans l'utilisation et dans les indications chez l'humain.

4.2 Évaluation de l'exposition

4.2.1 Pharmacocinétique et toxicocinétique

Il est difficile d'émettre des lignes directrices uniformes pour les études de pharmacocinétique dans le cas de produits biopharmaceutiques. Des études de pharmacocinétique et de toxicocinétique à doses uniques et multiples ainsi que des études de distribution tissulaire chez une espèce pertinente sont utiles; toutefois, les études de routine visant à déterminer un bilan massique ne le sont pas. Les différences pharmacocinétiques entre les espèces animales peuvent avoir un effet significatif sur la prédictibilité des études animales ou sur l'évaluation des relations dose-réponse dans les études de toxicité. Les modifications du profil pharmacocinétique dues à des mécanismes de clairance à médiation immunitaire peuvent avoir un effet sur les profils cinétiques et sur l'interprétation des données de toxicité. Dans le cas de certaines substances, il peut également y avoir des retards intrinsèques importants dans l'expression des effets pharmacodynamiques relatifs au profil pharmacocinétique (p. ex., les cytokines) ou il peut se produire une expression prolongée des effets pharmacodynamiques par rapport aux concentrations plasmatiques.

Les études pharmacocinétiques doivent, dans la mesure du possible, être effectuées avec des préparations comparables à celles proposées pour les études de toxicité à des fins cliniques et en empruntant une voie d'administration appropriée aux études cliniques prévues. Les profils d'absorption peuvent varier en fonction de la formulation, de la concentration, du site d'administration et/ou du volume administré.

Il faut, dans la mesure du possible, évaluer l'exposition systémique pendant les études de toxicité.

Lorsqu'on utilise des protéines radiomarquées, il est important de démontrer que le matériel d'essai radiomarqué conserve son activité et que ses propriétés biologiques sont équivalentes à celles du matériel non marqué. Les concentrations de la radioactivité dans les tissus et/ou les données d'autoradiographie faisant appel à des protéines radiomarquées peuvent être difficiles à interpréter en raison du métabolisme *in vivo* rapide de ces dernières ou de l'instabilité du radiomarquage. Il faut interpréter avec soin les études faisant appel à des traceurs radioactifs incorporés dans certains acides aminés en raison du recyclage des acides aminés en des protéines ou en des peptides non apparentés au médicament.

De l'information connue sur l'absorption, l'élimination et la clairance chez des modèles animaux pertinents est nécessaire avant d'effectuer les études cliniques de manière à pouvoir prédire les marges de sécurité fondées sur l'exposition et la dose.

4.2.2 Épreuves

La décision d'utiliser une ou plusieurs méthodes d'essais doit être abordée dans chaque cas; et les arguments scientifiques doivent être fournis à l'appui de cette décision. Une seule méthode validée est habituellement jugée suffisante. Par exemple, la mesure de la radioactivité précipitable par le TCA après l'administration de protéines radiomarquées peut fournir des données adéquates, mais il est préférable d'utiliser un test qui mesurerait directement la protéine en question. Idéalement, les méthodes utilisées doivent être les mêmes chez les animaux et chez les humains. Il faut déterminer si le rendement de l'épreuve est possiblement influencé par la liaison des protéines plasmatiques et/ou des anticorps dans le plasma ou dans le sérum.

4.2.3 Métabolisme

Le résultat prévu du métabolisme des produits biopharmaceutiques se présente sous forme de la dégradation en oligopeptides et en acides aminés. Par conséquent, les voies métaboliques sont généralement connues, et les études de biotransformation classiques utilisées pour les produits pharmaceutiques ne sont pas nécessaires.

Il est important de bien connaître le comportement des produits biopharmaceutiques dans les matrices biologiques (p. ex., le plasma, le sérum, le liquide céphalo-rachidien) et l'influence possible de leur liaison aux protéines plasmatiques pour comprendre l'effet pharmacodynamique.

4.3 Étude de toxicité à dose unique

Les études de toxicité à dose unique peuvent fournir des données utiles concernant la relation entre la dose et la toxicité générale et/ou locale. Ces données peuvent servir de base en vue de choisir les doses à administrer pour les études de toxicité à doses multiples. Les données sur les relations dose-réponse peuvent être obtenues à l'aide d'une étude de toxicité à dose unique, effectuée dans le cadre d'études pharmacologiques ou d'efficacité sur des modèles animaux. L'évaluation des paramètres de sécurité d'emploi pharmacologique devrait figurer dans l'élaboration du concept de ces études.

4.4 Étude de toxicité à doses multiples

En ce qui concerne le choix de l'espèce animale à utiliser dans les études à doses répétées, voir la section 3.3. La voie d'administration et le régime de traitement (p. ex., une posologie quotidienne ou intermittente) devraient correspondre à l'utilisation clinique ou à l'exposition prévue. Dans la mesure du possible, ces études devraient comprendre la collecte de données toxicocinétiques.

Une période de récupération devrait être prévue dans l'élaboration du concept de ces études afin de déterminer une résolution ou aggravation possible des effets pharmacologiques ou toxicologiques et/ou de possibles effets toxiques retardés. Dans le cas de produits biopharmaceutiques responsables d'effets pharmacologiques ou toxicologiques prolongés, il faudrait surveiller le groupe des animaux affectés en récupération jusqu'à ce que l'inversion des effets soit démontrée. La durée des études à doses répétées devrait être fondée sur la durée prévue de l'exposition clinique et sur la nature de la maladie. La durée du traitement chez les animaux est généralement de un à trois mois pour la plupart des produits biopharmaceutiques. Dans le cas de ces produits prévus pour une utilisation à court terme (p. ex., ≤ 7 jours) et pour le traitement de maladies aiguës graves, des études à doses répétées ne dépassant pas deux semaines ont été jugées adéquates pour appuyer les études cliniques et l'autorisation de commercialisation. Dans le cas des produits biopharmaceutiques prévus pour des indications chroniques, des études d'une durée de six mois se sont généralement avérées appropriées, bien que dans certains cas des autorisations de commercialisation aient été appuyées par des études dont la durée était plus ou moins longue. Dans le cas des produits biopharmaceutiques prévus pour un usage chronique, la durée des études de toxicité à long terme devrait être scientifiquement justifiée.

4.5 Études d'immunotoxicité

L'un des aspects de l'évaluation immunotoxicologique comprend l'évaluation d'une potentielle immunogénicité. (voir la section 3.6). De nombreux produits biopharmaceutiques ont pour but de stimuler ou de supprimer le système immunitaire. Par conséquent, ces produits

peuvent affecter non seulement l'immunité humorale, mais également l'immunité à médiation cellulaire. Une réaction inflammatoire au point d'injection peut indiquer une stimulation. Il est important, toutefois, de reconnaître que le simple traumatisme lié à l'injection et/ou des effets toxiques spécifiques causés par le produit peuvent également se traduire par des manifestations toxiques au point d'injection. De plus, l'expression d'antigènes à la surface de cellules cibles peut être modifiée, ce qui peut se traduire par des manifestations autoimmunes. Les épreuves immunotoxicologiques peuvent exiger, selon la stratégie adoptée, des études de dépistage suivies d'études mécanistes afin d'élucider ce type d'immunotoxicité. Toutefois, les épreuves de routine en plusieurs étapes ou les batteries d'épreuve standard ne sont pas recommandées dans le cas de produits biopharmaceutiques.

4.6 Études de toxicité dans la reproduction et le développement

Le besoin d'effectuer des études sur la reproduction et/ou la toxicité au cours du développement se fait selon le produit, l'indication clinique et la population visée (*Note 2*). L'élaboration spécifique du concept de l'étude et le régime de traitement peuvent être modifiés selon la spécificité du produit pour l'espèce, l'immunogénicité, l'activité biologique et/ou à la durée de la demie-vie de son élimination. Par exemple, lorsqu'on soupçonne une immunotoxicité au cours du développement, que l'on peut observer tout particulièrement dans le cas de certains anticorps monoclonaux ayant des effets immunologiques prolongés, on peut avoir recours à une étude dont le plan expérimental est modifié afin d'évaluer la fonction immunologique chez le nouveau-né.

4.7 Études de génotoxicité

La gamme et le type d'études de génotoxicité couramment effectuées dans le cas des produits pharmaceutiques ne sont pas applicables aux produits biopharmaceutiques et, de ce fait, ne sont pas requis. De plus, l'administration de grandes quantités de peptides ou de protéines peut produire des résultats impossibles à interpréter. Il est peu probable que ces substances interagissent directement avec l'ADN ou avec d'autre matériel chromosomique (*Note 3*).

Cependant dans le cas où le produit est jugé préoccupant (p. ex., en raison de la présence d'un ligand organique dans une protéine conjuguée), des études devraient être effectuées sur des systèmes pertinents, existants ou nouveaux. Le recours à des études de génotoxicité classiques pour évaluer le pouvoir génotoxique des contaminants n'est pas jugé approprié. Toutefois, leur utilisation à cette fin devrait être justifiée.

4.8 Études de carcinogénicité

Les épreuves biologiques standard de carcinogénicité sont habituellement inappropriées dans le cas des produits biopharmaceutiques. Toutefois, une évaluation de la carcinogénicité

spécifique éventuelle d'un produit peut se révéler nécessaire selon la durée du traitement, la population de patients visés et/ou l'activité biologique du produit (p. ex., facteurs de croissance, agents immunosuppresseurs, etc.). Lorsqu'on soupçonne un pouvoir carcinogène, diverses approches peuvent être envisagées afin d'évaluer ce risque.

Les produits qui peuvent favoriser ou provoquer la prolifération de cellules transformées et une expansion clonale pouvant mener à une néoplasie devrait faire l'objet d'une évaluation de l'expression du récepteur dans diverses cellules humaines malignes et normales pertinentes à la population de patients étudiée. La capacité du produit à stimuler la croissance de cellules normales ou malignes exprimant le récepteur devrait être déterminée. Lorsque des données *in vitro* suscitent des préoccupations quant au pouvoir carcinogène du produit, il peut être nécessaire d'effectuer d'autres études chez des modèles animaux pertinents. L'incorporation de marqueurs sensibles à la prolifération cellulaire dans le cadre des études de toxicité à doses répétées à long terme peut fournir des données intéressantes à ce sujet.

Une étude chez une seule espèce de rongeur peut être considérée comme utile dans les cas où le produit est actif sur le plan biologique et non immunogène chez les rongeurs et que d'autres études n'ont pas donné d'information suffisante pour permettre une évaluation du pouvoir carcinogène. Il faut alors établir minutieusement les doses choisies. La meilleure approche scientifique pour définir les doses appropriées consiste à utiliser un ensemble de paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques tenant compte de caractéristiques semblables des récepteurs en jeu et de l'exposition prévue chez l'humain. Les doses choisies devraient être justifiées.

4.9 Études de tolérance locale

La tolérance locale devrait être évaluée. La formulation prévue pour la commercialisation devrait être mise à l'essai. Toutefois, dans certains cas justifiés, on pourra utiliser des formulations représentatives. Dans d'autres cas, les effets indésirables éventuels du produit feront l'objet d'une évaluation dans le cadre d'études de toxicité à dose unique ou à doses multiples, ce qui élimine la nécessité d'études de tolérance locale distinctes.

Notes

Note 1 Les modèles pathologiques animaux peuvent être utiles pour définir les paramètres de toxicité, choisir les indications cliniques et déterminer les formulations appropriées, la voie d'administration et le régime de traitement. Il faut noter qu'avec ces modèles de maladies, il existe souvent peu de données historiques pouvant être utilisées comme référence pour évaluer les résultats. Par conséquent, il est très important d'obtenir en même temps des données de contrôle et des données de base pour optimiser l'élaboration du concept des études.

Note 2 Pour certaines catégories de composés (p. ex., les interférons) où les primates non humains sont les seules espèces d'expérimentation appropriées, il peut exister un grand nombre de données publiées concernant leurs effets éventuels sur la reproduction et/ou le développement. Dans de tels cas, des études mécanistes révélant que des effets semblables sont susceptibles d'être causés par une molécule nouvelle, mais apparentée, peuvent remplacer des études formelles de toxicité sur la reproduction ou le développement. Dans chaque cas, l'évaluation des effets éventuels sur la reproduction ou sur le développement devrait être fournie et justifiée scientifiquement.

Note 3 Dans le cas de certains produits biopharmaceutiques, on peut s'inquiéter qu'une accumulation de cellules issues de mutations spontanées (p. ex., mutation conférant un avantage sélectif pour la prolifération) puisse mener à la carcinogénicité. La panoplie courante d'épreuves de génotoxicité n'est pas conçue pour déceler ce type de situation, et il peut être nécessaire d'élaborer et d'évaluer des modèles additionnels in vitro et in vivo pour ce faire.

PARTIE II

Addenda au thème S6

Évaluation préclinique de l'innocuité des Produits pharmaceutiques issus de la biotechnologie

Directive tripartite harmonisée de l'ICH

Ayant atteint l'étape 4 du processus de l'ICH le 12 juin 2011 et ayant été intégrée à la directive principale à la fin juin 2011, la présente ligne directrice est recommandée à l'adoption aux trois organismes de réglementation de l'ICH

Préambule

Cet addenda devrait être lu en liaison étroite avec la première ligne directrice de l'ICH thème S6. L'addenda est généralement complémentaire à la ligne directrice et là où l'addenda diffère de la première ligne directrice, les renseignements de l'addenda prévaudront.

1. INTRODUCTION

1.1 Objectif de l'addenda

L'objectif de l'addenda est de compléter, de fournir des précisions et de faire une mise à jour des sujets suivants, qui sont abordés dans la première ligne directrice de l'ICH thème S6 : choix des espèces, le concept de l'étude, l'immunogénicité, la toxicité dans la reproduction et le développement et l'évaluation du pouvoir carcinogène. L'addenda est nécessaire suite aux progrès scientifiques et par l'expérience acquise depuis la publication de la première ligne directrice de l'ICH thème S6. Cet addenda harmonisé contribuera à définir les recommandations actuelles et à atténuer le risque de différences importantes entre les régions.

La présente directive devrait en outre faciliter l'exécution d'essais cliniques, réduire le recours à des animaux conformément aux principes des 3 R (réduire, raffiner et remplacer) et réduire l'utilisation d'autres ressources de développement des médicaments. Même si elle n'a pas été mentionnée au sein de la directive, l'utilisation de méthodes de rechange appropriées in vitro devrait être prise en considération pour l'évaluation de la sécurité. Ces méthodes, si elles sont acceptées par tous les organismes de réglementation de l'ICH, peuvent remplacer les méthodes normalisées actuelles.

La présente directive devrait permettre de mettre au point et d'offrir de nouveaux produits pharmaceutiques de façon sûre et conforme à l'éthique.

1.2 Contexte

Les recommandations de cet addenda cherchent à harmoniser davantage les études de la sécurité non cliniques pour appuyer les diverses étapes du développement clinique parmi les régions de l'Union européenne (UE), le Japon et les États-Unis. Le présent addenda représente le consensus qui existe en ce qui concerne l'évaluation de la sécurité des produits pharmaceutiques issus de la biotechnologie.

1.3 Portée de la directive

Cet addenda ne modifie pas la portée de la première ligne directrice de l'ICH thème S6. Pour les produits pharmaceutiques issus de la biotechnologie destinés à être utilisés en oncologie, veuillez consulter la Directive sur *l'évaluation non clinique des produits pharmaceutiques anticancéreux* (ligne directrice de l'ICH thème S9).

2. CHOIX DES ESPÈCES

2.1 Principes généraux

Il faut tenir compte d'un certain nombre de facteurs pour déterminer la pertinence des espèces. La comparaison de l'homologie de la séquence cible entre les espèces peut être un bon point de départ, suivi des épreuves *in vitro* pour faire des comparaisons interspécifiques qualitatives et quantitatives des affinités de liaison cible relative et de l'occupation et de la cinétique d'un récepteur ou d'un ligand.

Les évaluations des activités fonctionnelles sont aussi recommandées. Une activité fonctionnelle peut être démontrée dans les systèmes cellulaires spécifiques d'espèce et/ou à l'aide d'études pharmacologiques et toxicologiques *in vivo*. La modulation d'une réponse biologique connue ou d'un marqueur pharmacodynamique (PD) peut donner des preuves d'activités fonctionnelles pour appuyer la pertinence des espèces.

La prise en considération des différences entre les espèces en ce qui concerne la liaison cible et les activités fonctionnelles dans le contexte du schéma posologique prévu devrait établir la confiance qu'un modèle est en mesure de démontrer les conséquences néfastes éventuelles d'une modulation cible. Lorsque la cible est exprimée à des niveaux très faibles chez les espèces en santé représentatives au stade préclinique (p. ex., cytokines inflammatoires ou antigènes de tumeur), l'affinité et l'activité de liaison dans les systèmes cellulaires peut suffire à orienter le choix des espèces.

L'évaluation de la réactivité croisée dans certains tissus animaux est peu utile pour le choix des espèces (voir la *Note 1*). Toutefois, il existe des cas particuliers (c.-à-d. lorsque les approches mentionnées ci-dessus s'avèrent inutiles pour déterminer une espèce qui est

pharmacologiquement pertinente) où les études de la réactivité croisée sur les tissus peuvent être utilisées pour orienter le choix des espèces toxicologiques en comparant les profils de liaison aux tissus humains et les tissus animaux où l'on prévoit la liaison cible.

Tel qu'il est décrit dans la ligne directrice de l'ICH thème S6, on peut considérer l'utilisation de molécules homologues ou de modèles transgéniques si aucune espèce pertinente n'est identifiée, puisque le produit biopharmaceutique n'interagit pas avec l'orthologue cible d'aucune espèce.

On peut considérer une étude de la sécurité à court terme (consultez la ligne directrice de l'ICH thème S6) dans une espèce (le choix des espèces doit être justifié par le promoteur) en ce qui concerne les anticorps monoclonaux et autres produits d'anticorps connexes visant les cibles étrangères (c.-à-d. cibles bactériennes, virales, etc.). Les études de toxicité supplémentaires, y compris les études de toxicité sur la reproduction, ne sont pas appropriées dans ce cas. Autrement, lorsque les modèles pathologiques animaux sont utilisés pour évaluer la validation du principe, une évaluation de la sécurité peut être comprise pour fournir des renseignements quant aux aspects sur la sécurité éventuels liés à la cible. Lorsque cela n'est pas possible, il faut adopter les stratégies d'atténuation des risques appropriées pour les essais cliniques.

Le choix d'espèce pour un conjugué anticorps-médicament/toxine qui intègre une nouvelle toxine ou substance toxique doit respecter les mêmes principes généraux qui s'appliquent aux anticorps non conjugués (voir ci-dessus et consulter la *Note 2*).

2.2 Une ou deux espèces

S'il existe deux espèces qui sont pharmacologiquement pertinentes pour le candidat clinique (une espèce de rongeurs et une espèce n'appartenant pas aux rongeurs), ces deux espèces doivent alors être utilisées pour des études de toxicologie à court terme (d'une durée maximale d'un mois). Si les résultats toxicologiques de ces études sont similaires ou si l'on comprend les résultats en ce qui concerne le mécanisme d'action du produit, on juge normalement suffisant d'effectuer que des études de toxicologie à long terme sur l'une de ces espèces. L'espèce de rongeur devrait être prise en considération, à moins d'une justification scientifique pour l'utilisation d'une espèce n'appartenant pas aux rongeurs. Il n'est pas approprié d'utiliser des études avec deux espèces qui n'appartiennent pas aux rongeurs.

L'utilisation d'une espèce pour toutes les études de toxicologie est justifiée lorsque le candidat clinique est pharmacologiquement actif chez seulement une espèce. On ne tient pas compte des études d'une deuxième espèce avec un produit homologue pour ajouter de la valeur à l'évaluation de risque et elles ne sont pas recommandées.

2.3 Utilisation de protéines homologues

L'utilisation de protéines homologues est l'une des approches alternatives décrites à la Section 3.3 de la ligne directrice de l'ICH thème S6. Les études qui utilisent des protéines homologues peuvent servir à la détection des dangers et à la compréhension des effets nocifs éventuels causés par la pharmacologie exagérée, mais elles ne sont généralement pas utiles pour l'évaluation quantitative des risques. Il est donc possible d'effectuer des études de l'évaluation de la sécurité aux fins de l'identification de dangers en utilisant un groupe témoin et un groupe de traitement à la condition qu'il y ait une justification scientifique pour le concept de l'étude et la dose choisie (p. ex., dose pharmacologique maximale).

3. CONCEPT DE L'ÉTUDE

3.1 Choix de la dose et application des principes de PC/PD

La toxicité de la plupart des produits biopharmaceutique est liée à leur mécanisme d'action cible, donc les doses relativement élevées peuvent produire des effets nocifs qui révèlent une pharmacologie exagérée.

Une justification doit être fournie pour le choix de la dose qui tient compte des caractéristiques du rapport dose-réponse. Les approches pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PC/PD) (p. ex., les rapports entre l'exposition et les réactions simples ou la simulation et l'approche de modélisation qui sont tous deux plus complexes) peuvent être utiles pour choisir la dose élevée en identifiant 1) une dose qui fournit l'effet pharmacologique maximal prévu chez l'espèce au stade préclinique et 2) une dose qui fournit environ un multiple d'exposition de 10 fois plus que l'exposition maximale à être effectuée dans l'étude clinique. Il faut choisir la plus élevée de ces deux doses pour le groupe de dose le plus élevé dans les études de toxicologie précliniques, à moins d'une justification pour l'utilisation d'une dose plus faible (p. ex., dose maximale possible).

Lorsque les paramètres de la PD in vivo ou ex vivo ne sont pas disponibles, le choix de la dose élevée peut être fondé sur les données de la PC et les données disponibles de la liaison in vivo et/ou les données pharmacologiques. Il faut envisager des ajustements pour les différences entre la liaison cible et l'activité pharmacologique in vitro entre les espèces non cliniques et les humains afin de régler la marge d'exposition pour qu'elle soit plus élevée que l'exposition clinique la plus élevée prévue. Par exemple, une grande différence relative dans l'affinité de liaison et/ou dans la puissance in vivo pourrait révéler qu'il sera approprié de faire la mise à l'essai de doses plus élevées dans les études non cliniques. S'il arrive que cette approche ne puisse pas servir à démontrer la toxicité aux doses choisies, il est peu probable que les études de toxicité d'administration de doses multiples humaines plus élevées fourniront des renseignements utiles supplémentaires.

3.2 Durée des études

Pour les produits à usage chronique, des études de toxicité à doses multiples d'une durée de six mois dans les espèces de rongeurs et les espèces n'appartenant pas aux rongeurs sont jugées suffisantes, à condition que la dose élevée soit choisie conformément aux principes de la section 3.1. Les études de plus longue durée n'ont généralement pas fourni de renseignements utiles qui ont modifié l'évolution clinique du développement.

Pour l'usage chronique des produits biopharmaceutiques élaborés pour les patients atteints de cancer avancé, les principes pour la durée des études de toxicologie sont énoncés dans la ligne directrice de l'ICH thème S9.

3.3 Rétablissement

Le rétablissement à la suite d'effets pharmacologiques et toxicologiques avec des conséquences cliniques néfastes éventuelles devrait être compris lorsqu'il se manifeste aux expositions pertinentes du point de vue clinique. On peut obtenir ces renseignements en comprenant que l'effet particulier qui a été observé est généralement réversible ou irréversible, ou en incluant une période sans dose dans au moins une étude, à au moins un niveau de dose, ce que devra justifier le promoteur. Le but de la période sans dose est d'examiner la réversibilité de ces effets, et non d'évaluer la toxicité retardée. Il n'est pas essentiel de démontrer un rétablissement complet. Il n'est pas requis d'ajouter une période de rétablissement pour évaluer le risque d'immunogénicité.

3.4 Essais cliniques prospectifs

Les approches plus souples pour appuyer les essais cliniques prospectifs, tel que mentionné au sein de la ligne directrice de l'ICH thème M3(R2), peuvent aussi être adoptées pour les produits biopharmaceutiques. Il est recommandé que l'on discute et qu'un accord soit pris sur ces approches avec l'autorité réglementaire appropriée.

4. IMMUNOGÉNÉICITÉ

Les évaluations de l'immunogénicité sont menées en vue d'interpréter les résultats de l'étude et de concevoir le modèle des études ultérieures. De telles analyses dans les études animales non cliniques ne sont pas pertinentes en ce qui concerne la prévision de l'immunogénicité éventuelle des protéines humaines ou humanisées chez les humains.

La mesure des anticorps contre le médicament (ADA) dans les études non cliniques doivent être évaluées lorsqu'il y a 1) une attestation d'activité PD modifiée, 2) des changements inattendus en l'absence d'un marqueur PD ou 3) une attestation de réactions à médiation

immunitaire (maladie des complexes immuns, vascularite, anaphylaxie, etc.). Puisqu'il est difficile de prévoir la nécessité d'une telle analyse avant l'achèvement de la phase « pendant la vie » de l'étude, il est souvent utile de prélever les échantillons appropriés tout au long de l'étude. Ils pourront ensuite être analysés au besoin en vue d'interpréter les résultats de l'étude. Si l'on identifie des ADA, il faut évaluer leur effet sur l'interprétation des résultats de l'étude (pour plus de renseignements sur les conséquences de l'immunogénicité, consulter aussi le paragraphe 2 de la section 3.6 de la Partie I).

La caractérisation du pouvoir de neutralisation est justifiée lorsqu'on cerne des ADA et qu'il n'y a pas de marqueur PD pour démontrer l'activité prolongée dans les études de toxicologie *in vivo*. L'activité des anticorps neutralisants peut être évaluée de façon indirecte avec une épreuve de bioactivité *ex vivo* ou un groupement approprié de formats d'épreuve pour la PC/PD, ou de façon directe avec une épreuve d'anticorps neutralisants particulière.

5. TOXICITÉ DANS LA REPRODUCTION ET LE DÉVELOPPEMENT

5.1 Commentaires généraux

Les études de toxicité sur la reproduction doivent être effectuées conformément aux principes énoncés dans la ligne directrice de l'ICH thème S5(R2). Toutefois, le concept de l'étude et le régime de traitement peuvent être modifiés selon la compréhension de la spécificité d'espèce, la nature du produit et le mécanisme d'action, l'immunogénicité et/ou le comportement pharmacocinétique et l'exposition embryofœtale.

Il est préférable de faire l'évaluation de toxicité sur la reproduction avec le candidat clinique à l'aide d'une espèce pertinente. L'évaluation de toxicité sur la reproduction devrait seulement être effectuée sur les espèces qui sont pharmacologiquement pertinentes. Lorsque le candidat clinique est pharmacologiquement actif chez les rongeurs et les lapins, les deux espèces doivent être utilisées pour les études sur le développement embryofœtal, à moins qu'une létalité embryofœtale ou la tératogénicité n'ait été identifiée dans une espèce.

Les études de toxicité sur la reproduction doivent seulement être effectuées chez les primates non humains (PNH) lorsque ce sont les seules espèces pertinentes.

Lorsque le candidat clinique est seulement pharmacologiquement actif chez les PNH, il est tout de même préférable de faire la mise à l'essai du candidat clinique. Toutefois, un autre modèle peut être utilisé au lieu des PNH si une justification scientifique appropriée est fournie.

S'il n'existe aucune espèce animale pertinente pour la mise à l'essai du candidat clinique, on peut prendre en considération l'utilisation de souris transgéniques avec la cible humaine ou une protéine homologue d'une espèce exprimant un orthologue de la cible humaine, en

supposant qu'il existe suffisamment des renseignements généraux sur le modèle (p. ex., données du contexte historique) (consulter la *Note 1* de la Partie I). De façon générale, les études de toxicité sur la reproduction ne sont pas exigées pour les produits visant une cible étrangère, telles qu'une bactérie ou un virus (consulter la section 2.1).

Lorsque le poids de la preuve (p. ex., le mécanisme d'action, les données phénotypiques des animaux génétiquement modifiés, les effets de classe) donne à penser qu'il y aura un effet néfaste sur la grossesse ou la fertilité, ces données peuvent fournir les renseignements appropriés pour communiquer les renseignements sur le risque lié à la reproduction et dans les circonstances appropriées, les études non cliniques supplémentaires ne seraient pas justifiées.

5.2 Fertilité

En ce qui concerne les produits pour lesquels les souris et les rats sont des espèces pharmacologiquement pertinentes, une évaluation de la fertilité peut être effectuée sur une de ces espèces de rongeurs (consulter la ligne directrice de l'ICH thème S5). Les concepts de l'étude de la ligne directrice de l'ICH thème S5 peuvent être adaptés aux autres espèces, à condition qu'elles soient pharmacologiquement pertinentes. De plus, le concept de l'étude doit être modifié au besoin, par exemple, pour tenir compte de la nature du produit et le risque d'immunogénicité.

On reconnaît que les études de l'accouplement ne sont pas pratiques pour les PNH. Toutefois, lorsque les PNH sont la seule espèce pertinente, on peut évaluer les effets éventuels sur la fertilité des mâles et des femelles en évaluant l'appareil reproducteur (poids des organes et évaluation histopathologique) dans les études de toxicité à doses multiples d'une durée d'au moins trois mois chez les PNH qui ont atteint la maturité sexuelle. S'il existe une cause de préoccupation particulière selon l'activité pharmacologique ou les résultats antérieurs, des évaluations spécialisées, telles que les cycles menstruels, la numération des spermatozoïdes, la morphologie et la motilité des spermatozoïdes et les concentrations d'hormones reproductives, peuvent être comparées à une étude de toxicité à doses multiples.

S'il existe une préoccupation particulière découlant de l'activité pharmacologique sur les effets éventuels sur la conception et l'implantation et que les PNH sont les seules espèces pertinentes, il faut aborder la préoccupation de façon expérimentale. Un produit homologue ou un modèle transgénique pourrait être le seul moyen pratique d'évaluer les effets éventuels sur la conception ou l'implantation si ces dernières sont particulièrement concernées. Toutefois, il n'est pas recommandé d'élaborer un produit homologue ou un modèle transgénique si le but unique est d'effectuer une étude de l'accouplement chez les rongeurs. En l'absence de renseignements non cliniques, on doit atténuer le risque pour les patients à l'aide des procédures de la gestion des essais cliniques, d'un consentement éclairé et de l'étiquetage approprié des produits.

5.3 Développement embryofœtal et le développement prénatal et postnatal

Il faut tenir compte des différences éventuelles dans le passage transplacentaire des produits biopharmaceutiques dans le concept et l'interprétation des études de toxicité sur le développement (voir la *Note 3*).

On peut examiner plusieurs concepts d'études pour les produits qui sont seulement pharmacologiquement actifs chez les PNH en s'appuyant sur l'utilisation clinique prévue et la pharmacologie prévue. Les études du développement embryofœtal et/ou les études du développement postnatal et prénatal ou d'autres concepts d'études (justifiés par le promoteur) peuvent être appropriés, surtout s'il y a des préoccupations selon lesquelles le mécanisme d'action peut engendrer un effet nocif sur le développement embryofœtal ou un arrêt de grossesse. Toutefois, on peut envisager une étude bien conçue chez les PNH qui comprend un dosage du 20^e jour de la gestation jusqu'à la naissance (un développement embryofœtal amélioré, un développement postnatal et prénatal amélioré) plutôt que des études distinctes du développement embryofœtal et/ou du développement prénatal et postnatal.

Pour le concept de l'étude unique du développement prénatal et postnatal amélioré mentionné ci-dessus, aucun groupe d'accouchement par césarienne n'est justifié, mais on doit effectuer une évaluation de l'issue de la grossesse à l'accouchement naturel. Cette étude doit aussi évaluer la viabilité des petits, les malformations externes, les effets sur le squelette (p. ex., à l'aide de rayons X) et, finalement, la morphologie des viscères à l'autopsie. Les échographies peuvent être utiles pour assurer le suivi de la grossesse, mais elles ne sont pas appropriées pour détecter les malformations. Ces dernières données sont dérivées d'observations post-partum. En raison de l'effet de confusion sur les soins de maternité des petits, on ne recommande généralement pas le dosage de la mère post-partum. Les autres paramètres des petits peuvent aussi être évalués s'ils sont pertinents à l'activité pharmacologique. La durée de la phase postnatale dépendra des paramètres supplémentaires qui seront considérés comme pertinents selon le mécanisme d'action (consulter la *Note 4*).

Les études de la toxicité du développement chez les PNH peuvent seulement fournir une identification des dangers. Le nombre d'animaux par groupe doit permettre une interprétation significative des données (consulter la *Note 5*).

Le promoteur devrait justifier le concept de l'étude si d'autres espèces PNH sont utilisées. Tel que mentionné ci-dessus, les études de la toxicité du développement chez les PNH sont seulement des études d'identification des dangers. Il est donc possible d'effectuer ces études avec un groupe témoin et un groupe de dose, à condition qu'il y ait une justification scientifique pour la dose choisie. Un exemple d'une justification scientifique appropriée serait un anticorps monoclonal qui lie une cible soluble à l'aide d'un régime clinique de traitement visant à saturer la liaison cible. Si l'on peut démontrer une saturation de la liaison cible dans

l'espèce animale choisie avec un multiple d'exposition jusqu'à 10 fois, la dose thérapeutique, une seule dose et un groupe témoin fourniront suffisamment de preuves du danger au développement embryofœtal.

5.4 Choix du moment de l'étude

Si les femmes en âge de procréer sont comprises dans les essais cliniques avant l'obtention de renseignements des effets sur le développement embryofœtal, une gestion des risques cliniques convenable est appropriée, telle que l'utilisation de méthodes de contraception très efficaces (consulter la ligne directrice de l'ICH thème M3(R2)).

Pour les produits biopharmaceutiques qui sont seulement pharmacologiquement actifs chez les PNH, où l'on a pris un nombre suffisant de précautions pour prévenir la grossesse (consulter le paragraphe 2 de la section 11.3 de la ligne directrice de l'ICH thème M3(R2)), une étude du développement embryofœtal ou une étude du développement prénatal et postnatal amélioré peut être effectuée à la phase III et le rapport sera soumis en même temps que la demande de mise en marché. Lorsqu'un promoteur ne peut pas prendre un nombre suffisant de précautions pour prévenir la grossesse dans les essais cliniques, un rapport complet d'une étude du développement embryofœtal ou un rapport provisoire d'une étude de développement prénatal et postnatal amélioré devrait être présenté avant le début de la phase III (voir la *Note 6*). Lorsque le produit est seulement pharmacologiquement actif chez les PNH et que son mécanisme d'action suscite des préoccupations sérieuses pour le développement embryofœtal, l'étiquetage doit tenir compte de cette préoccupation sans justifier une étude de toxicité du développement chez les PNH, donc l'administration doit être évitée chez les femmes en âge de procréer.

Si les rongeurs ou les lapins sont des espèces pertinentes, consulter la ligne directrice de l'ICH thème M3(R2) pour le choix du moment des études de toxicité de la reproduction. Il faudrait aussi respecter la ligne directrice de l'ICH thème M3(R2) pour le choix du moment en ce qui concerne les données sur la fertilité concernant les produits pour lesquels les rongeurs sont une espèce pertinente.

En ce qui concerne les produits d'oncologie qui sont dans la portée de la ligne directrice de l'ICH thème S9, consulter cette dernière pour les éléments liés au choix du moment de la tenue de l'étude.

6. CARCINOGENICITÉ

Il faudrait déterminer le besoin d'une évaluation de la carcinogénicité spécifique potentielle d'un produit biopharmaceutique en ce qui concerne la population clinique prévue et la durée

du traitement (consulter la ligne directrice de l'ICH thème S1A). Lorsqu'une évaluation est justifiée, le promoteur devrait élaborer une stratégie pour aborder le danger éventuel.

La stratégie pourrait s'appuyer sur une approche du poids de la preuve, y compris un examen des données pertinentes de diverses sources. Les sources de données peuvent comprendre des données publiées (p. ex., des renseignements de modèles transgéniques, de l'inactivation de gènes (technique knockout), de maladies animales ou de maladies génétiques humaines), des renseignements sur les effets de classe, des renseignements détaillés sur la biologie ciblée et le mécanisme d'action, des données in vitro, des données d'études de toxicité chronique et des données cliniques. Dans certains cas, les renseignements disponibles peuvent suffire pour aborder le potentiel cancérigène et informer sur le risque clinique sans études non cliniques supplémentaires.

Le mécanisme d'action de quelques produits biopharmaceutiques pourrait susciter des préoccupations à propos du potentiel cancérigène (p. ex., les immunosuppresseurs et les facteurs de croissance). Si le poids de la preuve (voir ci-dessus) appuie la préoccupation à propos du potentiel cancérigène, les épreuves biologiques chez les rongeurs ne sont pas toujours justifiées. Dans ce cas, la meilleure manière d'aborder le danger éventuel est par l'étiquetage des produits et les pratiques de gestion des risques. Toutefois, lorsque le poids de la preuve n'est pas précis, le promoteur peut proposer des études supplémentaires qui pourraient atténuer les préoccupations à propos du mécanisme d'action (consulter la section 4.8 de la Partie I).

Dans le cas des produits pour lesquels les connaissances sur des caractéristiques spécifiques du produit et le mode d'action sont insuffisantes en ce qui concerne le potentiel cancérigène, une évaluation plus approfondie pourrait être appropriée (p. ex., compréhension de la biologie ciblée liée à la préoccupation à propos du potentiel cancérigène, inclusion de paramètres supplémentaires dans les études de toxicité).

Si le poids de la preuve des évaluations plus approfondies ne suggère pas un potentiel cancérigène, les mises à l'essai non cliniques supplémentaires ne sont pas recommandées. Autrement, si le poids de la preuve suggère des préoccupations à propos du potentiel cancérigène, le promoteur pourra alors proposer des études non cliniques supplémentaires qui pourraient atténuer les préoccupations, ou bien l'étiquetage devra tenir compte de cette préoccupation.

L'évaluation du potentiel cancérigène spécifique d'un produit sert à communiquer les renseignements sur le risque et à fournir une réaction sur le plan de gestion des risques ainsi que les propositions d'étiquetage, la surveillance clinique, la surveillance après la mise en marché, ou une combinaison de ces approches.

Les épreuves biologiques chez les rongeurs (ou les études de cancérogénicité à court terme) avec les produits homologues sont généralement peu utiles dans l'évaluation du potentiel cancérogène du candidat clinique.

On peut tenir compte d'autres approches à mesure qu'on élabore de nouvelles stratégies et épreuves.

NOTES

Note 1 Les études de la réactivité croisée sur les tissus sont des épreuves *in vitro* de la liaison des tissus qui utilisent des techniques immunohistochimiques (IHC) et qui sont effectuées pour caractériser la liaison des anticorps monoclonaux et les produits d'anticorps semblables connexes aux déterminants antigéniques dans les tissus. D'autres technologies peuvent être utilisées au lieu des techniques IHC pour démontrer la distribution au site de liaison avec une cible.

Une étude de la réactivité croisée sur les tissus avec un échantillonnage de tissus humains est une composante recommandée de la trousse d'évaluation de la sécurité qui appuie le dosage initial clinique de ces produits. Toutefois, dans certains cas, le candidat clinique n'est pas un bon réactif IHC et il se peut alors qu'une étude de la réactivité croisée sur les tissus ne soit pas possible.

Les études de la réactivité croisée sur les tissus peuvent fournir des renseignements utiles qui complètent les connaissances de la distribution cible et peuvent fournir des renseignements sur des liaisons imprévues éventuelles. La liaison des tissus en soi ne démontre pas l'activité biologique *in vivo*. De plus, la liaison aux endroits qui ne sont pas normalement accessibles à l'anticorps *in vivo* (c.-à-d. le cytoplasme) n'est généralement pas pertinente. Il faut évaluer et interpréter les résultats dans le contexte de l'ensemble du progiciel de données de la pharmacologie et de l'évaluation de la sécurité.

S'il y a des liaisons imprévues dans les tissus humains, une évaluation de tissus animaux choisis peut fournir des renseignements supplémentaires sur les corrélations éventuelles, ou l'absence de celles-ci, avec la toxicité clinique. Il n'est pas recommandé de mener une étude de la réactivité croisée sur les tissus avec seulement des échantillons de tissus animaux.

Puisqu'un produit d'anticorps biospécifique sera évalué dans une étude de la réactivité croisée sur les tissus à l'aide d'échantillons de tissus humains, il n'est pas nécessaire d'étudier les composants de liaison individuels.

Il est inutile d'évaluer la liaison des tissus des produits homologues lorsqu'on a effectué des études de la réactivité croisée sur les tissus avec le candidat clinique sur des échantillons de tissus humains, et cela n'est pas recommandé.

Les études de la réactivité croisée sur les tissus ne détectent pas les changements subtils des attributs de qualité critiques. Les études de la réactivité croisée sur les tissus ne sont donc pas recommandées pour évaluer la comparabilité de l'article mis à l'essai en vue des modifications au processus tout au long du programme de développement.

Note 2 Si deux espèces ont été utilisées pour évaluer la sécurité du conjugué anticorps-médicament/toxine, une autre étude à court terme ou un autre volet d'une étude à court terme doit être effectué chez au moins une espèce avec la toxine non conjuguée. Dans ces cas, il est préférable d'utiliser un rongeur à moins que la toxine ne soit pas active chez les rongeurs. S'il existe seulement une espèce qui est pharmacologiquement pertinente, le conjugué anticorps-médicament/toxine devra alors être mis à l'essai chez cette espèce. Dans le cas d'une nouvelle substance toxique, l'approche du choix des espèces est similaire à celle qui est utilisée pour une nouvelle entité chimique au cas par cas (p. ex., pour les produits anticancéreux conformément à la ligne directrice de l'ICH thème S9). Pour les toxines et les substances toxiques qui ne sont pas nouvelles et pour lesquelles il existe assez de connaissances scientifiques disponibles, une évaluation distincte des toxines non conjuguées n'est pas justifiée. Les données devraient être fournies pour comparer la stabilité métabolique du conjugué anticorps-médicament/toxine chez les animaux à celle chez les humains.

Note 3 Il faudrait tenir compte du profil propre à l'espèce de l'exposition embryofœtale pendant la gestation dans le cadre l'interprétation des études. Les protéines avec un poids moléculaire élevé (>5 000 D) ne traversent pas le placenta au moyen de la simple diffusion. Pour les anticorps monoclonaux avec un poids moléculaire qui s'élève jusqu'à 150 000 D, il existe un mécanisme de transport particulier, le récepteur néonatal Fc (FcRn) qui détermine l'exposition fœtale et qui varie selon l'espèce.

Chez les PNH et les humains, le passage transplacentaire des IgG est faible pendant la période d'organogenèse, et il commence à augmenter au début du deuxième trimestre et il atteint les niveaux les plus élevés à la fin du troisième trimestre. (5) Il se peut donc que les études embryofœtales normalisées chez les PNH, qui reçoivent des doses du début de la grossesse jusqu'au 50^e jour de la gestation (JG), soient inutiles dans l'évaluation des effets embryofœtaux directs pendant la période d'organogenèse. Toutefois, on peut évaluer les effets sur le développement

embryofoetal résultant indirectement des effets maternels. De plus, les doses de la mère chez les PNH après l'accouchement ne sont généralement pas pertinentes puisque l'IgG n'est excrété que dans le lait (c.-à-d. le colostrum) qu'au début et non pendant les phases de lactation et de l'allaitement.

Les rongeurs diffèrent des PNH et des humains, puisque l'IgG traverse le sac vitellin chez les rongeurs à l'aide de mécanismes de transport FcRn et l'exposition peut se faire relativement tôt dans la gestation comparativement aux PNH et aux humains. De plus, l'accouchement des rongeurs se fait à une étape du développement à laquelle les nouveaux nés ne sont pas aussi matures que les nouveau-nés PNH et les nouveau-nés humains. Donc, les mères souris et rats devraient recevoir des doses pendant la lactation afin d'exposer les nouveau-nés par le lait jusqu'au 9^e jour de lactation au moins, lorsque les petits sont à une étape du développement équivalente aux nouveau-nés humains.

Note 4 La durée minimale du suivi postnatal devrait être d'un mois afin de couvrir les mises à l'essai de fonctionnement précoce (p. ex., croissance et comportement).

En règle générale, si les études de toxicologie ont fourni des preuves d'effets nocifs sur le système immunitaire (ou la fonction immunitaire), la mise à l'essai de la fonction immunitaire des nouveau-nés à la phase post-partum de l'étude du développement prénatal et postnatal amélioré est justifiée. On peut obtenir l'immunophénotypage dès le 28^e jour postnatal pour les cas appropriés. La durée du suivi postnatal pour l'évaluation de la fonction immunitaire peut être de trois à six mois, selon le critère fonctionnel utilisé.

L'évaluation du comportement neurologique peut être limitée aux observations cliniques du comportement. L'apprentissage technique nécessite une période de formation, ce qui résulterait d'une durée postnatale d'au moins neuf mois et n'est pas recommandée.

Note 5 Une discussion détaillée de l'approche utilisée pour déterminer la taille des groupes des études du développement prénatal et postnatal amélioré chez le macaque de Buffon se trouve dans Jarvis et coll., 2010 (6). La taille des groupes des études du développement prénatal et postnatal amélioré devrait engendrer un nombre suffisant de petits (de six à huit par groupe au jour postnatal 7) afin d'évaluer le développement postnatal et d'offrir la possibilité de faire des évaluations spécialisées au besoin (p. ex., système immunitaire).

Pour la plupart des études du développement postnatal et prénatal amélioré, on amasse des animaux en gestation pendant des semaines et des mois. Il faut prendre en

considération l'arrêt de l'amas d'animaux en gestation pour l'étude et penser à modifier le concept de l'étude (p. ex., par césarienne) lorsque les pertes prénatales d'un groupe d'un élément d'essai démontrent un effet lié au traitement.

Il est encouragé de réutiliser les femelles des groupes témoins ayant mis bas.

S'il existe des préoccupations selon lesquelles le mécanisme d'action pourrait mener à un effet sur le développement embryofœtal ou un arrêt de grossesse, des études peuvent être effectuées chez un nombre limité d'animaux pour confirmer le danger.

- Note 6* Les paramètres à inclure pour un rapport provisoire d'une étude du développement prénatal et postnatal amélioré] chez les PNH :
- Données sur les mères : survie, observations cliniques, poids corporel, données sur l'exposition gestationnelle (si elles sont disponibles), tout paramètre PD particulier.
 - Donnée sur la grossesse : nombre d'animaux en gestation au début de l'étude, statut de la grosse à la fin de l'organogenèse (50^e JG) et au 100^e JG, survenance d'avortements et choix du moment des avortements. Il est inutile de déterminer par échographie la taille du fœtus pour le rapport provisoire, ceci n'est pas considéré comme essentiel puisque le poids actuel à la naissance sera alors disponible.
 - Donnée de l'issue de la grossesse : nombre de naissances vivantes et de mortinaissance, poids à la naissance du nouveau-né, survie du nouveau-né et poids corporel au 7^e jour post-partum, évaluation qualitative de la morphologie externe (c.-à-d. confirmation que l'apparence est dans les limites normales), données de l'exposition du nouveau-né (si elles sont disponibles), tout paramètre PD particulier chez le nouveau-né, le cas échéant.

RÉFÉRENCES

1. ICH S5(R2) Guideline: Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products and Toxicity to Male Fertility; Juin 1993. (en anglais seulement)
2. Ligne directrice de l'ICH thème S1A : ligne directrice sur la nécessité des études sur la carcinogénicité des produits pharmaceutiques; novembre 1995.
3. ICH M3(R2) Guideline: Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorisation for Pharmaceuticals; juin 2009. (en anglais seulement)
4. ICH S9 Guideline: Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals; novembre 2008. (en anglais seulement)

5. Pentsuk, N., et J. W. Van der Laan. An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. Birth defects research (Part B). Vol. 86, 2009, p. 328-344.
6. Jarvis, P., S. Srivastav, E. Vogelwedde, J. Stewart, T. Mitchard et G. Weinbauer. The Cynomolgous Monkey as a model for Developmental Toxicity Studies: Variability of Pregnancy losses, Statistical power estimates, and Group Size considerations. Birth Defects Research (Part B). Vol. 89, 2010, p. 175-187.