



Avis

Notre référence : 15-114066-970

L'adoption pour l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (l'ICH) ligne directrice : S9 : Évaluation non clinique des produits pharmaceutiques anticancéreux

Santé Canada a le plaisir d'annoncer l'adoption de cette ligne directrice de l'ICH S9 : Évaluation non clinique des produits pharmaceutiques anticancéreux.

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 :

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 : 613-941-136



LIGNE DIRECTRICE

Évaluation non clinique des produits pharmaceutiques
anticancéreux
ICH thème S9

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: S9 : Nonclinical Evaluation for Anticancer 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
S9	Approbation par le comité directeur à l'étape 2 et publication aux fins de consultation publique.	13 novembre 2009

Version actuelle de l'étape 4

S9	Approbation par le comité directeur à l'étape 4 et recommandation d'adoption aux trois organismes de réglementation de l'ICH.	29 octobre 2009
----	---	-----------------

Table des matières

1. INTRODUCTION	1
1.1 Objectifs de la directive	1
1.2 Contexte	1
1.3 Portée.....	2
1.4 Principes généraux.....	2
2. ÉTUDES QUI APPUIENT L'ÉVALUATION NON CLINIQUE.....	3
2.1 Pharmacologie	3
2.2 Innocuité pharmacologique.....	3
2.3 Pharmacocinétique.....	4
2.4 Toxicologie générale	4
2.5 Toxicologie de la reproduction	5
2.6. Génotoxicité	5
2.7 Carcinogénicité.....	6
2.8 Immunotoxicité.....	6
2.9 Essais de phototoxicité	6
3. DONNÉES NON CLINIQUES À L'APPUI DE L'ÉLABORATION D'UN ESSAI CLINIQUE ET DE LA MISE EN MARCHÉ.....	6
3.1 Dose initiale pour la première administration chez l'humain.....	6
3.2 Augmentation de la dose et la dose la plus élevée dans un essai clinique	7
3.3 Durée et calendrier d'études de toxicologie appuyant les essais cliniques initiaux	7
3.4 Durée d'études toxicologiques qui appuient le développement clinique continu et la mise en marché.....	8
3.5 Combinaison de produits pharmaceutiques.....	8
3.6 Études non cliniques appuyant les essais chez les populations pédiatriques	8
4. AUTRES CONSIDÉRATIONS.....	9
4.1 Produits conjugués.....	9
4.2 Produits liposomaux	9
4.3 Évaluation des métabolites du médicament	9
4.4 Évaluation des impuretés	9
5. NOTES	11

1. INTRODUCTION

1.1 Objectifs de la directive

La présente directive a pour objet de fournir des renseignements pour faciliter l'élaboration d'un programme approprié d'études non cliniques pour le développement de produits pharmaceutiques anticancéreux. La directive fournit des recommandations visant les évaluations non cliniques afin d'appuyer le développement de produits pharmaceutiques anticancéreux dans les essais cliniques pour le traitement de patients atteints de maladies avancées et pour lesquels les options thérapeutiques sont limitées.

La directive cherche à faciliter et à accélérer le développement de produits pharmaceutiques anticancéreux et à protéger les patients des effets nocifs évitables, tout en évitant l'utilisation non exigée d'animaux, conformément aux principes des 3 R (raffiner, réduire et remplacer) et les autres ressources.

Il faut tenir compte, le cas échéant, des principes énoncés dans d'autres directives ICH au moment de développer des produits pharmaceutiques anticancéreux. Ce document décrit des situations précises où les recommandations pour les mises à l'essai non clinique diffèrent des autres lignes directrices.

1.2 Contexte

Étant donné que les tumeurs malignes menacent la vie, le taux de décès de ces maladies est élevé et les thérapies existantes ont une efficacité limitée. Il est donc souhaitable de fournir le plus vite possible de nouveaux médicaments anticancéreux efficaces aux patients.

Il n'existe aucun objectif ou recommandation reconnu à l'échelle internationale sur la conception et la conduite d'études non cliniques appuyant le développement de produits pharmaceutiques anticancéreux dans les essais cliniques pour le traitement de patients atteints de maladies avancées et pour lesquels les options thérapeutiques sont limitées. Les évaluations non cliniques sont menées dans les buts suivants :

- 1) identifier les propriétés pharmacologiques d'un produit pharmaceutique;
- 2) établir une dose initiale sécuritaire pour la première exposition humaine;
- 3) comprendre le profil toxicologique d'un produit pharmaceutique [par exemple (p. ex.) l'identification des organes cibles, la relation exposition-réponse et la réversibilité].

Pour le développement de médicaments anticancéreux, les études cliniques utilisent souvent les patients atteints d'un cancer évolutif et fatal. De plus, les doses cliniques s'approchent souvent du niveau de la dose qui engendre des effets indésirables, ou se trouvent à ces niveaux. Pour ces raisons, le type, le choix du moment et la souplesse exigés pour la conception des études non

cliniques de produits pharmaceutiques peuvent différer des éléments dans les études non cliniques pour d'autres produits pharmaceutiques.

1.3 Portée

La présente directive fournit des renseignements sur les produits pharmaceutiques visant à traiter le cancer chez les patients avec des malignités sérieuses ou qui présentent un danger de mort. Aux fins de la présente directive, cette population de patient sera désignée comme les patients atteints d'un cancer avancé.

La directive s'applique aux produits pharmaceutiques (produits biopharmaceutiques) à petites molécules et ceux issus de la biotechnologie, peu importe la voie d'administration. La ligne directrice décrit le type et le choix du moment des études non cliniques relativement au développement de produits pharmaceutiques anticancéreux chez les patients atteints d'un cancer avancé et elle cite d'autres lignes directrices au besoin. La ligne directrice décrit les exigences minimales pour les essais cliniques initiaux chez les patients atteints d'un cancer avancé qui est réfractaire ou résistant aux thérapies disponibles, ou pour lesquels la thérapie actuelle ne semble pas fonctionner. Les données non cliniques qui appuient la phase I et les données de la phase I clinique suffiraient normalement pour que les patients atteints d'un cancer avancé puissent passer à la phase II et à une thérapie de deuxième ou de première ligne. La ligne directrice indique aussi d'autres données non cliniques à recueillir pendant le développement clinique continu chez les patients atteints d'un cancer avancé. Lorsqu'un produit pharmaceutique anticancéreux est étudié en plus grande profondeur chez les populations de patients atteints de cancer ayant une longue survie prévue (p. ex. ceux qui prennent des produits pharmaceutiques de façon chronique afin d'atténuer le risque de récurrence du cancer), les recommandations pour les études non cliniques supplémentaires et le choix du moment de ces dernières relèvent des données cliniques et non cliniques disponibles et de la nature des toxicités observées.

La présente directive ne s'applique pas aux produits pharmaceutiques visant la prévention du cancer, le traitement des symptômes ou des effets secondaires des chimiothérapies, les études chez les volontaires en santé, les vaccins ou encore la thérapie cellulaire ou la thérapie génique. Si des volontaires en santé sont compris dans les essais cliniques, il faut respecter la directive ICH M3. Les produits radiopharmaceutiques ne sont pas visés par la présente directive, mais certains principes pourraient être adaptés pour ces derniers.

1.4 Principes généraux

Le développement de chaque nouveau produit pharmaceutique exige des études conçues pour caractériser ses propriétés pharmacologiques et toxicologiques selon son utilisation prévue chez les humains. De façon générale, la modification des protocoles « normalisés » pour les mises à l'essai non clinique est justifiée pour aborder les caractéristiques nouvelles reliées au produit pharmaceutique ou à la manière dont il sera utilisé chez les humains.

Le procédé de fabrication peut être modifié au cours du développement. Toutefois, la substance active pharmaceutique utilisée dans les études non cliniques devrait être bien caractérisée et devrait bien représenter la substance active qui sera utilisée dans les essais cliniques.

En général, les études non cliniques sur l'innocuité qui sont utilisées pour appuyer le développement d'un produit pharmaceutique devraient être menées conformément aux bonnes pratiques de laboratoire.

2. ÉTUDES QUI APPUIENT L'ÉVALUATION NON CLINIQUE

2.1 Pharmacologie

Avant les études de la phase I, il faut faire une caractérisation préliminaire du ou des mécanismes d'actions, des particularités de son administration et posologie ainsi que de toute activité antitumorale du produit pharmaceutique. Il faut choisir des modèles appropriés en se basant sur la cible et le mécanisme d'action; toutefois, il n'est pas nécessaire d'étudier le produit pharmaceutique à l'aide des mêmes types de tumeurs prévues pour l'évaluation clinique.

Ces études peuvent faire ceci :

- fournir une validation du principe non clinique'
- orienter les posologies et les mécanismes d'augmentation de dose;
- fournir des renseignements sur le choix des espèces pour les essais;
- aider à choisir la dose initiale et à choisir les biomarqueurs expérimentaux, le cas échéant
- justifier les combinaisons des produits pharmaceutiques, le cas échéant.

La compréhension des propriétés pharmacodynamiques secondaires d'un produit pharmaceutique pourrait contribuer à l'évaluation de l'innocuité pour les humains, et ces propriétés pourraient être examinées, le cas échéant.

2.2 Innocuité pharmacologique

Une évaluation de l'effet du produit pharmaceutique sur les fonctions des organes vitaux (y compris le système cardio-vasculaire, le système respiratoire et le système nerveux central) doit être disponible avant le lancement d'études cliniques; de tels paramètres pourraient être compris dans des études de toxicologie générales. Des observations cliniques détaillées après la posologie et des mesures électrocardiographiques appropriées chez les espèces n'appartenant pas aux rongeurs sont généralement considérées comme suffisantes. Il n'est pas nécessaire de mener des études pharmacologiques sur l'innocuité additionnelles pour appuyer les études chez les patients atteints d'un cancer avancé. Dans les cas où l'on a identifié des préoccupations particulières qui pourraient exposer des patients à des risques supplémentaires considérables pendant des essais cliniques, il faut tenir compte des études pharmacologiques sur l'innocuité

appropriées décrites dans l'ICH S7A et/ou S7B. Si aucun risque particulier n'est précisé, ces études ne seront pas exigées pour appuyer les essais cliniques ou la mise en marché.

2.3 Pharmacocinétique

L'évaluation de paramètres pharmacocinétiques limités (p. ex. concentrations plasmatiques maximales ou taux sérique maximal, surface sous la courbe (SSC) et demi-vie) chez les espèces animales utilisées dans les études non cliniques peut faciliter le choix de la dose, le programme et l'augmentation de la dose pendant les études de la phase I. D'autres renseignements sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion du produit pharmaceutique chez les animaux doivent normalement être obtenus en parallèle avec le développement clinique.

2.4 Toxicologie générale

L'objectif principal des essais cliniques de la phase I chez les patients atteints d'un cancer avancé est d'évaluer l'innocuité du produit pharmaceutique. Les évaluations de la phase I peuvent comprendre la dose maximale tolérée (DMT) et la toxicité limitant la dose. Les études de toxicologie visant à déterminer la dose sans effet nocif observé (DSENO) ou la dose sans effet observé (DSEO) ne sont pas considérées essentielles pour appuyer l'utilisation clinique d'un produit pharmaceutique anticancéreux. Étant donné que la toxicité du produit pharmaceutique peut être grandement influencée par la fréquence d'administration de ce dernier, il faut donc évaluer une approximation de la fréquence d'administration clinique dans les études de toxicologie. Ce point est discuté plus en profondeur dans les sections 3.3 et 3.4.

Il faut fournir l'évaluation de la possibilité de rétablissement de la toxicité pour savoir si les effets indésirables sérieux sont réversibles ou irréversibles. Une étude qui comprend une période sans dose terminale est nécessaire s'il y a une toxicité grave à l'exposition clinique estimée et que l'on ne peut pas prévoir un rétablissement suite à une évaluation scientifique. Cette évaluation scientifique peut comprendre l'étendue et la gravité de la lésion pathologique et la capacité de régénération du système d'organe qui présente l'effet. S'il est nécessaire d'effectuer une étude du rétablissement, elle devra être disponible pour appuyer le développement clinique. Il n'est pas considéré essentiel de démontrer un rétablissement complet.

Pour les produits pharmaceutiques à petites molécules, les essais de la toxicologie générale comprennent normalement des espèces de rongeurs et des espèces n'appartenant pas aux rongeurs. Dans certaines circonstances, déterminées au cas par cas, d'autres approches peuvent être appropriées (p. ex. pour les médicaments génotoxiques qui ciblent les cellules à division rapide, une étude de la toxicité à doses multiples chez une espèce de rongeur pourrait suffire, à condition que le rongeur soit une espèce pertinente). Pour les produits biopharmaceutiques, consultez l'ICH S6 pour le nombre d'espèces à être étudiées.

Une évaluation toxicocinétique devra être effectuée, le cas échéant.

2.5 Toxicologie de la reproduction

Une évaluation de la toxicologie embryofœtale est effectuée pour communiquer les renseignements sur le risque éventuel à l'embryon ou au fœtus en développement pour les patientes qui sont enceintes ou qui pourraient le devenir. Les études de toxicité embryofœtale de produits pharmaceutiques anticancéreux doivent être disponibles lorsque la demande de mise en marché est présentée, mais ces études ne sont pas considérées essentielles pour appuyer les essais cliniques qui ciblent le traitement de patients atteints d'un cancer avancé. Ces études ne sont pas non plus considérées essentielles dans le cas de demandes de mise en marché pour les produits pharmaceutiques qui sont génotoxiques et qui ciblent les cellules à division rapide (p. ex. les cellules des cryptes, la moelle osseuse) dans les études de toxicologie générale ou qui appartiennent à une catégorie bien caractérisée qui cause la toxicité au niveau du développement.

Pour les produits pharmaceutiques à petites molécules, les études de la toxicologie embryofœtale sont normalement effectuées chez deux espèces, tel qu'il est indiqué dans l'ICH S5 (R2). Dans les cas où une étude de toxicité du développement embryofœtale démontre une létalité embryofœtale ou une tératogénicité, une étude de confirmation chez une deuxième espèce n'est normalement pas justifiée.

En règle générale, une évaluation à l'aide d'une espèce qui est pharmacologiquement pertinente pour les produits biopharmaceutiques est suffisante. Cette évaluation peut être effectuée en évaluant la toxicité pendant la période d'organogenèse ou les concepts de l'étude tel qu'il est indiqué dans l'ICH S6. On pourrait tenir compte d'autres approches si elles sont justifiées scientifiquement. Les autres approches pourraient comprendre une évaluation de la littérature, une évaluation du passage transplacentaire, les effets directs ou indirects sur le produit biopharmaceutique, ou d'autres facteurs.

Une étude de la fertilité et du développement embryonnaire précoce n'est pas justifiée pour appuyer les essais cliniques ou pour la mise en marché de produits pharmaceutiques destinés au traitement des patients atteints d'un cancer avancé. Les renseignements disponibles provenant d'études de toxicologie générale sur l'effet du produit pharmaceutique sur les organes reproducteurs doivent être utilisés comme fondement de l'évaluation de l'atteinte de la fertilité.

Une étude toxicologique prénatale et postnatale n'est généralement pas justifiée pour appuyer les essais cliniques ou la mise en marché de produits pharmaceutiques destinés au traitement des patients atteints d'un cancer avancé.

2.6 Génotoxicité

Les études de génotoxicité ne sont pas considérées essentielles à l'appui des essais cliniques pour les produits thérapeutiques destinés au traitement des patients atteints d'un cancer avancé. Les

études de génotoxicité doivent être effectuées pour appuyer la mise en marché (voir l'ICH S2). Les principes énoncés dans l'ICH S6 doivent être respectés pour les produits biopharmaceutiques. Si les épreuves *in vitro* sont positives, une épreuve *in vivo* n'est pourrait ne pas être justifié.

2.7 Carcinogénicité

La pertinence d'une évaluation de la carcinogénicité pour les produits pharmaceutiques anticancéreux est décrite dans l'ICH S1A. Il n'est pas nécessaire de réaliser des études de cancérogénicité à l'appui de la mise en marché de produits thérapeutiques destinés au traitement des patients atteints d'un cancer avancé.

2.8 Immunotoxicité

Pour la plupart des produits pharmaceutiques anticancéreux, on considère que les éléments de conception des études de toxicologie générale suffisent pour évaluer le potentiel immunotoxique et pour appuyer la mise en marché. Pour les produits pharmaceutiques immunomodulateurs, des paramètres supplémentaires (tels que l'immunophénotypage par la cytométrie de flux) pourraient être compris dans la conception de l'étude.

2.9 Essais de phototoxicité

Une première évaluation du potentiel phototoxique doit être effectuée avant la phase I, en se basant sur les propriétés photochimiques du médicament et les renseignements sur les autres membres dans la même catégorie. Si l'évaluation de ces données démontre un risque éventuel, des mesures de protection appropriées devront être prises pendant les essais chez les patients ambulatoires. Si le risque de la phototoxicité ne peut pas être évalué de façon adéquate en se basant sur les données non cliniques ou sur l'expérience clinique, une évaluation de la phototoxicité conforme aux principes énoncés dans l'ICH M3 devra être fournie avant la mise en marché.

3. DONNÉES NON CLINIQUES À L'APPUI DE L'ÉLABORATION D'UN ESSAI CLINIQUE ET DE LA MISE EN MARCHÉ

3.1 Dose initiale pour la première administration chez l'humain

La sélection de la dose initiale a pour objectif de déterminer une dose qui devrait avoir des effets pharmacologiques tout en assurant une utilisation raisonnablement sécuritaire. La dose initiale devrait être justifiée d'un point de vue scientifique en ayant recours à toutes les données non cliniques disponibles (p. ex., la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, la toxicité), et sa sélection devrait être déterminée à l'aide de différentes approches (voir la note 2). Pour la plupart des petites molécules administrées par voie générale, l'extrapolation interspécifique des

doses administrées chez l'animal à une dose équivalente administrée chez l'homme se fonde généralement sur la normalisation par rapport à la surface corporelle. Pour les petites molécules comme pour les produits biopharmaceutiques, l'extrapolation interspécifique déterminée en fonction du poids corporel, de la surface sous la courbe ou de tout autre paramètre d'exposition peut être appropriée.

Pour les produits pharmaceutiques ayant des propriétés immunitaires agonistiques, la sélection de la dose initiale dont le niveau anticipé conduit à un effet biologique minimal (MABEL : Minimal Anticipated Biologic Effect Level) devrait être envisagée.

3.2 Augmentation de la dose et la dose la plus élevée dans un essai clinique

En général, la dose ou l'exposition la plus élevée mise à l'essai au cours d'études non cliniques ne limite pas l'augmentation de la dose ou l'administration de la dose la plus élevée étudiée lors d'un essai clinique chez les patients atteints d'un cancer. Lorsqu'une courbe dose/exposition-réponse à pente accentuée est observée en matière de toxicité sévère au cours d'études toxicologiques non cliniques, ou qu'aucun marqueur précédent de toxicité sévère n'est disponible, des augmentations de la dose plus réduites qu'en temps normal (des paliers fractionnés plutôt qu'un doublement de la dose) devraient être envisagées.

3.3 Durée et calendrier d'études de toxicologie appuyant les essais cliniques initiaux

Au cours des essais cliniques de la phase I, le traitement peut se poursuivre selon la réponse du patient, et dans ce cas, une nouvelle étude de toxicologie n'est pas exigée pour soutenir le traitement continu au-delà de la durée des études de toxicologie réalisées.

L'élaboration des études non cliniques devrait être choisie de manière appropriée afin de tenir compte des posologies pouvant être appliquées dans les essais cliniques initiaux. On ne s'attend pas à ce que le déroulement des essais cliniques soit suivi de manière précise lors de l'étude de toxicologie; toutefois, l'information découlant des études de toxicologie devrait être suffisante pour soutenir la dose clinique et la posologie et pour déterminer toute toxicité potentielle. Par exemple, l'un des facteurs pouvant être pris en compte est la demi-vie biologique des espèces testées et la demi-vie biologique anticipée (ou connue) des humains. D'autres facteurs pourraient inclure l'évaluation de l'exposition, le profil de toxicité, la saturation des récepteurs, etc. Le tableau 1 offre des exemples de fréquences de traitement non clinique couramment utilisés pour le développement de produits pharmaceutiques anticancéreux et ils peuvent être appliqués pour les petites molécules ou les produits biopharmaceutiques. Lorsque l'information de toxicologie disponible ne justifie pas un changement des posologies cliniques, une étude de toxicologie supplémentaire menée chez une seule espèce est généralement suffisante.

3.4 Durée d'études toxicologiques qui appuient le développement clinique continu et la mise en marché

Les données non cliniques qui étayent la phase I et les données de la phase I clinique suffiraient normalement pour que les patients atteints d'un cancer avancé puissent passer à la phase II et à une thérapie de première ou de deuxième ligne. À l'appui du développement continu de produits pharmaceutiques anticancéreux pour les patients atteints d'un cancer avancé, les résultats des études par administration répétée d'une durée de 3 mois suivant les fréquences et dosages cliniques prévus devraient être fournis avant d'entreprendre les études de la phase III. Pour la plupart des produits pharmaceutiques destinés au traitement des patients atteints d'un cancer avancé, des études non cliniques d'une durée de 3 mois sont considérées suffisantes pour soutenir leur commercialisation.

Lorsque l'on envisage de changer une posologie clinique, une évaluation des données cliniques existantes devrait être réalisée pour justifier ce changement. Si les données cliniques ne peuvent à elles seules justifier le changement d'horaire, les facteurs mentionnés à la section 3.3 ci-dessus devraient être pris en compte.

3.5 Combinaison de produits pharmaceutiques

Les produits pharmaceutiques prévus pour une administration en association devraient être bien étudiés de manière individuelle lors des évaluations de toxicologie. Les données fournissant une justification de l'administration combinée devraient être données avant d'entreprendre l'étude clinique. En général, les études de toxicologie examinant l'innocuité des associations de produits pharmaceutiques prévues pour traiter les patients atteints d'un cancer avancé ne sont pas cautionnées. Si le profil de toxicité des produits pharmaceutiques administrés chez les humains a été caractérisé, une étude non clinique évaluant la combinaison n'est généralement pas justifiée. Pour les études dans lesquelles au moins l'un des composés est à un stade de développement précoce [c'est-à-dire (c.-à-d.) le profil de toxicité chez l'être humain n'a pas été caractérisé], une étude de pharmacologie visant à soutenir la justification d'une administration combinée devrait être réalisée. Cette étude devrait fournir des preuves d'activité accrue en l'absence d'une augmentation substantielle de la toxicité fondées sur des critères d'innocuité définis, tels que la mortalité, les signes cliniques et le poids corporel. En se fondant sur l'information disponible, il faudra déterminer si une étude de toxicologie spécifique sur la combinaison est justifiée.

3.6 Études non cliniques appuyant les essais chez les populations pédiatriques

Le paradigme général pour examiner la plupart des produits pharmaceutiques anticancéreux administrés chez les patients en pédiatrie consiste d'abord à déterminer une dose relativement sécuritaire chez les populations adultes pour ensuite évaluer une fraction de cette dose à administrer lors des études cliniques pédiatriques initiales. Les recommandations d'essai non

clinique formulées dans l'ensemble du présent document s'appliquent également pour cette population. Les études sur de jeunes animaux ne sont généralement pas réalisées pour soutenir l'inclusion des populations pédiatriques au traitement du cancer. La réalisation d'études sur de jeunes animaux ne devrait être envisagée que si les données sur l'innocuité chez les humains et les précédentes études sur des animaux sont considérées comme insuffisantes pour réaliser une évaluation de l'innocuité chez les patients pédiatriques du groupe d'âge visé.

4. AUTRES CONSIDÉRATIONS

4.1 Produits conjugués

Les produits conjugués sont des produits pharmaceutiques liés par covalence à des molécules porteuses, telles que les protéines, les lipides ou les glucides. L'innocuité des produits conjugués est la principale préoccupation. L'innocuité des produits non conjugués, y compris le coupleur utilisé, peut faire l'objet d'une évaluation plus limitée. La stabilité du conjugué chez les espèces testées et dans le plasma humain doit être évaluée. Une évaluation toxicocinétique devrait permettre d'évaluer les composés conjugués et les composés non conjugués après l'administration des produits conjugués.

4.2 Produits liposomaux

Une évaluation complète d'un produit liposomal n'est pas justifiée si la matière non encapsulée a bien été caractérisée. Au besoin, l'évaluation de l'innocuité devrait inclure une évaluation toxicologique du produit liposomal et une évaluation limitée du médicament et de la molécule porteuse non encapsulée (p. ex., un seul bras dans une étude de toxicologie). Le principe décrit ici peut également s'appliquer à d'autres molécules porteuses similaires. Une évaluation toxicocinétique devra être effectuée, le cas échéant. Dans la mesure du possible, une évaluation de ce type devrait permettre d'évaluer à la fois le produit liposomal et le composé libre après l'administration du produit liposomal.

4.3 Évaluation des métabolites du médicament

Dans certains cas, les métabolites qui ont été décelés chez les humains n'ont pas été qualifiés dans des études non cliniques. Pour ces métabolites, une évaluation séparée n'est généralement pas justifiée pour les patients atteints d'un cancer avancé.

4.4 Évaluation des impuretés

On reconnaît que les normes en matière d'impuretés ont été déterminées en fonction du risque négligeable, comme cela est précisé dans les lignes directrices Q3A et Q3B de l'ICH. Dépasser les limites établies en matière d'impuretés par ces lignes directrices de l'ICH pourrait être approprié pour les produits pharmaceutiques anticancéreux, et une justification devrait être

donnée dans la demande de mise en marché. La justification pourrait comprendre la maladie traitée et la population de patients, la nature du produit pharmaceutique parent (propriétés pharmacologiques, génotoxicité et potentiel cancérigène, etc.), la durée du traitement et l'impact de la réduction des impuretés sur la fabrication. De plus, l'évaluation de la qualification pourrait comprendre un examen de la dose ou de la concentration testée lors d'études non cliniques par rapport aux niveaux cliniques. Pour les impuretés génotoxiques, plusieurs approches ont été utilisées pour définir les limites en se fondant sur l'augmentation du risque à vie de développer un cancer. De telles limites ne sont pas appropriées pour les produits pharmaceutiques destinés à traiter des patients atteints d'un cancer avancé, et les justifications décrites ci-dessus devraient être prises en compte afin d'établir des limites plus élevées. Les impuretés qui sont également des métabolites présents dans les études sur les animaux et/ou les humains se qualifient généralement.

Tableau 1 : exemples de fréquences de traitement pour les produits pharmaceutiques anticancéreux appuyant les essais cliniques initiaux

Fréquence clinique	Exemples de fréquence de traitement non clinique ^{1,2,3,4}
Une fois toutes les 3 ou 4 semaines	Dose unique
Quotidiennement pendant 5 jours toutes les 3 semaines	Quotidiennement pendant 5 jours
Quotidiennement pendant de 5 à 7 jours, une semaine sur deux	Quotidiennement pendant de 5 à 7 jours, une semaine sur deux (cycles de 2 doses)
Une fois par semaine pendant 3 semaines, puis 1 semaine sans traitement	Une fois par semaine pendant 3 semaines
Deux ou trois fois par semaine	Deux ou trois fois par semaine pendant 4 semaines
Quotidiennement	Quotidiennement pendant 4 semaines
Traitement hebdomadaire	Une fois par semaine pour 4 ou 5 doses

- 1 Le tableau 1 décrit la phase de la posologie. Le moment où les évaluations de la toxicité sont effectuées dans le cadre des études non cliniques doit être justifié d'un point de vue scientifique en se fondant sur le profil de toxicité anticipé et sur l'horaire clinique. Par exemple, un sacrifice peu après la phase de la posologie en vue d'examiner la toxicité précoce et un sacrifice plus tardif en vue d'examiner l'apparition tardive de la toxicité devraient être envisagés.
- 2 Pour examiner davantage la flexibilité de la relation entre la fréquence clinique et les études de toxicité non cliniques, consultez la section 3.3.
- 3 La fréquence de traitement décrit dans le tableau ne précise pas les périodes de rétablissement (voir la section 2.4 et la première remarque concernant le rétablissement).
- 4 Les fréquences de traitement décrits dans ce tableau devraient être modifiés au besoin pour les molécules ayant des effets pharmacodynamiques prolongés, de longues demi-vies ou pouvant provoquer des réactions

anaphylactiques. De plus, les effets éventuels de l'immunogénicité devraient être pris en compte (voir la ligne directrice S6 de l'ICH).

5. NOTES

- 1) Pour les études effectuées sur des non-rongeurs, les groupes posologiques consistent généralement en au moins 3 animaux/sexe/groupe, avec 2 animaux supplémentaires/sexe/groupe pour le rétablissement, au besoin (voir la section 2.4). Il faut généralement utiliser des animaux des deux sexes, à moins que l'étude sur un seul sexe puisse être justifiée.
- 2) Une approche courante pour de nombreuses petites molécules consiste à déterminer une dose initiale à 1/10 de la dose fortement toxique à administrer à 10 % des animaux (dose fortement toxique 10) chez les rongeurs. Si des non-rongeurs sont des espèces plus appropriées, alors 1/6 de la dose non fortement toxique la plus élevée est considéré approprié comme dose initiale. La dose non fortement toxique la plus élevée est définie comme la plus forte dose ne donnant aucune preuve de létalité, de toxicité constituant un danger de mort ou de conséquences irréversibles.