

Exigences non cliniques avant la première étude chez les humains

Introduction

Avant qu'un composé candidat puisse être administré à des êtres humains dans le cadre d'essais cliniques de Phase I (première fois chez les humains), il doit subir des tests rigoureux d'efficacité et d'innocuité dans des études non cliniques.

La Conférence Internationale sur l'Harmonisation (ICH) a énoncé les exigences qui doivent être satisfaites par le programme non clinique avant qu'un composé candidat puisse être administré à des êtres humains.¹ Le module 3 ICH (essais non cliniques) nécessite que les études suivantes soient menées :

- études pharmacologiques,
- études sur la toxicité générale,
- toxico-cinétique et études pharmaco-cinétiques non cliniques, **et**
- études de toxicité à dose répétée.

Certaines autres études non cliniques sont réalisées au cas par cas, selon des conditions précises, y compris par exemple :

- évaluations de potentiel cancérigène
- photo-toxicité, immuno-toxicité, toxicité animale juvénile, etc.
- Les produits issus de la biotechnologie (ligne directrice émise en vertu du thème S6² de l'ICH)

- Les maladies graves ou mortelles – telles que l’infection au VIH résistant ou les maladies congénitales de déficit enzymatique qui n’ont pas de traitement efficace actuellement
- Les médicaments utilisant des modalités thérapeutiques innovantes (par exemple, le siRNA ou les adjuvants vaccinaux) où des études non cliniques peuvent être écourtées, reportées, laissées de côté ou ajoutées dans le cadre du programme non clinique.

Les objectifs du programme d’évaluation de l’innocuité non clinique comprennent, plus précisément la caractérisation des effets toxiques, l’identification des organes cibles, la clarification de la dépendance à la dose, la relation de la toxicité à l’exposition et la réversibilité potentielle.

Le tableau ci-dessous montre le programme non clinique standard qui doit être rempli avant que le programme clinique puisse commencer.

Le programme standard d’étude non clinique avant les premiers essais cliniques sur l’homme. Dans cette phase, une dose unique, des données sur la létalité et des études sur la reproduction ne sont généralement pas nécessaires. Tableau adapté de l’ICH (2009) M3(R2).

Type d’étude	Objectif de l’étude
Études principales d’innocuité de pharmacologie	Évaluation des effets sur le système cardiovasculaire, l’appareil respiratoire ou les systèmes nerveux centraux (SNC).
Études de pharmacodynamique primaires	Études <i>in vivo</i> et/ou <i>in vitro</i> qui évaluent le mode d’action/les effets du composé candidat sur la cible.

Type d'étude	Objectif de l'étude
<p style="text-align: center;">Études pharmaco- cinétiques et toxico- cinétiques</p>	<p>Les données recueillies au cours <i>des études</i> in vitro sur le métabolisme et les données de liaison des protéines du sang pour les animaux et les humains. Données d'exposition systémique provenant d'études toxicologiques.</p>
<p style="text-align: center;">Études de toxicité aiguë</p>	<p>Les études de toxicité à dose unique chez deux espèces de mammifères – mais qui peuvent être complétées en cours d'études et qui définissent une dose maximale tolérée dans les espèces utilisées pour les essais de toxicité.</p>
<p style="text-align: center;">Études de toxicité à doses répétées</p>	<p>Variet en longueur, en fonction de la durée, de l'indication thérapeutique et du champ d'application du programme clinique proposé. Durée minimale de deux semaines chez deux espèces (dont l'une n'est pas un rongeur).</p>
<p style="text-align: center;">D'autres études de préoccupation</p>	<p>Par exemple, une enquête sur la photo-toxicité (provoquant une réaction de la peau lorsque celle-ci est exposée à la lumière)</p>

Les études de toxicité à doses répétées chez les animaux sont conçues de manière à inclure un temps d'exposition semblable ou plus long que la durée d'essai clinique prévue chez l'humain (voir tableau ci-dessous). Comme indiqué, des études de toxicité à doses répétées chez deux espèces (dont l'une non-rongeur) pour une durée minimale de deux semaines soutiendraient généralement tout essai clinique d'une durée jusqu'à deux semaines. Les essais cliniques d'une durée plus longue devraient être appuyés par des études de toxicité à

doses répétées d'une durée au moins équivalente. Des études de six mois sur des rongeurs et de neuf mois chez des non-rongeurs supportent généralement un traitement pendant plus de six mois dans le cadre d'essais cliniques.

Durée recommandée des études de toxicité à doses répétées à l'appui de la conduite des essais cliniques. Tableau adapté de l'ICH (2009) M3(R2).

Durée maximale de l'essai clinique	Durée minimale recommandée des études de toxicité à doses répétées afin de soutenir les essais cliniques	
	Rongeurs	Non-rongeurs
Jusqu'à 2 semaines	2 semaines ^a	2 semaines ^a
Entre 2 semaines et 6 mois	Même que l'essai clinique ^b	Même que l'essai clinique ^b
Plus de 6 mois	6 mois ^{b,c}	9 mois ^{b,c,d}

^a Aux États-Unis, comme alternative aux études de deux semaines, les études étendues de toxicité à dose unique peuvent prendre en charge des essais humains en dose unique.^b Dans certaines circonstances, des essais cliniques d'une durée de trois mois peuvent être initiés, à condition que les données soient disponibles à partir d'études de 3 mois chez des rongeurs et de 3 mois chez des non-rongeurs. Au cas par cas, cette extension peut être soutenue par des données chroniques, fixes et de nécropsie^c Il peut y avoir des cas où une population pédiatrique est la population principale et les études animales existantes ont identifié les préoccupations liées au développement. Dans ces cas, les essais de toxicité à long terme chez de jeunes animaux peuvent être appropriés.^d Dans l'UE, les études de six mois chez des non-rongeurs sont jugées acceptables. Toutefois, lorsque des études de plus longue durée ont été effectuées, il n'est pas approprié d'effectuer une étude supplémentaire de six mois.

Les recommandations pour la durée des études de toxicité à dose répétée nécessaires pour appuyer une demande d'autorisation de commercialisation (AMM) sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

Durée recommandée des études de toxicité à doses répétées pour soutenir la commercialisation. Tableau adapté de l'ICH (2009) M3(R2).

Durée du traitement indiqué	Rongeur	Non-rongeur
Jusqu'à 2 semaines	1 mois	1 mois
Plus de 2 semaines à 1 mois	3 mois	3 mois
Plus d'un 1 mois à 3 mois	6 mois	6 mois
Plus de 3 mois	6 mois ^a	9 mois ^{a,b}

^a Il peut y avoir des cas où une population pédiatrique est la principale population et les études animales existantes ont identifié les préoccupations liées au développement. Dans ces cas, les essais de toxicité à long terme chez de jeunes animaux peuvent être appropriés.^b Dans l'UE, les études de six mois chez des non-rongeurs sont jugées acceptables. Toutefois, lorsque des études de plus longue durée ont été effectuées, il n'est pas approprié d'effectuer une étude supplémentaire de six mois.

Références

1. International Conference on Harmonisation (2009). *Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals M3(R2). Step 5* Geneva: ICH. Retrieved 11 July, 2021, from <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-m3r2-non-clinical-safety-studies->

conduct-human-clinical-trials-marketing-
authorisation_en.pdf

2. International Conference on Harmonisation (2011). *Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals S6(R1). Step 4* version. Geneva: ICH. Retrieved 27.7.2015, from:https://database.ich.org/sites/default/files/S6_R1_Guideline_0.pdf

Pièces jointes

- **Présentation : développement non clinique**

Size: 621,510 bytes, Format: .pptx

Présentation d'aspects du développement non-clinique, dont ses objectifs, ses activités d'arrière-plan et les différents types d'études non cliniques.