

# **Evolution des lignes directrices et recommandations dans le cadre de l'évaluation non clinique des médicaments à usage humain**

*Académie Nationale de Pharmacie, Paris, 1<sup>er</sup> février 2017*

**Christian BLOT, Expert réglementaire non clinique, Sanofi**

## Avertissement

Cette présentation représente les vues personnelles de l'auteur et ne représentent pas obligatoirement les vues de Sanofi. L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cette présentation.

# Lignes directrices et recommandations non cliniques

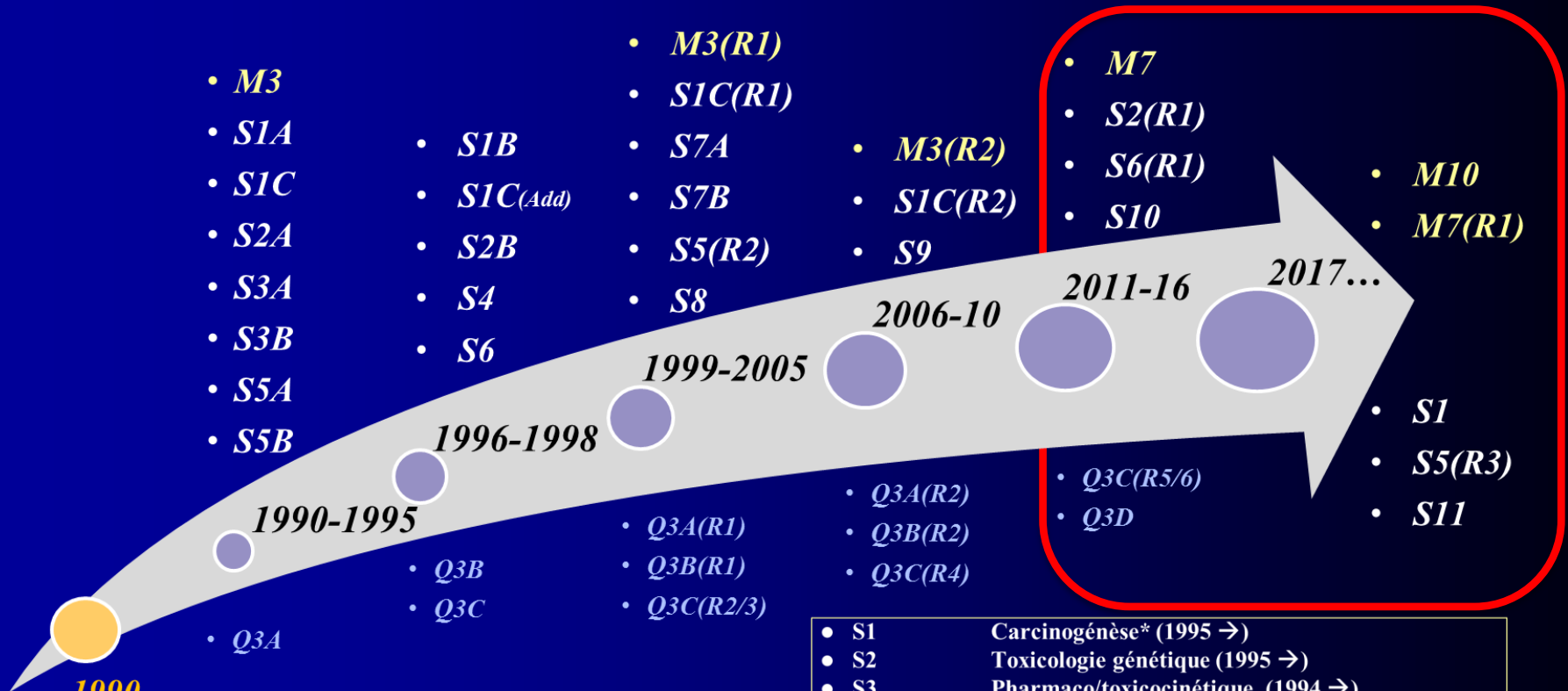
- **Guider la mise en œuvre** des études non cliniques (principalement de sécurité) avec prise en compte de la qualité pharmaceutique au cours des essais cliniques
- **Servir de référentiels** pour la constitution d'un dossier descriptif des caractéristiques non cliniques soumis à évaluation et encadrement par les autorités de santé
- **Rendre plus efficace** le processus de développement international des nouveaux médicaments par une harmonisation des approches technico-réglementaires
  - Conférence Internationale sur l'Harmonisation (ICH) et prérequis réglementaires en terme de Sécurité (**S**), de Qualité (**Q**) et d'Efficacité (**E**)
  - « Guidelines » continentaux et nationaux

# Directives ICH

- Lignes directrices ICH = 4 catégories

Catégorie		Directive	Evaluation non clinique	
Efficacité clinique et pharmacovigilance	E	E1 → E18	0	-
Sécurité non clinique	S	S1 → S10	10/10	S1 → S10
Qualité	Q	Q1 → Q12	1/12	Q3 (A à D)
Multidisciplinaire	M	M1 → M10	2/10	M3, M7

# Récapitulatif des directives ICH « non cliniques »



1990

Création  
d'ICH

- *M3*
- *S1A*
- *S1C*
- *S2A*
- *S3A*
- *S3B*
- *S5A*
- *S5B*
- *Q3A*
- *Q3B*
- *Q3C*
- *S1B*
- *S1C(Add)*
- *S2B*
- *S4*
- *S6*
- *Q3A(R1)*
- *Q3B(R1)*
- *Q3C(R2/3)*
- *M3(R1)*
- *S1C(R1)*
- *S7A*
- *S7B*
- *S5(R2)*
- *S8*
- *Q3A(R2)*
- *Q3B(R2)*
- *Q3C(R4)*
- *M3(R2)*
- *S1C(R2)*
- *S9*
- *Q3A(R2)*
- *Q3B(R2)*
- *Q3C(R4)*
- *M7*
- *S2(R1)*
- *S6(R1)*
- *S10*
- *Q3C(R5/6)*
- *Q3D*
- *M10*
- *M7(R1)*
- *S1*
- *S5(R3)*
- *S11*

• S1	Carcinogénèse* (1995 →)
• S2	Toxicologie génétique (1995 →)
• S3	Pharmaco/toxicocinétique (1994 →)
• S4	Toxicologie chronique (1998 →)
• S5	Toxicologie de la reproduction (1993 →)
• S6	Produits Biotechnologiques (1997 →)
• S7A	Pharmacol. sécurité (2000 →)
• S7B	Pharmacol. sécurité (cardiovasc.) (2005 →)
• S8	Immunotoxicologie (2006 →)
• S9	Etudes de sécurité non clinique (onco) (2009 →)
• S10	Photosécurité (2013 →)
• S11	Développement pédiatrique (concept)
• M3	Etudes de sécurité non clinique (1997 →)
• M7	Impuretés "mutagéniques" (2014 →)
• M10	Méthodes de validation bioanalytiques (concept)
• Q3	Impuretés (1995 →)

(R) = Révision

# Quelles sont les principales évolutions des directives ICH « non cliniques » entre 2011 et 2016 ?

1. Nouveaux thèmes
2. Révisions (R)
3. Questions et Réponses (Q&R)

# Directives ICH « non cliniques »

## Nouveaux Thèmes 2011 - 2016

● S1 (S1A, S1B, S1C)	Carcinogénèse
● S2(R1)	Toxicologie Génétique
● S3A, S3B	Pharmaco/toxicocinétique
● S4A	Toxicologie chronique
● S5(R3) (S5A, S5B)	Toxicologie de la reproduction
● S6(R1/Addendum)	Produits Biotechnologiques
● S7A	Pharmacol. sécurité
● S7B	Pharmacologie de sécurité (cardiovasc.)
● S8	Immunotoxicologie
● S9	Etudes de sécurité non clinique (oncologie)
● <b>S10</b>	<b>Photosécurité ..... 2013</b>
● <b>S11</b>	<b>Développement pédiatrique ..... Concept, 2014</b>
● M3(R2)	Etudes de sécurité non clinique
● <b>M7</b>	<b>Impuretés “mutagéniques” ..... 2014</b>
● <b>M10</b>	<b>Méthodes de validation bioanalytiques .... Concept, 2016</b>
● Q3A(R2), Q3B(R2) Q3C(R6), <b>Q3D</b>	<b>Impuretés ..... 2014</b>

# Quelles sont les principales évolutions des directives ICH « non cliniques » entre 2011 et 2016 ?

1. Nouveaux thèmes
2. Révisions (R)
3. Questions et Réponses (Q&R)

# Directives ICH « non cliniques »

## Révision 2011 - 2016

● S1 (S1A, S1B, S1C)	Carcinogénèse .....	Concept, 2012
● S2(R1)	Toxicologie Génétique .....	2011
● S3A, S3B	Pharmaco/toxicocinétique	
● S4A	Toxicologie chronique	
● S5(R3) (S5A, S5B)	Toxicologie de la reproduction .....	Concept, 2015
● S6(R1/Addendum)	Produits Biotechnologiques .....	2011
● S7A	Pharmacol. sécurité	
● S7B	Pharmacologie de sécurité (cardiovasc.)	
● S8	Immunotoxicologie	
● S9	Etudes de sécurité non clinique (oncologie)	
● S10	Photosécurité	
● S11	Développement pédiatrique	
● M3(R2)	Etudes de sécurité non clinique	
● M7(R1/addendum)	Impuretés “mutagéniques” .....	Draft, 2015
● M10	Méthodes de validation bioanalytiques	
● Q3A(R2), Q3B(R2) Q3C(R6), Q3D	Impuretés.....	2016



# Quelles sont les principales évolutions des directives ICH « non cliniques » entre 2011 et 2016 ?

1. Nouveaux thèmes
2. Révisions (R)
3. Questions et Réponses (Q&R)

# Directives non cliniques ICH

## Questions & Réponses 2011 - 2016

● S1 (S1A, S1B, S1C)	Carcinogénèse*
● S2(R1)	Toxicologie Génétique
● <b>S3A, S3B</b>	<b>Pharmaco/toxicocinétique ..... Draft, 2016</b>
● S4A	Toxicologie chronique
● S5(R3) (S5A, S5B)	Toxicologie de la reproduction
● S6(R1/Addendum)	Produits Biotechnologiques
● S7A	Pharmacol. sécurité
● S7B	Pharmacologie de sécurité (cardiovasc.)
● S8	Immunotoxicologie
● <b>S9</b>	<b>Etudes de sécurité non clinique (oncologie)... Draft, 2016</b>
● S10	Photosécurité
● S11	Développement pédiatrique
● <b>M3(R2)</b>	<b>Etudes de sécurité non clinique ..... 2012</b>
● M7(R1/Addendum)	Impuretés “mutagéniques”
● M10	Méthodes de validation bioanalytiques
● Q3A(R2), Q3B(R2) Q3C(R6), Q3D	Impuretés

# Lignes directrices hors ICH

Compte tenu d'ICH, les sections non cliniques des demandes d'AMM aux États-Unis, dans l'UE, au Japon et autres pays adhérents présentent peu de différences dans le contenu

## MAIS

Existence de lignes directrices traitant de thèmes spécifiques au sein des différentes zones réglementaires

- FDA

- .../...
- Métabolites (2016)
- Sécurité non clinique des produits ophtalmiques (2017)

- EMA

- .../...
- Révision de la ligne directrice européenne sur les stratégies visant à identifier et à atténuer les risques au cours des premiers essais cliniques (« *first-in-human* ») (2016)
- Risque environnemental (2006, 2008)
- Perturbateurs endocriniens (2014, 2015)

# Conclusion

- Convergence internationale et globalisée
  - Nouvelles directives pour combler l'absence d'harmonisation pour un problème significatif
  - Maintenance (révision/addendum) : Retours d'expérience après plusieurs années d'utilisation
  - Questions et réponses : Minimiser les différences d'interprétation et de mise en œuvre
- Encore peu de directives non cliniques encadrant les nouvelles approches (-omics, méthodes combinatoires, techniques cellulaires et tissulaires in vitro)
  - Evaluation critique et validation nécessaire avant d'aboutir à la formulation de consensus réglementaires