

**QU'AVONS-NOUS APPRIS
DES ETUDES
DE TOXICITE JUVENILE ?**

 **CADRE REGLEMENTAIRE / EXIGENCES DES AUTORITES**

 **CONSIDERATIONS SCIENTIFIQUES ET PRATIQUES**

 **ENQUETE INTER - LABORATOIRES**

CADRE REGLEMENTAIRE

Historique des réglementations

- FDA :

1997 → FDAMA (Food and Drug Administration Modernization Act) : mesures incitatives (extension des droits d'exclusivité) sur demande écrite (FDA written request : WR)

1998 → Pediatric Rule : Exigence d'essais de sécurité et d'efficacité dans certaines situations, sans compensation

2002 → BPCA (Best Pharmaceuticals for Children Act) : WR, maintien du principe d'extension d'exclusivité, possibilité de recherche sur fonds publics

2003 → Pediatric Research Equity Act : droit légal pour la FDA d'exiger des études pédiatriques de sécurité et d'efficacité

2006 → Guidance for Industry on Nonclinical Safety Evaluation of Pediatric Drug Products (1er draft: 2003)

CADRE REGLEMENTAIRE

Historique des réglementations

- EU / EMEA (CPMP) :

1997 : Table ronde de l'EMEA

→ Développement des médicaments pédiatriques : renforcement de la législation / mesures incitatives

2005 : CHMP Draft guideline

→ Need for non-clinical testing in juvenile animals on human pharmaceuticals for paediatric indications

2006 : Parlement Européen

→ Adoption de la réglementation sur les médicaments à usage pédiatrique avec entrée en vigueur le 26.01.2007

2008 : Guideline CHMP définitive sur les essais chez l'animal juvénile

→ Adoption : 24.01.08 // Application : 01.08.08

CADRE REGLEMENTAIRE

Historique des réglementations

- Quand doit-on réaliser des études chez l'animal juvénile :

CHMP draft guideline (09/2005) & version finale (01/2008) :

« ...Des études chez l'animal juvénile peuvent être utilisées pour étudier des résultats qui ne peuvent pas être évalués de manière adéquate, éthique et sûre dans les essais cliniques pédiatriques...»

« ...obtenir de l'information sur les profils de sécurité potentiellement différents de ceux observés chez l'adulte...»

CADRE REGLEMENTAIRE

Historique des réglementations

- Quand doit-on réaliser des études chez l'animal juvénile :

ICH M3 (step 5, novembre 2000) :

→ Non-clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals

« ...études chez l'animal juvénile à considérer au cas par cas lorsque les données de sécurité existantes chez l'animal et l'homme sont insuffisantes... »

« ...seulement ...y compris celles d'autres produits de la même classe pharmacologique... » → **ICH M3 2009**

CADRE REGLEMENTAIRE / EXIGENCES DES AUTORITES

Pour / Contre la réalisation d'études de toxicité juvénile

- Pour :

- découverte d'une possible sensibilité cachée ou d'une toxicité nouvelle
- nécessité de produire des données pour valider les résultats

- Contre :

- Pertinence pour la clinique et plus-value par rapport aux données existantes ?
- Retard du développement médicamenteux / fin développement pédiatrique
- Validation semble très complexe

Malgré l'interrogation sur la pertinence de ces études pour la clinique et en dépit des nécessités définies dans les textes réglementaires en vigueur, les autorités de santé exigent des études de toxicité juvénile de plus en plus complexes sans tenir compte du « cas par cas ».

CONSIDERATIONS SCIENTIFIQUES / PRATIQUES

Cas où les études de toxicité juvénile se justifient :

- Données non cliniques laissent supposer :
 - organe cible / toxicité générale pertinent pour système en développement
 - effet possible sur croissance / développement pour le groupe d'âge ciblé
- Effet pharmacologique sur un organe en développement
- Etude d'un problème particulier
- Etude de la réversibilité, de l'aggravation de résultats attendus, définition de marges de sécurité
- Identification de groupes d'âges pour lesquels le médicament ne conviendrait pas ou nécessitant des mises en gardes spécifiques

Mais cette toxicologie-là ne correspond pas à notre toxicologie classique de recherche d'effets inattendus demandée par les réglementations.

CONSIDERATIONS SCIENTIFIQUES / PRATIQUES

Nécessité de combler le vide laissé par les études de toxicologie classique :

- **Etude du développement pré- et post-natal (étude de segment III rat) :**
 - exposition des mères (implantation → sevrage des petits)
 - exposition des embryons + fœtus (indirectement *in utero*)
 - exposition des petits (indirectement : allaitement ; non maîtrisé/imprécis)
 - évaluation de la descendance : croissance, développement, reproduction
 - **Etudes de toxicologie générale :**
 - traitement direct à partir de ≈ 6-7 semaines d'âge
 - identification de l'organe cible et évaluation
 - histopathologie, bioch/hémato, signes cliniques...
- **VIDE** : de la naissance à l'âge de jeune adulte :
- pas de traitement direct
 - pas d'évaluation de la toxicité générale

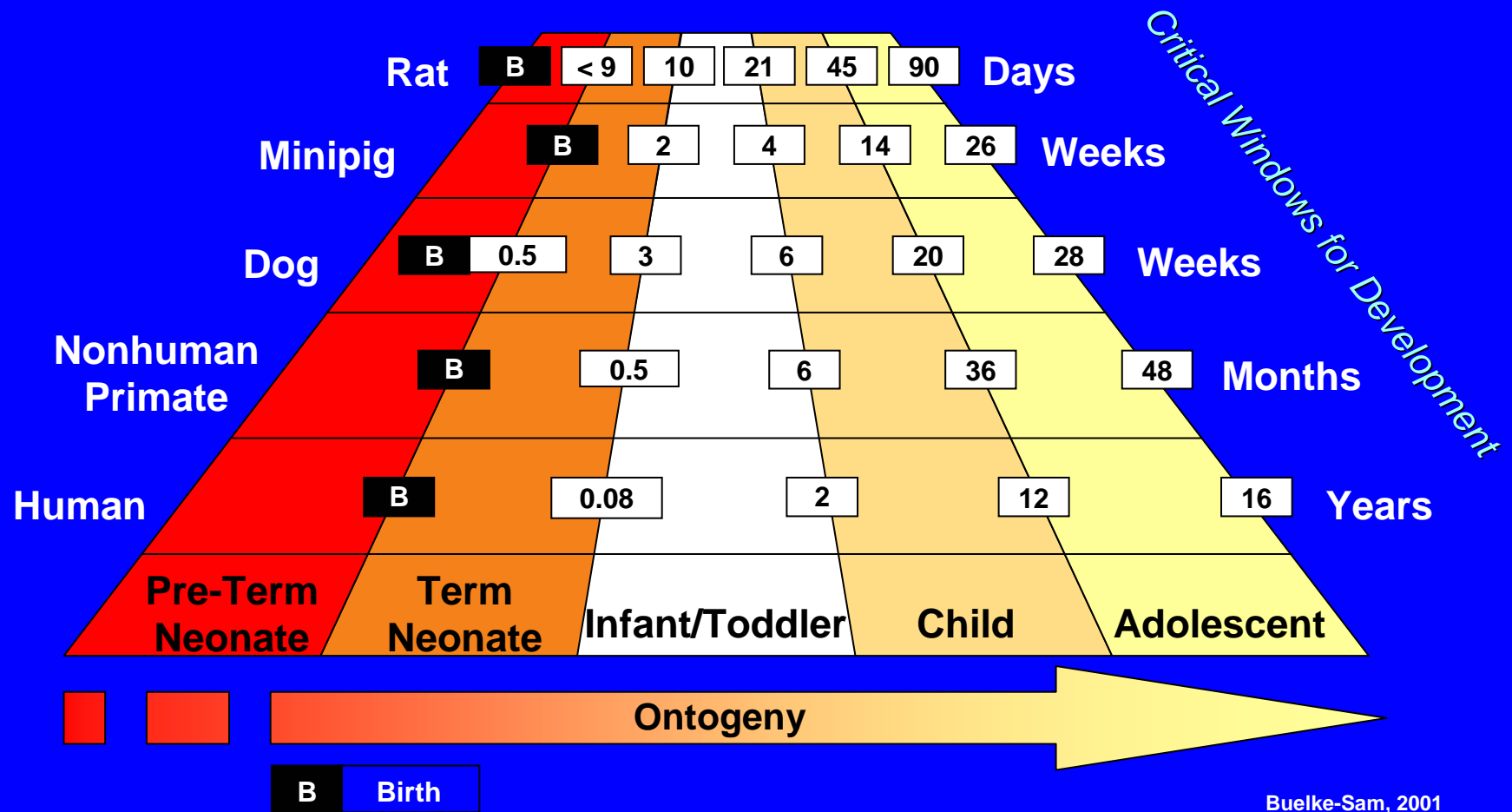
CONSIDERATIONS SCIENTIFIQUES / PRATIQUES

Développement de systèmes humains (structure / fonction) :

- Système nerveux central : jusqu'à l'âge adulte
- Système pulmonaire : jusqu'à 2 ans
- Appareil reproducteur : jusqu'à l'âge adulte
- Rein : jusqu'à 1 an
- Système gastro-intestinal : jusqu'à 1 - 2 ans
- Système immunitaire : jusqu'à 2 - 4 ans
- Squelette : jusqu'à l'âge adulte
- Foie : durant les premiers mois - années, car il y a des différences de maturation selon les types d'enzymes métabolisant les médicaments, selon les transporteurs etc.

CONSIDERATIONS SCIENTIFIQUES / PRATIQUES

Catégories d'âges comparables / dév. SNC & reproduction

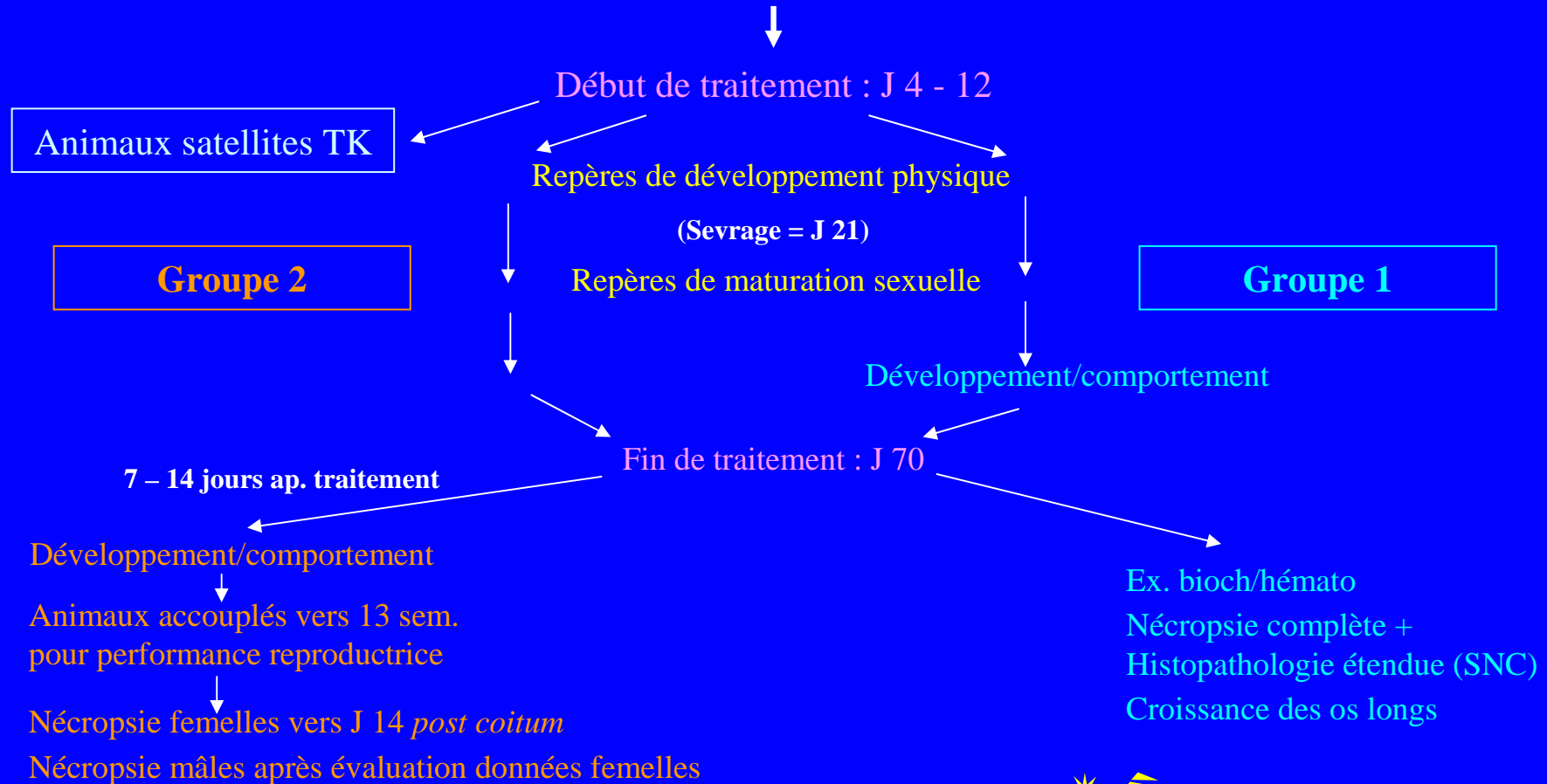


Buelke-Sam, 2001

CONSIDERATIONS SCIENTIFIQUES / PRATIQUES

Design d'étude de toxicité juvénile typique chez le rat :

Mise bas de femelles gravides (réduction de portées à J 4)



CONSIDERATIONS SCIENTIFIQUES / PRATIQUES

Quelques chiffres relatifs à l'étude de toxicité juvénile :

- Classiquement 3 lots traités + 1 lot témoin
- Taille des groupes :
 - Groupe 1 → ≈ 12 mâles + 12 femelles par lot
 - Groupe 2 → ≈ 20 mâles + 20 femelles par lot
 - Animaux satellites TK → 12 - 20 animaux/sexe/lot (fct. nbr. points)
 - TOTAL → environ 350 - 400 animaux sans compter les mères du départ
- Durée :
 - Phase in vivo → environ 20 semaines
 - Rapport → environ 12 - 20 semaines (*fonction des paramètres inclus*)
- Coût :
 - Extrêmement élevé → 300 - 400 k€ (*fonction des paramètres inclus*)

ENQUETE INTER - LABORATOIRES

Moteurs de l'enquête

- Des discussions sur ces études avec de nombreux représentants de l'industrie pharmaceutique ont démontré des similarités dans les designs d'étude demandés par les agences réglementaires indépendamment des données disponibles, de l'activité pharmacologique et de l'indication thérapeutique.
- Une perception générale : ces études ne généraient pas de nouvelles informations et les résultats obtenus étaient prévisibles à partir des données connues de la toxicologie, de la pharmacologie ou des stades de développement.

ENQUETE INTER - LABORATOIRES

La pêche à l'information pertinente

- Problème, comme avec tous les nouveaux développements expérimentaux : le nombre insuffisant d'études pour la majorité des laboratoires les empêche de réaliser une évaluation valable sur la base de leurs propres données. D'où la nécessité d'une collaboration inter-laboratoires.
- Participation de 10 laboratoires pour un total de 39 études.
- L'anonymat a été conservé et les données individuelles d'études n'ont pas été divulguées, seule l'interprétation en a été réalisée.
- Le défi consistait à collecter suffisamment d'information pour chaque étude afin de réaliser une évaluation significative.

ENQUETE INTER - LABORATOIRES

La pêche à l'information pertinente

- Questions à traiter : utilisation prévue de la molécule, études réalisées, résultats expérimentaux et pertinence des résultats chez l'animal juvénile par rapport à ceux chez l'adulte.
- Pour maintenir la saisie des informations simple, une feuille avec des réponses du type « oui/non » ou « +/- » était utilisée
 - N = Non examiné
 - + = effet de traitement
 - = pas d'effet de traitement
 - ++ = effet de traitement à une dose plus faible que chez l'adulte
- Pas d'évaluation spécifique de chaque paramètre de toxicité générale, seulement une évaluation générale de la sensibilité de l'animal juvénile (NOAEL / LOAEL *versus* l'adulte).

ENQUETE INTER - LABORATOIRES

La pêche à l'information pertinente

- Cinq questions supplémentaires :
 - Une quelconque toxicité nouvelle ?
 - Résultats prévisibles à partir des données de pharmacologie ?
 - Résultats prévisibles à partir des données obtenues chez l'adulte ?
 - Une quelconque plus-value pour les études pédiatriques ?
 - Y a-t-il eu des modifications dans la monographie du produit ?

ENQUETE INTER - LABORATOIRES

Résultats de l'enquête

- Contributions des 10 laboratoires = 39 études, dont 30 chez le rat, 8 chez le chien et une seule (voie dermique) chez le mini-porc.
- Seules 13 molécules présentaient une indication pédiatrique spécifique.
- Le faible nombre d'études chez le chien n'a pas permis une évaluation significative et encore moins la seule étude chez le mini-porc.
- Pas d'interrogation extensive des données (aurait été extrêmement utile, mais demandant beaucoup de temps), représentant néanmoins une vue d'ensemble raisonnable de la situation.

ENQUETE INTER - LABORATOIRES

Résultats de l'enquête

Indication	Nombre d'études	Nbr études rat	Nbr études chien
SNC	12	10	2
Anti-infectieux	8+	6	1
Tractus G-I	6	4	2
App. respiratoire	6	3	3
Hypertension	2	2	-
Oncologie	2	2	-
Anti-diurétique	2	2	-
Anesthésie	1	1	-

+ : inclut une étude chez le mini-porc

ENQUETE INTER - LABORATOIRES

Résultats de l'enquête

- Age au début du traitement (rat), considérant que JPP 10 \approx un mois chez l'homme et que JPP 21 = 2 ans
 - SNC : 9/10 démarraient entre JPP 7 - 12 (1 \times JPP 21)
 - Anti-infectieux : 4/6 démarraient entre JPP 4 - 8, malgré un âge clinique cible \geq 3 mois !
 - Tractus G-I : 3/4 démarraient à JPP 4 (1 \times JPP 14), âge cible \geq 6 mois, bien que ce système soit moins mature à la naissance que chez l'homme !
- Age au début du traitement (chien)
 - SNC : 10 semaines PP
 - Appareil respiratoire : JPP 14
 - Tractus G-I : JPP 1

ENQUETE INTER - LABORATOIRES

Résultats de l'enquête

- Durée du traitement
 - Etudes rat (SNC et app. respiratoire) : traitement continu jusqu'à la maturité sexuelle au minimum
 - Durée variable pour les autres indications, probablement en relation avec le régime d'administration prévu en clinique
 - Etudes chien : traitement jusqu'à au moins 13 semaines et dans un cas 40 semaines avec 13 semaines de phase reverse

ENQUETE INTER - LABORATOIRES

Résultats de l'enquête

- Examens d'hématologie et de biochimie :
 - Réalisés dans 29 études
 - Résultats positifs dans 19 pour l'hématologie et dans 21 pour la biochimie

- Examens urinaires :
 - Réalisés dans 20 études
 - Résultats positifs dans 8 études

Malgré ces résultats, les animaux juvéniles n'étaient pas plus sensibles que les adultes.

ENQUETE INTER - LABORATOIRES

Résultats de l'enquête

- Evaluation du comportement :
(demandée par la FDA et le PDCO pour un nombre important de molécules, indépendamment de signes d'appel préalables)
 - Réalisée dans 26 études (apparemment non dans les études chien)
 - Surtout pour des molécules à visée SNC
 - Seules 2 études ont montré des effets positifs : 2 molécules à visée SNC, dont une prévue dans le syndrome de manque d'attention et de troubles d'hyperactivité (ADHD)

ENQUETE INTER - LABORATOIRES

Résultats de l'enquête

- Développement sexuel et fertilité :
 - Effets positifs sur le développement sexuel observés dans 7 études
 - * 1 chien (SNC, les deux sexes touchés)
 - * 6 rat
 - 1, femelles seulement touchées (molécule à visée respiratoire)
 - 2, mâles seulement touchés (SNC)
 - 3, deux sexes touchés (2 × SNC, 1 × oncologie)
 - Seules 2 de ces études ont montré des effets positifs sur la fertilité (1 SNC, 1 oncologie)
 - Les 2 résultats étaient attendus (données de pharmaco. et de tox. adulte)
 - 1 étude sans effet sur le développement sexuel, mais fertilité femelle touchée

ENQUETE INTER - LABORATOIRES

Résultats de l'enquête

- Sensibilité globale :

Sensibilité	Nombre d'études	Indication
bcp - sensible que l'adulte	1	appareil respiratoire
- sensible que l'adulte	1	SNC
comparable à l'adulte	27	toutes catégories
+ sensible que l'adulte	9	3 anti-infectieux, 2 tractus G-I, 2 SNC 1 hypertension 1 respiratoire
bcp + sensible que l'adulte	1	anti-infectieux

Certaines molécules, en particulier les anti-infectieux, ont montré une tendance vers une plus grande sensibilité globale en terme de toxicité générale, contrairement à la plupart des autres molécules et surtout celles à visée SNC.

ENQUETE INTER - LABORATOIRES

Résultats de l'enquête

- Investigations toxicocinétiques : effectuées dans toutes les études, sauf 2 (molécules G-I)
 - Avant sevrage (JPP 1 – 18), sur 19 études indiquant des taux plasmatiques :
 - * 11 montrent une exposition systémique plus élevée que chez l'adulte
 - * 4 montrent une exposition systémique plus faible que chez l'adulte
 - * 4 montrent une exposition systémique comparable à celle de l'adulte
 - Valeurs ap. sevrage lorsqu'elles étaient plus élevées av. sevrage / l'adulte :
 - * 3 montrent des valeurs toujours supérieures à celles de l'adulte
 - * 1 montre des valeurs plus faibles que chez l'adulte
 - * 3 montrent des valeurs comparables à celles de l'adulte
 - Des valeurs av. sevrage plus faibles ou comparables à celles de l'adulte retournent généralement au niveau des valeurs adultes après sevrage.

ENQUETE INTER - LABORATOIRES

Résultats de l'enquête

- Investigations métaboliques (12 études) :
 - 5 G-I
 - 3 anti-infectieux
 - 2 anti-diurétiques
 - 1 oncologie
 - 1 respiratoire
- Différences métaboliques par rapport à l'adulte ont été observées pour :
 - 5 G-I
 - 2 anti-infectieux
 - 2 anti-diurétiques
- Dans 75 % des études, les investigations métaboliques ont mis en évidence des différences entre animaux juvéniles et adultes.

ENQUETE INTER - LABORATOIRES

Résultats de l'enquête - Discussion

- Le rat est de loin l'espèce préférée, le chien étant utilisé dans un nombre d'études bien inférieur.
- Le traitement débute préférentiellement dans la période JPP 4 - 12, en particulier JPP 10 - 12, malgré l'étendue des âges pédiatriques ciblés.
- Dans la plupart des études rat, le traitement continue jusqu'à l'acquisition de la maturité sexuelle (vers 50 jours), avec une seule étude sur 13 semaines.
- Des examens hémato, bioch et urinaires ont été réalisés dans la plupart des études, mais incontestablement, ils représentent une perte de temps si l'on cherche à découvrir une sensibilité accrue ou une toxicité nouvelle.
- Des investigations comportementales ont été effectuées pour la plupart des molécules actives sur le SNC, avec des résultats positifs dans 2 études seulement.

ENQUETE INTER - LABORATOIRES

Résultats de l'enquête - Discussion

- Le sentiment des participants était que tous les résultats d'études étaient prévisibles à partir des données de pharmacologie ou de toxicité adulte.
- Est-ce que cela signifie que ces études sont à considérer comme inutiles, puisqu'on savait ce qui devait se passer ?
- Aurait-on pu effectuer une meilleure étude plus ciblée, ou nous intéressons - nous réellement à tous ces résultats négatifs ?
- Si les études chez l'animal adulte ne montrent pas d'effets et celles chez l'animal juvénile montrent aussi des résultats négatifs, avons-nous accru significativement nos connaissances ou seulement gaspillé 450 animaux ?

ENQUETE INTER - LABORATOIRES

Résultats de l'enquête - Discussion

- Pour 20 % des études, le travail pré-clinique a influencé les essais cliniques pédiatriques et dans 30 % des cas, ces études ont influé sur la monographie du produit.
- On pourrait considérer comme décevant, en termes de temps, nombre d'animaux, complexité et coût des études, que seulement 1/5 ou 1/3 études a produit quelque chose de nouveau.
- Puisque les participants à l'enquête ont eu le sentiment que tous les résultats étaient prévisibles sur la base des données de pharmacologie et de toxicologie sur animal adulte, la modification de la monographie *a posteriori* aurait dû être prévue *a priori*.

ENQUETE INTER - LABORATOIRES

Résultats de l'enquête - Discussion

Malgré des designs d'études souvent très lourds, très consommateurs de temps et très complexes, seulement 4 nouveaux cas de toxicité ont été découverts. Dans tous ces cas, la toxicité a été mise en évidence avec des méthodes d'évaluation de toxicologie de routine (observations cliniques et histopathologie) et non comme une conséquence d'une étude lourde et complexe incluant tous les paramètres imaginables à surveiller, comme cela semble être la tendance actuelle.

ENQUETE INTER - LABORATOIRES

Résultats de l'enquête - Discussion

Ces 39 études contiennent une grande quantité de données qui n'ont produit que peu ou pas de nouvelles informations pour l'identification de problèmes de sécurité potentiels avec des molécules destinées à l'usage pédiatrique. En fin de compte, ce serait un terrible gaspillage de temps, d'animaux et d'argent si nous réalisions systématiquement ces études alors que le bénéfice risque d'être très discutable.

ENQUETE INTER - LABORATOIRES

Ce que nous ne voulons pas

- Une étude à réaliser systématiquement dans une espèce rongeur et une espèce non rongeur
- Une durée de traitement systématiquement fixée à 13 semaines
- L'évaluation systématique du développement du SNC/comportemental
- L'évaluation systématique du développement du système immunitaire
- L'évaluation systématique du développement des capacités de reproduction

Cependant des réponses de la FDA à des WR montrent que l'évaluation d'effets sur des systèmes organiques se développant tardivement est très attendue, même en l'absence de preuve d'effet préalable (classe, études chez l'adulte).

ENQUETE INTER - LABORATOIRES

Recommandations

- La nécessité d'un tel travail pour chaque « nouvelle entité médicamenteuse » demande davantage de réflexion et dans l'affirmative, doit faire appel à un design d'étude robuste.
- Nous devons éviter de produire des données inutiles et non interprétables.
- Eléments à prendre en considération :
 - * Classe de produit et indication
 - * Groupe d'âge thérapeutique et durée du traitement
 - * Etudes terminées disponibles
 - * Organe(s) cible(s) et espèces animales
 - * Etudes de toxicologie de la reproduction
 - * Une étude de toxicologie chez l'animal juvénile, se justifie-t-elle en cas d'expérience clinique préalable bien établie ?

ENQUETE INTER - LABORATOIRES

Laboratoires participants :

- Astra Zeneca ; Angleterre
- Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. ; Allemagne
- Ferring Pharmaceuticals AS ; Danemark
- Glaxo-Smith-Kline ; Angleterre
- Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development ; Belgique
- Leo Pharmaceuticals ; Danemark
- Nycomed GmbH ; Allemagne
- Sanofi-Aventis ; France
- Schering-Plough ; Pays Bas
- Servier ; France

ENQUETE INTER - LABORATOIRES

REMERCIEMENTS SPECIAUX

A

GRAHAM P. BAILEY

JOHNSON & JOHNSON

PHARMACEUTICAL RESEARCH AND DEVELOPMENT

BELGIQUE