MIS À JOUR LE 09/06/2021

Recommandations sur la durée de contraception dans les essais cliniques

Champ d'application

Le CTFG (*Clinical Trials Facilitation and Coordination Group*) a mis à jour (21/09/2020) les recommandations relatives à la contraception et aux tests de grossesse dans les essais cliniques. Cette mise à jour fait suite à une publication de février 2020 des travaux du CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) qui visent à modifier les recommandations de la période de contraception chez les patients traités avec un médicament potentiellement génotoxique (27 February 2020 EMA/CHMP/SWP/74077/2020).

Objectif

L'objectif de cette note d'information est de compléter les recommandations existantes relatives à l'atténuation du risque embryofœtal et de fournir des conseils pratiques aux promoteurs sur la durée d'utilisation de moyens contraceptifs à prévoir dans les essais cliniques lorsqu'un des médicaments à l'étude présente un potentiel génotoxique.

Ce document s'applique à tous les médicaments expérimentaux, à l'exception des médicaments de thérapie innovante (MTI).

Recommandations selon l'autorisation du médicament

Médicaments expérimentaux avec autorisation de mise sur le marché

Les données figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) doivent être examinées de prime abord. Toutefois, leur pertinence pour l'essai clinique spécifique doit être évaluée et justifiée par le demandeur au regard de ces nouvelles recommandations. En avril 2021, le CMDh (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human*) a rappelé aux titulaires d'AMM, la nécessité de mettre en œuvre la recommandation du SWP (*Safety working Party*) du 27 février 2020 en déposant des modifications d'AMM dans les plus brefs délais. En cas d'absence de recommandations en matière de contraception, les principes applicables aux médicaments expérimentaux sans autorisation de mise sur le marché doivent être appliqués.

Médicaments expérimentaux sans autorisation de mise sur le marché

Généralement, il existe peu ou pas de données relatives au déroulement d'une grossesse chez la femme après une exposition *in utero* ou gonadique. De même, en fonction du stade de développement, les informations issues d'études non cliniques sur la toxicité pour la reproduction peuvent également être limitées ou inexistantes.

Les études non cliniques évaluant le risque pendant la période précédant la conception et les premiers stades de la gestation (tests de génotoxicité, toxicité à doses répétées, études relatives au développement embryofoetal, fertilité et développement embryonnaire précoce), fournissent des indicateurs pour prédire un éventuel risque chez l'enfant. Les méthodes de contraception seront adaptées en fonction des résultats obtenues dans ces études.

Génotoxicité, folliculogénèse

Impact du risque génotoxique

La génotoxicité / dommages génétiques au niveau des cellules germinales et/ou du conceptus doivent mériter une attention particulière en raison de leur caractère potentiellement irréversible. Si les effets génotoxiques se produisent dans les cellules germinales qui subissent ou achèvent la méiose (spermatocytes, ovocytes préovulatoires), mais pas dans les spermatogonies primordiales ou dans les ovocytes qui sont arrêtés dans la première prophase méiotique, ces effets

peuvent être considérés comme réversibles dans le sens où les nouveaux spermatocytes ou les ovocytes arrêtés ne sont pas affectés.

Prise en compte de la folliculogénèse

La folliculogénèse est un processus biologique ovarien, continu, long (de plusieurs mois), très sélectif (99 % des follicules meurent par atrésie) et cyclique consistant en la maturation progressive du follicule ovarien, une enveloppe de cellules somatiques contenant un ovocyte immature (ovocyte I).
Le début de cette folliculogénèse commence avec la maturation progressive du follicule ovarien et comprend de nombreuses étapes aboutissant à l'ovulation ou à son involution. Les cellules folliculaires exercent des fonctions à la fois trophiques et endocrines intervenant dans la maturation ovocytaire et l'ovulation.
Lors d'un traitement par un médicament génotoxique chez des patientes, une durée de 6 mois permettrait de couvrir les étapes de croissance, de sélection et de maturation de la folliculogénèse et ainsi garantir que la majorité des ovocytes potentiellement endommagés seront éliminés par atrésie. En revanche, les purs aneugènes n'affectent que les ovocytes entrant à nouveau en méiose (Avis du CHMP (SWP) en 2020).

Implications pour les demandes d'essais cliniques

Pour les hommes inclus dans l'essai clinique

Pour les hommes participant à des essais cliniques, la durée recommandée d'utilisation de mesures contraceptives efficaces après l'arrêt du traitement par un composé génotoxique doit suivre les recommandations actuelles du CTFG:

- Utilisation d'un préservatif pour éviter la conception pendant le traitement et jusqu'à la fin de l'exposition systémique pertinente chez l'homme exposé c'est-à-dire pendant 5 demi-vies (5 x t1/2 globale) après la dernière dose à laquelle est ajoutée 3 mois (durée de vie des spermatozoïdes de 60-75 jours pour la production de spermatozoïdes + 10-14 jours pour le transport vers l'épididyme).

Durées recommandées de contraception pour les hommes après l'arrêt du traitement par un médicament génotoxique dans le cadre d'un essai clinique[1]:

- Produit tératogène et non génotoxique : 5 x t1/2
- Produit tératogène et génotoxique (aneugène) : 5 x t1/2 + 90 jours (3 mois)
- Produit tératogène et génotoxique (non aneugène) : 5 x t1/2 + 90 jours (3 mois)

Pour les femmes incluses dans l'essai clinique

Pour les femmes participant à des essais cliniques, la durée recommandée d'utilisation de mesures contraceptives efficaces après l'arrêt du traitement par un composé génotoxique doit être :

- Utilisation d'une contraception pendant le traitement et jusqu'à la fin de l'exposition systémique pertinente chez la femme exposée c'est-à-dire pendant 5 demi-vies après la dernière dose à laquelle est ajoutée 6 mois (durée de la folliculogénèse en prenant en compte la fin de l'exposition systémique pertinente, y compris des métabolites génotoxiques potentiels).
- Pour un produit aneugène pur, la durée recommandée de la contraception devrait être jusqu'à la fin de l'exposition systémique pertinente c'est-à-dire cinq demi-vies après la dernière dose à laquelle est ajoutée 1 mois.

Durées recommandées de contraception pour les femmes après l'arrêt du traitement par un médicament génotoxique dans le cadre d'un essai clinique[1]:

- Produit tératogène et non génotoxique : 5 x t1/2
- Produit tératogène et génotoxique (aneugène) : 5 x t1/2 + 30 jours (1 mois)
- Produit tératogène et génotoxique (non aneugène) : 5 x t1/2 + 180 jours (6 mois)

[1] source : Recommandation CTFG, 21/09/2020

Plus d'informations

- Recommendations related to contraception and pregnancy testing in clinical trials – Clinical trial facilitation and coordination group CTFG version 1.1 (21/09/2020)
- Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals (ICH M3 (R2)), EMA/CPMP/ICH/286/95
- Guidance on Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use (ICH S2 (R1)),

EMEA/CHMP/ICH/126642/2008

- Guideline on Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: from Data to Labelling, EMEA/CHMP/203927/2005
- Guideline on the Exposure to Medicinal Products during Pregnancy: Need for Post- Authorisation Data, EMEA/CHMP/313666/2005
- U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2016
- Guideline on Strategies to Identify and Mitigate Risks for First-in-Human and Early Clinical Trials with Investigational Medicinal Products, EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev.1
- Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk (ICH M7 (R1)) CHMP/ICH/83812/2013
- Response from SWP to CMDh questions regarding Genotoxicity and Contraception; 27 February 2020 EMA/CHMP/SWP/74077/2020 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
- Report from the CMDh meeting held on 20-22April2021 (22April 2021EMA/CMDh/204120/2021)