

AVIS

Notre Référence: 02-122028-691

Retrait des *Essais de toxicité* et rediffusion des lignes directrices de l'ICH¹ sur la innocuité

Les *Essais de toxicité* (révisées en 1996) sont supprimés à la suite d'un examen interne effectué par un groupe de travail formé de spécialistes de l'innocuité, qui a conclu que ces lignes directrices ne reflétaient plus les méthodes actuelles dans le domaine de la toxicologie. Par ailleurs, l'examen a permis de constater d'importants chevauchements et de nombreuses incohérences entre ces lignes directrices et celles qui ont été adoptées récemment par l'ICH. .

Les lignes directrices suivantes de l'ICH sur l'innocuité (non clinique), qui avaient été adoptées par Santé Canada et qui faisaient auparavant partie des lignes directrices *Essais de toxicité*, sont diffusées à nouveau sur une base individuelle. :

1. Nécessité des études sur la carcinogénicité des produits pharmaceutiques - ICH thème S1A
2. Essais réglementaires de génotoxicité des produits pharmaceutiques: Aspects particuliers - ICH thème S2A
3. Ligne directrice de toxicocinétique: Évaluation de l'exposition systémique dans les études de toxicité - ICH thème S3A
4. Pharmacocinétique: Ligne directrice sur les études de diffusion tissulaire à doses répétées - ICH thème S3B
5. La détection de la toxicité pour la reproduction de produits médicaux - ICH thème S5A

Ces lignes directrices de l'ICH ont été élaborées par un groupe d'experts de l'ICH et ont fait l'objet de consultations, menées par les organismes de réglementation, conformément au processus de l'ICH. Le Comité directeur de l'ICH a approuvé l'ébauche finale et en a recommandé l'adoption par les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis d'Amérique.

¹ *l'ICH - International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use*

En adoptant ces lignes directrices de l'ICH, Santé Canada, qui est un observateur de l'ICH, appuie les principes et les pratiques qui y sont énoncés. Ces documents doivent être lus en parallèle avec la présente avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices applicables de Santé Canada.

Ces lignes directrices et d'autres documents d'orientation sont actuellement accessibles sur le site Web de la **Direction des produits thérapeutiques** et de la **Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques** (<http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut>). Pour accéder à la liste des documents d'orientation offerts en copies papier, veuillez consulter le bon de commande des publications et des lignes directrices (accessible dans le site Web de la DPT/DPBTG) ou communiquer avec le coordonnateur des publications².

Si vous avez des questions concernant cette lignes directrice, veuillez communiquer avec

Colette F. Strnad, B. Sc., Ph.D.
Titre: Conseillère Principale Scientifique
Bureau de la science
Direction des produits thérapeutiques
Holland Cross, Tour "B",
2ième étage, I.A. 3102C3
1600 rue Scott
(Ottawa) Ontario
K1A 1B6
téléphone: (613) 941-3693
télécopieur: (613) 941-5035
Courriel: colette_strnad@hc-sc.gc.ca

² *Téléphone : (613) 954-6466*
Courriel : publications_coordinator@hc-sc-gc.ca



LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE

Ligne directrice de toxicocinétique: Évaluation de
l'exposition systémique dans les études de toxicité
ICH thème S3A

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

1994

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 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 les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et des Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de la santé et des aliments; • et en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé. <p style="text-align: right;"><i>Direction générale des produits de santé et des aliments</i></p>
--	--

LE SITE WEB DE LA DIRECTION DES PRODUITS THÉRAPEUTIQUES / DIRECTION DES PRODUITS BIOLOGIQUES ET DES THÉRAPIES GÉNÉTIQUES

LAISSEZ VOTRE ORDINATEUR FAIRE LES RECHERCHES!

...Vous voulez savoir comment commercialiser un nouveau médicament?

...Vous souhaitez obtenir des renseignements au sujet du processus de réglementation des médicaments?

...Vous voulez connaître quels sont les médicaments les plus récemment autorisés au Canada?

...Vous souhaitez avoir un accès direct à nos formulaires et à nos politiques?

...Vous voulez connaître quelles sont les contraintes en matière d' étiquetage des médicaments?

Vous pouvez obtenir ces renseignements et plusieurs autres en consultant

le site web de la direction des produits thérapeutiques / direction des produits biologiques et des thérapies génétiques

à

www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 1994

Disponible au Canada par l'entremise de
Santé Canada - Publications
Edifice Brooke Claxton, L. A. #0913A
Pré Tunney
OTTAWA (Ontario)
K1A 0K9

téléphone : (613) 954-5995
télécopieur : (613) 941-5366

also available in English under the following Title: Note for Guidance on Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies

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 devrait être lu en parallèle avec l'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

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.

TABLE DES MATIÈRES

1.	INTRODUCTION	<u>1</u>
2.	OBJECTIFS DE LA TOXICOCINÉTIQUE ET PARAMÈTRES QUI PEUVENT ÊTRE DÉTERMINÉS	<u>2</u>
3.	PRINCIPES GÉNÉRAUX À PRENDRE EN CONSIDÉRATION	<u>3</u>
3.1	Introduction	<u>3</u>
3.2	Détermination quantitative de l'exposition	<u>3</u>
3.3	Justification des temps d'échantillonnage	<u>4</u>
3.4	Contribution à l'établissement des doses en vue d'obtenir une exposition suffisante	<u>4</u>
	3.4.1 Dose inférieure	<u>4</u>
	3.4.2 Dose intermédiaire	<u>5</u>
	3.4.3 Dose supérieure	<u>5</u>
3.5	Importance de l'évaluation de l'exposition dans les études de toxicité	<u>5</u>
3.6	Facteurs compliquant l'interprétation de l'exposition	<u>6</u>
3.7	Voie d'administration	<u>6</u>
3.8	Détermination des métabolites	<u>7</u>
3.9	Évaluation statistique des données	<u>8</u>
3.10	Méthodes d'analyse	<u>8</u>
3.11	Déclaration des résultats	<u>9</u>
4.	TOXICOCINÉTIQUE DANS LES DIVERS DOMAINES DES ESSAIS DE TOXICITÉ: ASPECTS PARTICULIERS	<u>9</u>
4.1	Introduction	<u>9</u>
4.2	Études de toxicité à dose unique	<u>9</u>
4.3	Études de toxicité à doses répétées	<u>10</u>
4.4	Études de génotoxicité	<u>10</u>
4.5	Études de cancérogénicité (oncogénicité) ¹	<u>10</u>
	4.5.1 Études destinées à l'établissement de la posologie	<u>10</u>
	4.5.2 L'étude principale	<u>11</u>
4.6	Études concernant la toxicité pour la fonction de reproduction ²	<u>12</u>
	4.6.1 Introduction	<u>12</u>
	4.6.2 Études sur la fécondité	<u>12</u>
	4.6.3 Études chez des animaux gravides et des animaux en lactation	<u>12</u>

5.	NOTES SUPPLÉMENTAIRES	13
6.	RÉFÉRENCES (AUTRES LIGNES DIRECTRICES DE L'ICH)	16

1. INTRODUCTION

Le présent ligne directrice porte sur la toxicocinétique uniquement dans la mesure où celle-ci s'applique à la mise au point de produits pharmaceutiques destinés à être utilisés chez des sujets humains.

Dans ce contexte, on entend par toxicocinétique la production de données pharmacocinétiques dans le cadre d'études de toxicité non cliniques ou d'études d'appoint spécialement conçues visant à évaluer l'exposition systémique. Les données recueillies peuvent être utilisées dans l'interprétation des résultats des études de toxicologie et de leur utilité par rapport aux questions d'innocuité clinique (se reporter à la note 1 pour la définition d'autres termes utilisés dans le présent document).

Le présent ligne directrice vise à faire comprendre le sens et l'application de la toxicocinétique et guider la mise au point des stratégies expérimentales en toxicocinétique. Le ligne directrice insiste sur la nécessité d'intégrer la pharmacocinétique aux études de toxicité, ce qui devrait contribuer à l'interprétation des résultats de toxicologie et encourager l'élaboration d'un plan d'étude rationnel.

Les évaluations toxicocinétiques sont habituellement intégrées aux études de toxicité et, en tant que telles, sont désignées dans le présent document par le terme de «toxicocinétique concomitante» (Note 1). On peut également obtenir des données dans le cadre d'études d'appoint simulant les conditions des études de toxicité.

Les méthodes toxicocinétiques peuvent permettre de recueillir des données pharmacocinétiques à doses multiples chez l'espèce à l'étude, à condition que les paramètres appropriés soient contrôlés, ce qui évite d'avoir à répéter ces études; l'optimisation du protocole de collecte des données permettra de réduire le nombre d'animaux nécessaires.

Diverses composantes du programme global non clinique d'études pharmacocinétiques et métaboliques peuvent jouer un rôle utile dans l'interprétation des observations toxicologiques. Toutefois, les données toxicocinétiques sont centrées sur la cinétique d'un nouvel agent thérapeutique dans les conditions de l'étude de toxicité elle-même.

La toxicocinétique fait donc partie intégrante du programme d'essai non clinique; elle devrait améliorer la valeur des données toxicologiques obtenues, tant sur le plan de la compréhension des épreuves de toxicité que sur celui de leur comparaison avec les données cliniques dans le cadre de l'évaluation du risque et de l'innocuité pour les humains. Du fait de l'intégration de la toxicocinétique aux épreuves de toxicité et de son rôle d'intermédiaire entre les études cliniques

et les études non cliniques, le point le plus important est non pas la caractérisation des paramètres pharmacocinétiques fondamentaux de la substance à l'étude, mais l'interprétation des épreuves de toxicité.

Comme la mise au point d'un produit pharmaceutique est un processus dynamique qui suppose une rétroaction continue entre les études non cliniques et les études cliniques, nous ne recommandons aucun mode opératoire détaillé et rigide pour l'application de la toxicocinétique. Il se pourrait que la collecte de données toxicocinétiques ne soit pas nécessaire dans tous les cas; c'est aux scientifiques qu'il devrait incomber de décider de l'opportunité de collecter ce genre de données. La nécessité d'obtenir des données toxicocinétiques et l'importance de l'évaluation de l'exposition dans les études individuelles de toxicité devraient être déterminées étape par étape et cas par cas; l'important est de recueillir suffisamment de données pour être en mesure d'évaluer le risque et l'innocuité de la substance médicamenteuse.

2. OBJECTIFS DE LA TOXICOCINÉTIQUE ET PARAMÈTRES QUI PEUVENT ÊTRE DÉTERMINÉS

Principal objectif de la toxicocinétique:

- décrire l'exposition systémique réalisée chez l'animal et sa relation à la dose et à l'évolution dans le temps de l'étude de toxicité.

Objectifs secondaires:

- établir un lien entre l'exposition obtenue dans les études de toxicité et les observations toxicologiques et contribuer à l'évaluation de la pertinence de ces observations par rapport à l'innocuité clinique.
- étayer (Note 1) le choix de l'espèce et du schéma thérapeutique dans les études de toxicité non cliniques.
- produire des renseignements qui, utilisés de concert avec les observations toxicologiques, facilitent l'élaboration des études de toxicité non cliniques ultérieures.

Ces objectifs peuvent être atteints par la dérivation d'un ou de plusieurs paramètres pharmacocinétiques (Note 2) à partir des mesures effectuées à des moments appropriés au cours de chaque étude. Ces mesures sont habituellement représentées par les concentrations plasmatiques (ou les concentrations dans le sang entier ou le sérum) de la substance mère et/ou de son ou ses métabolites et devraient être choisies cas par cas. La SSC, la C_{\max} et la C_{temps} dans le plasma, le sang entier ou le sérum (Note 2) sont les paramètres les plus fréquemment utilisés

pour évaluer l'exposition dans les études toxicocinétiques. Pour certaines substances, il sera préférable de calculer l'exposition en se fondant sur la concentration libre (non liée aux protéines plasmatiques).

Ces données peuvent être obtenues sur la totalité des animaux faisant partie de l'étude de toxicité, sur des sous-groupes représentatifs, des groupes satellites (voir la section 3.5 et la Note 1) ou dans le cadre d'une étude distincte.

Parmi les études de toxicité qui peuvent être utilement étayées par des données toxicocinétiques, mentionnons les études de toxicité à dose unique et à doses répétées, les études sur la fonction de reproduction et les études de génotoxicité et de cancérogénicité. Les données toxicocinétiques peuvent également jouer un rôle utile dans l'évaluation des effets que peut avoir une modification proposée de la voie d'administration clinique.

3. PRINCIPES GÉNÉRAUX À PRENDRE EN CONSIDÉRATION

3.1 Introduction

Les paragraphes suivants énoncent certains principes généraux dont il faudrait tenir compte dans l'élaboration de la méthodologie des études individuelles.

Mentionnons que, dans le cas des études de toxicité dont l'exécution est assujettie aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL), la toxicocinétique concomitante doit également respecter les BPL. Les études de toxicocinétique élaborées rétrospectivement dans le but d'obtenir des données précises dans des conditions qui simulent de près celles des études de toxicité doivent également être conformes aux BPL lorsqu'elles sont nécessaires à l'évaluation de l'innocuité.

3.2 Détermination quantitative de l'exposition

La détermination quantitative de l'exposition systémique fournit une évaluation de la charge imposée à l'espèce étudiée et contribue à l'interprétation des similitudes et des différences dans la toxicité entre espèces, groupes de doses et sexes. L'exposition pourrait être représentée par les concentrations dans le plasma, le sérum ou le sang ou par les SSC de la substance mère et/ou de son ou ses métabolites. Dans certains cas, on peut concevoir des études en vue d'investiguer les concentrations tissulaires. Lors de l'élaboration des études de toxicité, il faudrait tenir compte de l'exposition et de la dépendance à la dose chez les humains, à des doses thérapeutiques (théoriques ou

établies), afin d'obtenir un effet suffisant à diverses doses dans les études de toxicité effectuées sur l'animal. Il faudrait également tenir compte de la possibilité de différences (qualitatives ou quantitatives) entre espèces dans la pharmacodynamique de la substance.

Les effets pharmacodynamiques ou la toxicité pourraient également apporter des preuves de l'exposition ou même remplacer les paramètres pharmacocinétiques dans certaines circonstances.

La surveillance toxicocinétique ou l'établissement du profil des études de toxicité devraient permettre de déterminer le niveau d'exposition atteint pendant l'étude et pourraient également servir à éveiller l'attention du toxicologue sur des modifications non linéaires, liées à la dose (Note 3), qui pourraient s'être produites dans l'exposition. Les données toxicocinétiques pourraient permettre de meilleures comparaisons entre espèces que les simples comparaisons fondées sur la relation dose/poids corporel (ou surface corporelle ou surface corporelle).

3.3 Justification des temps d'échantillonnage

La fréquence des temps de prélèvement de liquides organiques au cours des études toxicocinétiques concomitantes devrait être aussi élevée qu'il le faut, mais pas au point de perturber le déroulement normal de l'étude ou de provoquer un stress physiologique chez les animaux (Note 4). Dans chaque étude, le nombre des temps d'échantillonnage devrait être établi en fonction de la nécessité d'obtenir suffisamment de données pour évaluer l'exposition (voir la section 3.2). La justification devrait être fondée sur des données cinétiques provenant d'études de toxicité antérieures, d'études pilotes ou d'études destinées à l'établissement de la posologie, d'études séparées effectuées sur le même modèle animal ou sur d'autres modèles autorisant une extrapolation fiable.

3.4 Contribution à l'établissement des doses en vue d'obtenir une exposition suffisante

L'établissement des doses dans les études de toxicité dépend largement des observations toxicologiques et de la réponse pharmacodynamique de l'espèce à l'étude. Toutefois, les principes toxicocinétiques suivants pourraient contribuer à l'établissement des doses.

3.4.1 Dose inférieure

À la dose faible, de préférence une dose sans effet toxique (Note 5), l'idéal serait que l'exposition des animaux, dans toute étude de toxicité, soit égale ou légèrement supérieure au maximum anticipé (ou atteint) chez les patients. On

reconnaît que cet idéal n'est pas toujours réalisable et que la dose faible devra souvent être déterminée en fonction de facteurs de toxicologie; néanmoins, l'exposition systémique devrait être déterminée.

3.4.2 Dose intermédiaire

L'exposition à la dose intermédiaire devrait normalement représenter un multiple (ou une fraction) approprié de l'exposition à la dose inférieure (ou supérieure), selon les objectifs de l'étude.

3.4.3 Dose supérieure

La dose supérieure dans les études de toxicité dépendra habituellement de considérations d'ordre toxicologique. Toutefois, l'effet obtenu à la dose utilisée devrait être évalué.

Lorsque les données toxicocinétiques révèlent que l'absorption d'une substance limite l'exposition à la substance mère et/ou à son ou ses métabolites (Note 6), la dose la plus faible de la substance produisant l'exposition maximale devrait être acceptée comme la dose maximale à utiliser (lorsqu'aucun autre facteur limitant la dose ne s'applique, (Note 7)).

Une attention toute particulière doit être portée à l'interprétation des observations toxicologiques dans les études de toxicité (quelles qu'elles soient) lorsque les doses choisies donnent lieu à une cinétique non linéaire (Note 3). Toutefois, l'apparition d'une cinétique non linéaire ne devrait pas nécessairement se traduire par une limitation de la dose dans les études de toxicité ou invalider les résultats; la toxicocinétique peut, en l'occurrence, s'avérer très utile dans l'évaluation de la relation entre la dose et l'exposition.

3.5 Importance de l'évaluation de l'exposition dans les études de toxicité

Dans les études de toxicité, l'exposition systémique devrait être évaluée à l'aide d'un nombre suffisant d'animaux et de groupes de doses (Note 8), de manière à permettre une évaluation du risque.

Les études toxicocinétiques concomitantes peuvent être effectuées sur l'ensemble ou sur une proportion représentative des animaux utilisés dans l'étude principale ou dans des groupes satellites spéciaux (Notes 1 et 5). Habituellement, les échantillons nécessaires à

l'obtention de données toxicocinétiques peuvent être prélevés chez les animaux de l'étude principale, s'il s'agit de gros animaux, mais il pourrait être nécessaire de recourir à des groupes satellites dans le cas d'espèces plus petites (rongeurs).

Le nombre d'animaux à utiliser devrait être limité au minimum requis pour l'obtention de données toxicocinétiques adéquates. Lorsque des animaux mâles et femelles sont utilisés dans l'étude principale, il est normal d'évaluer l'exposition chez les animaux des deux sexes, à moins que l'on puisse indiquer une bonne raison pour ne pas le faire.

Il n'est pas toujours obligatoire de disposer de données toxicocinétiques provenant d'études de durée différente, à condition que le schéma posologique soit essentiellement le même (voir également le paragraphe 4.3).

3.6 Facteurs compliquant l'interprétation de l'exposition

Bien que l'évaluation de l'exposition, selon la méthode exposée ci-dessus, puisse faciliter l'interprétation des études de toxicité et la comparaison avec l'exposition humaine, il convient néanmoins de mentionner un certain nombre de réserves.

Les différences entre espèces en ce qui concerne la liaison aux protéines, la fixation aux tissus, les propriétés des récepteurs et la courbe du métabolisme doivent entrer en ligne de compte. Par exemple, il pourrait être plus approprié, dans le cas des substances qui se lient fortement aux protéines, d'exprimer l'exposition sous forme de concentrations libres (non liées). En outre, l'activité pharmacologique des métabolites, leur toxicologie et le pouvoir antigénique des produits obtenus par biotechnologie pourraient venir compliquer la situation. Il convient également de mentionner que, même si les concentrations plasmatiques de la substance administrée et/ou de son ou ses métabolites sont relativement faibles, les concentrations présentes dans certains organes ou tissus spécifiques peuvent être élevées.

3.7 Voie d'administration

La stratégie toxicocinétique à adopter en vue de l'utilisation d'autres voies d'administration, par exemple, inhalation, administration topique ou par voie parentérale, doit être fondée sur les propriétés pharmacocinétiques de la substance administrée par la voie prévue à l'origine.

L'adoption d'une nouvelle voie d'administration clinique est parfois proposée pour un produit pharmaceutique; par exemple, un produit initialement destiné à être administré par voie orale pourrait être ultérieurement modifié pour être administré par voie intraveineuse. Il faudra alors déterminer si le fait de modifier la voie d'administration clinique risque de réduire sensiblement la marge de sécurité.

Ce processus pourrait comprendre une comparaison entre l'exposition systémique à la substance et/ou à son ou ses métabolites pertinents (SSC et C_{\max}) réalisée chez l'humain par le mode d'administration actuel et l'exposition obtenue par le mode d'administration proposé. Si la nouvelle voie d'administration donne lieu à une augmentation de la SSC et/ou de la C_{\max} ou à une modification dans la voie métabolique, il conviendrait alors de revérifier l'innocuité de la substance à la lumière des données toxicologiques et cinétiques obtenues chez l'animal. Si la nouvelle voie d'administration proposée ne modifie pas sensiblement l'exposition par rapport aux voies d'administration actuelles, les études de toxicité supplémentaires pourraient alors porter principalement sur la toxicité locale.

3.8 Détermination des métabolites

Un objectif primordial de la toxicocinétique est de décrire l'effet systémique de la substance administrée chez l'espèce à l'étude. Toutefois, dans certains cas, il pourrait être particulièrement important (Note 9) de mesurer les concentrations des métabolites dans le plasma ou d'autres liquides de l'organisme:

- lorsque la substance administrée agit comme un pro-médicament et que le métabolite libéré est reconnu comme étant le principal agent actif;
- lorsque la substance est dégradée en un ou plusieurs métabolites pharmacologiquement ou toxicologiquement actifs qui pourraient contribuer de façon importante à l'effet sur les organes ou les tissus;
- lorsque la substance administrée subit une dégradation poussée et que la mesure de la concentration plasmatique ou tissulaire d'un métabolite important est la seule manière d'évaluer l'exposition après l'administration de la substance dans les études de toxicité (Note 10).

3.9 Évaluation statistique des données

Les données statistiques devraient permettre une évaluation représentative de l'exposition. Toutefois, comme les paramètres cinétiques sont susceptibles de subir d'importantes variations intra- et inter-individuelles et que le nombre d'animaux utilisés pour l'obtention des données toxicocinétiques est restreint, il n'est habituellement pas nécessaire que le degré de précision statistique soit élevé. Il faudrait envisager de calculer les valeurs moyennes et médianes et d'effectuer une estimation de la variabilité, mais, dans certains cas, les données obtenues sur des animaux particuliers pourraient être plus intéressantes qu'une analyse statistique raffinée de données collectives.

Si les données sont soumises à une transformation (par exemple, une transformation logarithmique), la raison devrait en être indiquée.

3.10 Méthodes d'analyse

L'intégration de la pharmacocinétique aux essais de toxicité suppose la mise au point précoce de méthodes d'analyse pour lesquelles le choix de l'analyte et de la matrice doit être continuellement réévalué à la lumière des informations recueillies sur le métabolisme et les différences entre espèces.

Les méthodes d'analyse à utiliser dans les études toxicocinétiques devraient être particulières à l'entité à mesurer et d'une exactitude et d'une précision suffisantes. La limite de dosage devrait permettre de mesurer la gamme des concentrations que l'on prévoit observer lors de la production des données toxicocinétiques.

Le choix de l'analyte et de la matrice à évaluer (liquides biologiques ou tissu) devrait être précisé et les perturbations éventuelles par des constituants endogènes dans chaque type d'échantillon (provenant de chaque espèce) devraient être investiguées. Le plasma, le sérum ou le sang entier sont habituellement les matrices de prédilection dans les études toxicocinétiques.

Si la substance médicamenteuse est un racémate ou un autre mélange quelconque d'énantiomères, le choix de l'analyte [racémate ou énantiomère(s)] devrait faire l'objet d'une justification supplémentaire.

L'analyte et la matrice évalués dans les études non cliniques devraient, en principe, être les mêmes que ceux choisis aux fins des études cliniques. Si les méthodes d'analyse employées dans les études non cliniques diffèrent de celles des études cliniques, elles devraient toutes être adéquatement validées.

3.11 Déclaration des résultats

Un compte rendu complet des données toxicocinétiques produites, ainsi qu'une évaluation des résultats et de leurs conséquences sur l'interprétation des observations toxicologiques devraient être présentés.

Il faudrait également présenter un aperçu de la méthode d'analyse ou en indiquer la référence, de même qu'une justification du choix de la matrice analysée et de l'analyte dosé (voir les sections 3.8 et 3.10).

La place qu'occupera le rapport dans la demande d'autorisation variera, selon que les données sont spécifiques d'une étude de toxicité particulière ou si elles s'appliquent à toutes les études de toxicité.

4. TOXICOCINÉTIQUE DANS LES DIVERS DOMAINES DES ESSAIS DE TOXICITÉ: ASPECTS PARTICULIERS

4.1 Introduction

Les observations particulières suivantes, fondées sur les principes de toxicocinétique exposés ci-dessus, se rapportent à des aspects précis des essais de toxicité. La fréquence de la surveillance de l'exposition ou d'établissement des points de la courbe pourrait être augmentée ou réduite, selon le cas.

Il pourrait être indiqué de prélever des échantillons uniquement chez un certain nombre d'animaux, lorsque cette procédure pourrait contribuer à l'interprétation des observations toxicologiques concernant ces animaux.

4.2 Études de toxicité à dose unique

Comme ces études sont souvent effectuées à un stade très précoce du développement, avant la mise au point d'une méthode d'analyse biologique, la surveillance toxicocinétique de ces études n'est pas toujours possible. Des échantillons plasmatiques peuvent être prélevés et conservés pour analyse ultérieure, au besoin; il faudrait alors obtenir des données appropriées sur la stabilité de l'analyte dans la matrice échantillonnée.

On pourrait encore effectuer des études toxicocinétiques supplémentaires après la réalisation d'une étude de toxicité à dose unique afin de répondre à des questions précises soulevées par l'étude.

Les résultats des études cinétiques à dose unique peuvent aider à choisir la formulation et à prévoir la vitesse et la durée de l'exposition au cours d'un intervalle entre deux administrations et rendre ainsi plus facile le choix des doses qu'il conviendrait d'employer dans les études ultérieures.

4.3 Études de toxicité à doses répétées

Le schéma thérapeutique (Note 11) et l'espèce devraient être choisis, dans la mesure du possible, à la lumière des principes pharmacodynamiques et pharmacocinétiques. Cela pourrait s'avérer impossible pour les toutes premières études, à un moment où l'on ne connaît habituellement pas la pharmacocinétique humaine ou animale de la substance.

Les paramètres toxicocinétiques doivent être incorporés judicieusement dans le plan de l'étude. Il peut s'agir d'effectuer une surveillance de l'exposition ou d'en établir la courbe (Note 1) à des doses appropriées au début et vers la fin de la période de traitement de la première étude à doses répétées (Note 12). Le mode opératoire adopté pour les études ultérieures dépendra des résultats de la première étude et des modifications éventuellement apportées au schéma thérapeutique proposé. On peut accroître, réduire ou modifier la surveillance ou le nombre de points sur la courbe dans le cas de substances spécifiques ayant donné lieu à des difficultés d'interprétation lors des études de toxicité antérieures.

4.4 Études de génotoxicité

Lors que les résultats des études de génotoxicité *in vivo* sont négatifs, il pourrait être indiqué d'avoir démontré l'exposition systémique chez l'espèce utilisée ou d'avoir caractérisé l'effet dans le tissu indicateur.

4.5 Études de cancérogénicité (oncogénicité)¹

4.5.1 Études destinées à l'établissement de la posologie

Ces études devraient faire l'objet d'une surveillance adéquate ou de l'établissement d'une courbe cinétique appropriée permettant l'obtention de données toxicocinétiques qui pourraient être utiles à l'élaboration de la méthodologie de l'étude principale (voir 4.5.2). On portera une attention particulière aux espèces et aux souches qui n'ont pas été incluses dans les études de toxicité antérieures, ainsi qu'aux voies ou aux modes d'administration employés pour la première fois.

L'établissement de données toxicocinétiques adéquates devrait également faire l'objet d'une attention particulière lorsque la substance est administrée dans le régime alimentaire (Note 13).

Les données toxicocinétiques peuvent faciliter le choix des doses à la lumière des renseignements concernant l'effet clinique et dans l'éventualité où une cinétique non linéaire (Note 3) viendrait compliquer l'interprétation des résultats de l'étude.

En principe, le plan des études d'oncogénicité devrait prévoir l'administration de doses permettant d'obtenir une gamme de valeurs de l'exposition systémique qui excèdent par différents multiples l'effet thérapeutique maximal chez l'humain. Toutefois, il est reconnu que ce choix idéal de doses pourrait être difficile à opérer en raison de problèmes inévitables spécifiques de l'espèce. C'est pourquoi le présent ligne directrice insiste sur la nécessité d'évaluer l'exposition systémique à la substance mère et/ou à son ou ses métabolites à des doses appropriées et à différents stades de l'étude d'oncogénicité, de façon que les observations de l'étude puissent être considérées dans la perspective d'une comparaison entre l'effet sur le modèle animal et l'effet sur les humains.

L'administration d'une dose maximale déterminée d'après les connaissances sur l'exposition systémique probable chez l'espèce étudiée et chez les humains pourrait servir de critère acceptable pour évaluer le pouvoir cancérogène. Depuis toujours, la toxicité est un critère¹ auquel on a souvent recours pour choisir la dose maximale.

4.5.2 L'étude principale

Le choix du schéma thérapeutique, de l'espèce et de la souche devrait, dans la mesure du possible, être effectué en tenant compte des données pharmacocinétiques et toxicocinétiques disponibles. Dans la pratique, la plupart de ces études sont réalisées chez le rat et la souris.

Ainsi qu'il a été mentionné dans l'introduction à la présente section, il est recommandé de procéder à des contrôles afin de vérifier que l'exposition obtenue au cours de l'étude principale correspond aux courbes cinétiques établies lors d'études autonomes ou spécifiques sur l'établissement de la posologie. Ces contrôles pourront être effectués à quelques reprises pendant l'étude, mais il n'est pas considéré essentiel de les poursuivre au-delà d'une période de six mois.

4.6 Études concernant la toxicité pour la fonction de reproduction²

4.6.1 Introduction

Il est préférable de recueillir certaines données pharmacocinétiques avant d'entreprendre l'étude de reproduction, car ces données pourraient indiquer la nécessité d'apporter certaines modifications au choix de l'espèce, au plan d'étude et au schéma d'administration des doses. À ce stade, il n'est pas nécessaire de disposer de données approfondies ou de données provenant d'études sur des animaux gravides ou en lactation. Au stade de l'évaluation, il pourrait se révéler nécessaire de disposer de données pharmacocinétiques supplémentaires recueillies chez des animaux gravides ou en lactation, selon les résultats obtenus.

L'importance de l'exposition dans les études sur la toxicité pour la fonction de reproduction dépend habituellement de la toxicité pour la mère. Par conséquent, même s'il peut être parfois utile de procéder à des contrôles toxicocinétiques lors de ces études, notamment en présence d'une substance de faible toxicité, il n'est pas nécessaire de recueillir de telles données à l'égard de toutes les substances.

Lorsqu'il y a lieu de croire que l'exposition systémique ait pu être insuffisante en raison de l'absence d'une réaction pharmacologique ou d'effets toxiques, les principes toxicocinétiques pourraient être mis à profit afin de déterminer l'effet obtenu par l'administration de doses à différentes étapes du processus de reproduction.

On peut recourir à un groupe satellite d'animaux femelles pour recueillir les données toxicocinétiques nécessaires.

4.6.2 Études sur la fécondité

Les principes généraux des études de toxicité à doses répétées s'appliquent (voir 4.3). La nécessité de procéder à des contrôles dépendra du schéma posologique employé et des données déjà recueillies dans le cadre des études antérieures effectuées chez l'espèce choisie.

4.6.3 Études chez des animaux gravides et des animaux en lactation

Le schéma thérapeutique pendant la période d'exposition devrait être choisi en fonction des observations toxicologiques et des principes pharmacocinétiques et toxicocinétiques.

Il faudra tenir compte de la possibilité que la cinétique des animaux gravides diffère de celle des animaux non gravides.

L'étude de la toxicocinétique pourrait nécessiter l'évaluation de l'effet chez la mère, l'embryon, le fœtus ou le nouveau-né à des jours précis (Note 14). On peut évaluer la sécrétion dans le lait afin de définir son rôle dans l'exposition du nouveau-né. Dans certains cas, des études supplémentaires pourraient être nécessaires ou indiquées afin d'étudier le passage chez l'embryon ou le fœtus et la sécrétion dans le lait.

Il faudrait tenir compte de l'interprétation des épreuves de toxicité sur la fonction de reproduction chez les espèces où l'on ne peut démontrer le passage transplacentaire de la substance.

5. NOTES SUPPLÉMENTAIRES

Note 1 Définitions de termes figurant dans le présent ligne directrice:

Analyte: l'entité chimique titrée dans les échantillons biologiques.

Matrice: sang, plasma, urine, sérum ou autre liquide ou tissu choisi aux fins du titrage.

Toxicocinétique concomitante: mesures toxicocinétiques effectuées au cours de l'étude de toxicité, chez tous les animaux, chez des sous-groupes représentatifs ou chez des groupes satellites.

Exposition (ou effet): l'exposition est représentée par les paramètres pharmacocinétiques démontrant la charge locale ou systémique de la substance d'épreuve et/ou de ses métabolites chez l'espèce étudiée. La surface sous la courbe des concentrations de la matrice en fonction du temps (SSC) et/ou l'évaluation des concentrations de la matrice au moment prévu de la concentration maximale (pic) C_{\max} , ou à un autre moment déterminé $C_{(\text{temps})}$ sont les paramètres les plus fréquemment utilisés. D'autres paramètres pourraient être plus appropriés dans des cas particuliers.

Surveiller (ou contrôler): prélever un petit nombre d'échantillons matriciels (p. ex., 1-3) au cours d'un intervalle d'administration afin d'évaluer la $C_{(\text{temps})}$ ou la C_{\max} .

Établir la courbe: prélever un certain nombre d'échantillons matriciels (p. ex., 4-8) au cours d'un intervalle d'administration afin d'évaluer la C_{\max} et/ou la $C_{(\text{temps})}$, ainsi que la surface sous la courbe des concentrations matricielles en fonction du temps (SSC).

Groupes satellites: groupes d'animaux prévus dans le plan et la réalisation d'une étude de toxicité, traités et hébergés dans des conditions identiques à celles des animaux de l'étude principale, mais utilisés essentiellement pour la toxicocinétique.

Étayer: dans le cadre d'une étude de toxicité, ratifier ou confirmer le plan d'une étude de toxicité en ce qui concerne les principes pharmacocinétiques et métaboliques. Ce processus peut comporter deux étapes distinctes:

- a) confirmation, à l'aide des principes toxicocinétiques, que les animaux d'une étude ont été exposés à des concentrations systémiques suffisantes de la substance administrée (voir 3.4) et/ou de son ou ses métabolites.
- b) confirmation que le profil métabolique établi chez l'espèce étudiée est acceptable; les données nécessaires à cette confirmation proviendront habituellement d'études du métabolisme effectuées chez des sujets animaux et humains.

Valider: dans le cadre d'une méthode d'analyse, établir l'exactitude, la précision, la reproductibilité, la sensibilité et la spécificité de la méthode par rapport à la matrice biologique à examiner et à l'analyte à doser.

Note 2 Symboles et définitions selon le "*Manual of Symbols, Equations and Definitions in Pharmacokinetics*", Committee for Pharmacokinetic Nomenclature of the American College of Clinical Pharmacology, Philadelphia, PA, mai 1982:

C_{\max} Concentration maximale (pic).

$C_{(\text{temps})}$ Concentration maximale à un moment précis après l'administration d'une dose donnée.

t_{\max} Temps nécessaire pour que soit atteint le pic ou la concentration maximale après l'administration.

$SSC_{(0-t)}$ Surface sous la courbe concentration-temps depuis zéro jusqu'au temps t . Mentionnons que la $SSC_{(0-\text{infini})}$ est un cas particulier de la $SSC_{(0-t)}$.

Il pourrait être davantage indiqué d'effectuer d'autres mesures, par exemple l'excrétion urinaire, dans le cas de certaines substances. D'autres paramètres dérivés, comme la biodisponibilité, la demi-vie, la fraction de médicament non liée et le volume de distribution pourraient jouer un rôle utile dans l'interprétation

des données toxicocinétiques. Le choix des paramètres et des moments d'échantillonnage doit donc être opéré cas par cas, à la lumière des principes généraux exposés dans la section 3.

- Note 3** Une augmentation de l'effet de la substance peut survenir de façon inattendue à la suite d'une cinétique non linéaire attribuable à la saturation d'un processus de clairance. L'effet peut également s'accroître au cours d'une étude portant sur une substance dont la demi-vie plasmatique est particulièrement longue. Il faudrait également surveiller de près les substances qui présentent une valeur de C_{\max} élevée sur une période comparativement courte durant l'intervalle d'administration. Inversement, l'effet de la substance sur l'organisme peut être plus faible que prévu du fait de l'auto-induction d'enzymes métabolisantes.
- Note 4** Si l'on prélève des échantillons chez des animaux faisant partie de l'étude principale, il faudrait déterminer s'il n'y aurait pas lieu d'échantillonner tous les animaux d'expérience et tous les animaux témoins afin de traiter l'ensemble des sujets de l'étude de façon uniforme, ou s'il ne conviendrait pas de prélever des échantillons chez des sous-groupes représentatifs de même taille.
- Note 5** Dans ce contexte, une «dose sans effet toxique» (qui est assimilée à une «dose sans effet indésirable observée») est définie comme une dose à laquelle on peut observer une certaine réponse pharmacologique, mais pas d'effet indésirable.
- Note 6** Dans ces circonstances, il faudrait établir que l'absorption est le facteur limitant la vitesse et que les limitations dans l'exposition à la substance administrée ne sont pas dues à une augmentation de la clairance.
- Note 7** Les limites appliquées aux volumes acceptables qui peuvent être administrés oralement aux animaux pourraient restreindre les doses de substances comparativement non toxiques administrées sous forme de solutions ou de suspensions.
- Note 8** Il est souvent considéré comme inutile de doser des échantillons provenant des groupes témoins. On pourrait prélever et analyser des échantillons si l'on juge que cela pourrait être utile à l'interprétation des données sur la toxicité ou à la validation de la méthode de dosage.

- Note 9** La mesure des concentrations des métabolites pourrait être particulièrement importante lorsque l'on a besoin de données sur l'exposition au(x) métabolite(s) humain(s) dans le cadre des études de toxicité non cliniques afin de démontrer que les analyses de toxicité sont adéquates.
- Note 10** Il est reconnu que le dosage du ou des métabolites dans le cadre d'une évaluation toxicocinétique ne sert qu'à évaluer l'exposition et ne peut révéler la présence éventuelle de métabolites intermédiaires réactifs.
- Note 11** Le schéma thérapeutique comprend la posologie, la formulation, la voie d'administration et la fréquence d'administration des doses.
- Note 12** La première étude à doses répétées incorporant des données toxicocinétiques pour chaque espèce s'étend habituellement sur une période d'au moins 14 jours.
- Note 13** Il pourrait être nécessaire de réaliser des études supplémentaires afin de comparer l'exposition à la substance lorsque celle-ci est administrée dans le régime alimentaire et par gavage ou par des voies différentes de la voie d'administration clinique prévue initialement.
- Note 14** Il convient de mentionner que, même s'il est important d'envisager le passage de substances dans le compartiment embryo-foetal, l'exposition du fœtus est le paramètre qui, dans la pratique, est le plus souvent évalué dans des études distinctes; on parle de «passage transplacentaire».

6. RÉFÉRENCES (AUTRES LIGNES DIRECTRICES DE L'ICH)

1. Code S 1C Carcinogénicité: Sélection des doses pour les études de carcinogénicité des produits pharmaceutiques.
2. Code S 5A Détection de la toxicité des produits médicaux pour la fonction de reproduction.