

Le 5 février 2013

Avis

Notre référence : 13-100671-909

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) S1 : Changement proposé aux études sur la cancérogénicité des produits pharmaceutiques menées sur des rongeurs - Avis réglementaire pour obtenir la participation du public

L'avis susmentionnée a été publiée par le comité directeur de l'ICH à des fins de consultation et est publiée sur le site Web de Santé Canada à titre d'information et en vue de recueillir des commentaires.

Tous les commentaires envoyés à Santé Canada seront transmis tels quels à l'ICH accompagnés d'un avertissement indiquant qu'ils ne sont fournis qu'à titre d'information et qu'ils ne représentent pas nécessairement l'opinion de Santé Canada, à moins d'indication contraire dans des commentaires distincts.

Comme solution de rechange, votre organisation désirera peut-être soumettre des commentaires à votre association membre aux États-Unis, en Europe ou au Japon pour qu'elle en fasse part directement à l'ICH.

Les commentaires devraient être soumis à Santé Canada dans les prochains 90 jours de façon à prévoir suffisamment de temps pour leur évaluation et leur transmission subséquente à l'ICH.

Veillez faire parvenir vos commentaires à :

Celia Lourenco, PhD
Directrice par intérim
Bureau des Essais Cliniques
Direction des Produits Thérapeutiques
5^e étage, Bureau 5071, Holland Cross, Tour B
1600, rue Scott
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Telephone: 613-954-6494
Fax: 613-952-9656
Courriel : Celia.Lourenco@hc-sc.gc.ca

Changement proposé aux études sur la cancérogénicité des produits pharmaceutiques menées sur des rongeurs - Avis réglementaire pour obtenir la participation du publique

Résumé

On envisage d'apporter un changement aux lignes directrices ICH S1 actuelles pour les tests sur la cancérogénicité menés sur des rongeurs. L'objectif de ce changement potentiel consiste à mettre en place une approche plus exhaustive et plus intégrée pour étudier le risque de cancérogénicité chez l'être humain des produits pharmaceutiques renfermant de petites molécules, ainsi qu'à définir les conditions dans lesquelles les études sur la cancérogénicité de deux ans menées sur des rongeurs ajoutent de la valeur à cette évaluation.

Les ensembles de données évaluées par le groupe d'experts scientifiques (GES) des lignes directrices ICH S1 tendent à indiquer que la connaissance des cibles et des voies pharmacologiques, jumelée aux données toxicologiques et à d'autres données, peut dans certains cas fournir suffisamment de renseignements pour prévoir les résultats des études de deux ans menés sur des rongeurs ainsi que leur valeur potentielle pour prédire le risque de cancérogénicité d'un produit pharmaceutique donné chez l'être humain. On formule l'hypothèse selon laquelle l'examen de ces renseignements fournit suffisamment d'information pour conclure qu'un produit pharmaceutique donné, dans certains cas, présente un risque négligeable ou, à l'inverse, un risque probable de cancérogénicité chez l'être humain sans avoir à mener une étude de deux ans sur des rongeurs. On prévoit que les commanditaires de tels produits pharmaceutiques fourniraient aux organismes de réglementation des médicaments (ORM) un document d'évaluation de la cancérogénicité (DEC) qui pourrait justifier une « demande de dérogation » visant à éliminer la nécessité de mener des études de deux ans sur des rongeurs. Le DEC porterait sur le risque global de cancérogénicité du médicament expérimental, selon la prédiction des paramètres discutés dans ce document ainsi qu'une justification des raisons pour lesquelles des études de deux ans sur des rongeurs pourraient ou non ajouter de la valeur à cette évaluation.

Une évaluation prospective de cette hypothèse proposée est nécessaire pour justifier le fait de procéder à une révision des lignes directrices ICH S1. On recourt à une période d'évaluation au cours de laquelle les commanditaires devront soumettre des DEC aux ORM pour tous les produits pharmaceutiques expérimentaux faisant actuellement l'objet d'études de deux ans sur des rongeurs ou pour lesquelles on prévoit en mener une ultérieurement. Les ORM de chacune des régions devront examiner de manière indépendante les évaluations soumises afin de vérifier la mesure dans laquelle les commanditaires et les régions réglementaires sont en correspondance. Cette période d'évaluation prospective, durant laquelle on ne doit accorder aucune demande de dérogation, doit plutôt servir exclusivement à obtenir de l'expérience et à tester des hypothèses. Les

évaluations soumises seront comparées au résultat des études de deux ans menées sur des rongeurs, afin d'évaluer l'exactitude et la pertinence des prédictions des résultats expérimentaux actuels. L'expérience obtenue dans le cadre de cette période d'évaluation prospective est considérée comme essentielle pour alimenter les efforts déployés par le GES S1 en vue de réviser le paradigme actuel d'évaluation de la cancérogénicité de petites molécules, conformément à la description des lignes directrices ICH S1. On demande les commentaires du public concernant le changement proposé à apporter à l'approche de l'évaluation de la cancérogénicité, la période d'évaluation prospective visant à tester cette nouvelle approche et les facteurs du poids de la preuve (PP) proposés pour inclusion des DEC.

Introduction

Énoncé du problème

La stratégie des tests sur le potentiel carcinogène a été le premier sujet relatif à l'innocuité de l'ICH lorsque ce processus a commencé. Les principaux sujets étaient la nécessité de mener une étude (S1A), les critères de sélection des espèces de rongeurs (S1B) et les critères de sélection de la dose maximale (S1C). Dans le cadre de la discussion menée durant cette période, la pertinence des études sur la cancérogénicité à vie chez les rats et les souris faisait déjà l'objet d'un débat animé, mais en l'absence d'une option de rechange, le résultat des négociations n'a pas véritablement changé la stratégie de base des tests des produits pharmaceutiques destinés à un usage chez l'être humain menés sur deux espèces de rongeurs. Une proposition visant à éliminer la souris en tant que deuxième espèce n'a pas reçu un soutien suffisant, même si cela a ouvert la voie pour introduire une souris transgénique dans le cadre d'un traitement de 6 à 9 mois en tant qu'option de rechange appropriée (S1B).

Au cours des années suivantes, des ressources considérables ont été accordées pour évaluer les approches utilisant la souris transgénique (Cohen et al., 2001). De plus, d'autres modèles et approches ont attiré l'attention, en particulier la possibilité de prédire le résultat des études sur la cancérogénicité en fonction des résultats d'études de 3 ou 6 mois (Cohen, 2004).

Dans cette optique, les chercheurs d'une entreprise établie aux États-Unis ont entrepris un projet portant sur 60 composés appartenant à des entreprises et commercialisés par celles-ci (Reddy et al., 2010), ce qui a entraîné un résultat histopathologique négatif chez des rats [c'est-à-dire (c.-à-d.) aucun signe d'hyperplasie dans quelque organe que ce soit] qui pourrait permettre de prédire l'absence de tumeurs dans le cadre d'une étude de deux ans. Cela a mené à la conduite d'un projet plus vaste auprès de 13 entreprises.

Contexte historique

En 2011, une analyse de base de données a été publiée par les Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) (Sistare et al., 2011), qui a confirmé la conclusion de l'article antérieur. En se fondant sur un ensemble de données portant sur 182 composés, on a pu conclure qu'un résultat histopathologique négatif dans le cadre d'une étude chronique menée sur des rats, de même qu'un génotoxique négatif et l'absence de signe d'un mécanisme hormonal, pourraient se révéler utiles pour prédire un résultat négatif dans le cadre d'une étude sur la cancérogénicité de ces composés. Cela pourrait s'appliquer à environ 30 à 40 % des composés.

Dans le cadre de la discussion de ces résultats avec les ORM, on a soulevé une question au sujet des répercussions des propriétés pharmacologiques des composés, en premier lieu pour les composés présentant de faux négatifs, mais ayant des conséquences pour tous les composés. La délégation de l'Union européenne (UE) a mené une analyse et a conclu que c'est par l'intermédiaire de leur action pharmacodynamique que la majorité des composés causaient des tumeurs. De plus, certains composés associés à l'hypertrophie hépatocellulaire ou à l'induction d'enzymes hépatiques étaient susceptibles de causer des tumeurs non seulement dans le foie, mais également dans la glande thyroïde et les testicules.

En plus de l'ensemble de données des PhRMA, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a mené une étude semblable sur 50 composés uniques, et la JPMA a mené une étude portant sur 64 composés uniques à partir de l'ensemble des composés des PhRMA. Ces ensembles de données ont confirmé l'analyse antérieure de l'ensemble des données des PhRMA pour ce qui est de la prédictivité négative, de même que l'analyse de l'UE concernant le lien avec la pharmacologie. Dans le cadre de la discussion initiale sur la pertinence des rats et des souris menée durant le processus menant à l'élaboration des lignes directrices ICH S1B, tant l'UE (van Oosterhout, et al. 1997) que les États-Unis (Contrera, *et al.* 1997) ont publié un ensemble de données sur des centaines de composés au moyen d'études sur la cancérogénicité à vie chez des rats et des souris. La délégation de l'États-Unis a utilisé les données contextuelles de l'États-Unis de même que les données publiées par la FDA relativement à la pharmacologie des composés et le résultat des études sur la cancérogénicité menées sur des rats. Cette analyse a confirmé toutes les conclusions antérieures sur les bases de données des PhRMA.

Conclusions des analyses

À partir de l'analyse des divers ensembles de données (PhRMA, FDA, JPMA et l'États-Unis + FDA), on peut conclure que selon la pharmacologie, la génotoxicité et les données sur la toxicité chronique (habituellement présente à la fin de la phase II de la mise au point d'un nouveau produit pharmaceutique), le résultat de l'étude de deux ans sur la cancérogénicité menée sur des rats peut être prédit avec une assurance raisonnable aux deux extrémités du spectre. Des prédictions négatives peuvent être formulées lorsque des signaux carcinogènes prédictifs sont

absents et des prédictions positives, lorsque de tels signaux sont présents. Entre les deux, il existe une catégorie de composés pour lesquels le résultat des études sur la cancérogénicité ne peut être prédit avec suffisamment de certitude.

Proposition

On prévoit que les processus présentés dans cette proposition amélioreront les évaluations de la cancérogénicité des produits pharmaceutiques, réduiront l'utilisation d'animaux conformément au principe des 3R (réduction/raffinement/remplacement), diminueront le recours à d'autres ressources en matière de mise au point de médicaments et raccourciront les délais précédant l'autorisation de mise en marché dans certains cas, et ce, sans compromettre l'innocuité pour les patients. Les analyses des ensembles de données décrites ci-dessus tendent à indiquer que l'évaluation de la cancérogénicité pourrait être effectuée pour certains produits pharmaceutiques sans avoir à mener une étude sur la cancérogénicité de deux ans sur des rats. À partir de ces bases de données, on peut montrer que les données pharmacologiques et toxicologiques provenant de nombreuses sources, y compris d'études sur la toxicologie de 6 mois ou moins, peuvent être intégrées pour prédire avec suffisamment de certitude qu'un produit pharmaceutique donné s'inscrira dans l'une des trois principales catégories : Catégorie 1 - Produit à tel point probable d'être tumorigène chez l'être humain qu'il devrait être étiqueté en tant que tel, et une étude de deux ans sur des rats n'ajouterait aucune valeur; Catégorie 2 - Les ensembles de données pharmacologiques et toxicologiques disponibles indiquent que le potentiel tumorigène chez l'être humain est incertain, et une étude de deux ans sur des rats ajouterait probablement de la valeur à l'évaluation du risque pour l'être humain. Catégorie 3a - Produit à tel point probable d'être tumorigène chez les rats, mais pas chez l'être humain étant donné des mécanismes établis et reconnus dont on connaît la pertinence pour l'être humain, qu'une étude de deux ans sur des rats n'ajouterait aucune valeur; Catégorie 3b - Produit à tel point probable d'être tumorigène tant chez les rats que l'être humain qu'une étude de deux ans sur des rats est nécessaire.

On a élaboré un ensemble de facteurs proposés pour le poids de la preuve [(PP)] (annexe 1). Durant la période d'évaluation prospective, les commanditaires sont invités à appliquer le PP disponible pour chacun des produits pharmaceutiques avant la fin de l'étude de deux ans sur des rats et à affecter un candidat pharmaceutique aux catégories 1, 2, 3a ou 3b dans un DEC relativement aux attentes sur le plan de la valeur et de la nécessité de mener des tests sur la cancérogénicité durant deux ans sur des rats. Les commanditaires doivent soumettre le DEC aux ORM en expliquant et en justifiant leur position selon laquelle la décision de dérogation est ou n'est pas appropriée pour chacun des produits pharmaceutiques avant de connaître le résultat des tests sur la cancérogénicité.

Portée et processus de la période d'évaluation prospective

Objectif

L'objectif de la période d'évaluation prospective consiste à acquérir de l'expérience et de produire des données concernant les aspects essentiels des changements proposés aux lignes directrices ICH S1, auxquels on n'a pas pu répondre au moyen d'une analyse rétrospective des ensembles de données existants. En particulier, les aspects essentiels comprennent la mesure dans laquelle le PP décrit aux présentes permettra de prédire le résultat et la valeur des résultats d'une étude sur la cancérogénicité de deux ans menée sur des rats, ainsi que la fréquence avec laquelle les ORM seront d'accord avec les commanditaires et entre eux-mêmes au sujet de la nécessité de mener une étude de deux ans sur des rats en fonction des arguments présentés dans les DEC.

On demande aux commanditaires de soumettre des DEC pour *tous* les produits pharmaceutiques expérimentaux renfermant de petites molécules faisant l'objet d'une étude sur la cancérogénicité de deux ans menée sur des rats conformément aux lignes directrices ICH S1A, de même que pour les autres études en cours sur la cancérogénicité menées sur des rats, pourvu que la période d'administration ne dépasse pas 18 mois. La date de rédaction du document doit être précisée dans le DEC par rapport au début de l'étude et l'on doit y indiquer que l'évaluation n'a pas subi l'influence de toute forme de signal découlant de l'étude en cours. Les résultats de la période d'évaluation prospective alimenteront les révisions ultérieures aux lignes directrices ICH S1. Les DEC soumis durant la période d'évaluation prospective ne sont pas considérés comme des documents réglementaires ou un substitut de l'évaluation de la cancérogénicité standard. Cette exigence ne s'applique pas aux produits pharmaceutiques biologiques expérimentaux qui correspondent aux lignes directrices ICH S6 ou à leurs documents d'annexes.

Contenu des DEC

Les soumissions doivent évaluer le potentiel carcinogène du produit pharmaceutique expérimental faisant l'objet de l'étude, en se fondant sur l'approche du PP décrite à l'annexe 1. Le DEC doit porter sur chacun des facteurs considérés comme pertinents pour le potentiel carcinogène et ne doit pas fournir un résumé général du profil non clinique du produit pharmaceutique. On ne s'attend pas à ce que tous les facteurs de l'annexe 1 s'appliquent ou soient disponibles dans tous les cas.

En plus de comprendre le PP présenté à l'annexe 1, le DEC doit comporter les éléments essentiels suivants :

1. La prédiction du résultat tumoral actuel en fonction de l'étude planifiée/en cours de deux ans sur des rats (organes cibles positifs/présence de tumeurs, ou absence de tumeurs).

2. Valeur projetée du résultat prévu de l'étude de deux ans sur des rats par rapport à l'évaluation de la cancérogénicité globale et les répercussions sur le risque pour l'être humain.
3. Affectation d'une catégorie avec un énoncé et une explication explicites concernant le soutien éventuel du DEC par rapport à 1) la conduite d'une étude de deux ans sur des rats ou 2) une demande de dérogation relative à une étude de deux ans.

Évaluation des DEC

L'objectif de la période d'évaluation prospective consiste à produire des données pertinentes pour apporter des changements ultérieurs aux lignes directrices ICH S1. Ainsi, les DEC soumis n'auront aucun effet sur le programme de mise au point de médicaments dans quelque région que ce soit. Aucune dérogation réelle relative à l'étude de deux ans sur des rats ne sera accordée, et les DEC ne seront pas non plus utilisés pour soutenir des mesures réglementaires liées aux programmes de mise au point de médicaments.

Chacun des ORM examinera de manière indépendante les DEC soumis au moment de leur réception pour en vérifier l'adéquation de la prédiction et ne fournira une rétroaction qu'aux commanditaires lorsque les évaluations traitent inadéquatement les 3 éléments essentiels énumérés ci-dessus. Les ORM s'organiseront pour évaluer la correspondance des prédictions entre les ORM et les commanditaires et au sein des ORM.

Les DEC feront de nouveau l'objet d'une évaluation de chacun des 3 points suivants après l'obtention des résultats de l'étude correspondante de deux ans menée sur des rats. Les DEC feront l'objet d'une évaluation en fonction des caractéristiques suivantes :

1. L'exactitude de la prédiction par rapport au résultat tumoral de l'étude de deux ans menée sur des rats à l'aide du PP décrit aux présentes.
2. L'exactitude des affectations des catégories d'origine par les commanditaires et les ORM, comparativement au résultat réel et global de l'étude.
3. L'impact réglementaire dans les cas où le résultat tumoral prédit différerait du résultat tumoral réel.

Les ORM préserveront la confidentialité des produits et des types de composés pendant qu'ils mèneront les analyses indépendantes des caractéristiques mentionnées ci-dessus. Un résumé des résultats anonymes et la portée de la participation des commanditaires seront périodiquement examinés par le GES ICH S1. La correspondance des interprétations entre les ORM et les commanditaires et au sein des ORM fera l'objet d'une analyse à la fin de l'étude.

Les résultats définitifs de la période d'évaluation prospective feront également l'objet d'une révision par le GES S1 afin d'alimenter la révision des lignes directrices ICH S1. On prévoit une publication dans une revue de toxicologie révisée par des pairs.

La période d'évaluation prospective prendra fin lorsqu'environ cinquante DEC auront été reçus par les ORM. L'objectif de cinquante DEC pourrait être modifié selon la diversité des composés traités et le nombre de compagnies pharmaceutiques participantes. Par exemple, la concentration sur un petit nombre de classes de médicaments ou un petit nombre de compagnies pharmaceutiques pourrait introduire un biais dans l'étude et commander l'augmentation du nombre de DEC. Selon l'analyse du nombre de protocoles d'études sur des rats et les rapports définitifs des études menées sur des rats par la FDA. depuis 2010, on estime qu'une période de collecte de données de deux ans sera nécessaire pour atteindre l'objectif de cinquante DEC. La réussite de cet effort dépend de la participation active des compagnies pharmaceutiques, qui doivent soumettre des DEC aux ORM à des fins d'examen.

Processus de soumission des DEC

On demande aux commanditaires de soumettre des DEC à la FDA, à l' European Medicines Agency (EMA) de l'UE et au ministère de la Santé, du Travail et du Bien-être (MSTBE) du Japon aux adresses figurant ci-dessous. Nous demandons que les DEC soient expédiés à l'ensemble des trois ORM, que des programmes de mise au point de médicaments soient établis ou non dans chacune des régions. On exige des DEC pour *tous* les produits pharmaceutiques expérimentaux renfermant de petites molécules faisant l'objet d'une étude sur la cancérogénicité de deux ans menée sur des rats conformément aux lignes directrices ICH S1A, de même que pour les autres études en cours sur la cancérogénicité menées sur des rats, pourvu que la période d'administration ne dépasse pas 18 mois. On encourage de soumettre les résultats définitifs de l'étude de deux ans menée sur des rats lorsque ceux-ci sont disponibles, peu importe le moment de la demande de mise en marché.

Demande de la participation du public

Veillez soumettre vos commentaires concernant le changement proposé à l'approche de l'évaluation de la cancérogénicité, la période d'évaluation prospective visant à tester cette nouvelle approche et les facteurs du PP proposés pour inclure les documents d'évaluation de la cancérogénicité à l'adresse suivante : S'il vous plait vous référer à la lettre d'accompagnement pour les coordonnées.

Références

Cohen SM (2004) Human Carcinogenic Risk Evaluation: An Alternative Approach to the Two-Year Rodent Bioassay. *Toxicol Sci.* 80, 225–229

Cohen SM, Robinson D, MacDonald J. (2001) Alternative Models for Carcinogenicity Testing. *Toxicol. Sci* 64, 14-19

Contrera JF, Jacobs AC, DeGeorge JJ (1997) Carcinogenicity Testing and the Evaluation of Regulatory Requirements for Pharmaceuticals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 25, 130-145

Cook JC, Klienefelter GR, Hardisty JF, Sharpe RM, Foster PMD. a review of the physiology, pathology, mechanisms and relevance to humans. *Crit. Rev. Toxicol.* 29, 169-261.

McClain RM. (1989). The significance of hepatic microsomal enzyme induction and altered thyroid function in rats: *Toxicol Pathol* 17, 294-306.

Reddy MV, Sistare FD, Christensen JS, DeLuca JG, Wollenberg GK, DeGeorge JJ. (2010) An Evaluation of Chronic 6- and 12-Month Rat Toxicology Studies as Predictors of 2-Year Tumor Outcome. *Vet Pathol* 47:614 - 629

Sistare FD, Morton D, Alden C, Christensen J, Keller D, De Jonghe S, Storer RD, Reddy MV, Kraynak A, Trela B, Bienvenu J, Bjurström S, Bosmans V, Brewster D, Colman K, Dominick M, Evans J, Hailey JR, Kinter L, Liu M, Mahrt C, Marien D, Myer J, Perry R, Potenta D, Roth A, Sherratt P, Singer T, Slim R, Soper K, Fransson-Steen R, Stoltz J, Turner O, Turnquist S, van Heerden M, Woicke J, DeGeorge JJ. (2011) An Analysis of Pharmaceutical Experience with Decades of Rat Carcinogenicity Testing: Support for a Proposal to Modify Current Regulatory Guidelines. *Toxicologic Pathology* 39, 716-744

Van Oosterhout JPJ, Van der Laan JW, De Waal EJ, Olejniczak K, Hilgenfeld M, Schmidt V, Bass R (1997). The utility of Two Rodent species in Carcinogenic Risk Assessment of Pharmaceuticals in Europe. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 25, 6-17

Annexe 1. Facteurs du poids de la preuve à prendre en considération dans un document d'évaluation de la cancérogénicité

Chacun des facteurs énumérés ci-dessus doit être pris en considération lorsqu'on formule une prédiction sur le résultat et la valeur d'une étude sur la cancérogénicité de deux ans menée sur des rats ainsi qu'une évaluation globale et intégrée du risque carcinogène pour l'être humain. Certains facteurs peuvent être appropriés dans les deux, d'autres plus appropriés dans l'un d'entre eux ou pour d'autres fins.

- **Connaissance de la cible des médicaments et de la voie pharmacologique, de la pharmacologie secondaire et de la pharmacologie non ciblée, de même que de la distribution vers la cible des médicaments chez les rats et l'être humain.**

La connaissance de la cible et la voie liée à la mécanique/pharmacologie ainsi que la compréhension des caractéristiques pharmacologiques secondaires peuvent contribuer à la prédiction des résultats des études sur la cancérogénicité et améliorer la prédiction des carcinogènes potentiels pour l'être humain. On s'attend à ce que les DEC fournissent une évaluation exhaustive et essentielle de la connaissance des commanditaires au sujet de l'ensemble de telles caractéristiques, y compris un examen exhaustif des publications traitant particulièrement du risque de cancérogénicité. Voici des exemples de ces sources de données :

- o Expérience antérieure avec d'autres molécules de la classe de médicaments;
- o Expérience antérieure avec des polymorphismes génétiques humains de la cible ou de la voie;
- o Données provenant d'essais cliniques;
- o Modèles de rongeurs génétiquement modifiés;
- o Pharmacologie imprévue;
- o Perturbation hormonale;
- o Mesures des biomarqueurs génomiques des tissus ciblés.

- **Résultats d'études de toxicologie génétique**

Les critères des lignes directrices ICH S2 [R1] serviront à évaluer les données de toxicologie génétique en utilisant une approche du poids de la preuve.

- **Évaluation histopathologique d'études de toxicologie sur des doses répétées administrées à des rats**

Les facteurs de risque histopathologiques de néoplasies doivent être évalués dans le cadre de l'étude chronique de 6 mois menée chez des rats. On estime que les observations faites seulement dans le cadre d'études de toxicité sur des doses répétées administrées à des rats à court terme sont généralement de moindre valeur pour prédire le résultat d'une étude de deux ans menée sur des rats, mais elles doivent être traitées. Les observations histopathologiques d'intérêt particulier comprennent l'hypertrophie cellulaire, l'hyperplasie cellulaire diffuse ou focale, les lésions tissulaires persistantes ou l'inflammation chronique, les changements préneoplasiques et les tumeurs. Il est important de prendre note que les tumeurs hépatiques sont observées à une fréquence relativement élevée chez le rat, parfois en concomitance avec des tumeurs à cellules de Leydig et des tumeurs à cellules

folliculaires thyroïdiennes. L'hypertrophie hépatocellulaire associée à une augmentation du poids du foie est souvent la conséquence d'une induction des enzymes hépatiques, celle-ci correspondant à un mécanisme bien compris de la tumorigenèse spécifique des rongeurs à ces endroits, phénomène très peu pertinent pour l'être humain (McClain, 1989; Cook et al., 1999).

- **Marges d'exposition dans le cadre d'études chroniques de toxicologie menées sur des rats**

Une marge d'exposition élevée dans le cadre d'une étude chronique de toxicologie menée sur des rats en l'absence de tout facteur de risque carcinogène peut fournir un soutien supplémentaire en vue d'une dérogation relative à une étude sur la cancérogénicité. L'incapacité à obtenir une marge d'exposition élevée dans le cadre d'une étude chronique de toxicologie menée sur des rats en raison de limites sur le plan de la tolérabilité, de la pharmacologie ou de l'absorption, n'exclut pas une dérogation relative à une étude sur la cancérogénicité.

- **Signe d'une perturbation hormonale**

Il faudrait prendre en compte les signes d'une perturbation hormonale dans le cadre d'études de toxicologie portant tant sur des doses répétées que sur la reproduction. De tels signes pourraient être liés au poids, aux modifications macroscopiques ou microscopiques des organes endocriniens ou à des paramètres provenant d'études de toxicologie sur la reproduction. Les taux sériques d'hormones peuvent se révéler utiles pour aborder ces observations, mais ils ne sont pas toujours essentiels.

- **Immunosuppression**

L'immunosuppression peut constituer un facteur causal de la tumorigenèse chez l'être humain. À ce titre, les paramètres immunotoxicologiques doivent être examinés conformément aux lignes directrices ICH S8.

- **Études spéciales et paramètres**

Les données provenant de souches spéciales, de nouveaux biomarqueurs, des technologies novatrices et des systèmes de tests de rechange peuvent être soumis avec une justification scientifique afin d'aider à expliquer ou à prédire des voies et des mécanismes carcinogènes chez les animaux ou l'être humain lorsque ceux-ci peuvent offrir une contribution significative.

- **Résultats d'une étude chronique menée chez des non-rongeurs**

L'évaluation des facteurs de risque carcinogène dans le cadre d'études de toxicologie menée chez des non-rongeurs doit être prise en considération pour évaluer le risque chez l'être humain, sans tenir compte des résultats de l'étude chronique sur des rats.

- **Étude sur des souris transgéniques**

Une étude menée sur des souris transgéniques (habituellement des souris rasH2 ou p53+/-) n'est pas nécessaire aux fins de l'établissement de l'argument du PP. Cependant, si elle est menée au cas par cas, l'étude sur la cancérogénicité menée sur des souris transgéniques peut contribuer au PP.