



Avis

Notre référence : 15-114073-949

L'adoption pour l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (l'ICH) ligne directrice : S10 : Évaluation du potentiel phototoxique des produits pharmaceutiques

Santé Canada a le plaisir d'annoncer l'adoption de cette ligne directrice de l'ICH S10 : Évaluation du potentiel phototoxique des produits pharmaceutiques.

Cette 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 doit être lu en parallèle avec cette d'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices applicables du Santé Canada.

Santé Canada est conscient que la portée et l'objet de ses lignes directrices actuelles peuvent ne pas toujours correspondre en totalité à ceux des lignes directrices de l'ICH qui sont introduites dans le cadre de l'engagement du Santé Canada envers l'harmonisation à l'échelle internationale et le Processus de l'ICH. Dans de tels cas, les lignes directrices de l'ICH adoptées par du Santé Canada auront préséance.

Santé Canada a pris l'engagement d'éliminer ces incohérences par la mise en oeuvre d'un plan de travail graduel qui examinera l'impact lié à l'adoption des lignes directrices de l'ICH. Ce processus aboutira à la modification ou, si les révisions à apporter sont trop nombreuses, au retrait de certaines lignes directrices du Santé Canada.

Plusieurs lignes directrices, incluant celle-ci, sont disponibles sur le site web de Santé Canada (<http://www.hc-sc.gc.ca/index-fra.php>).

Si vous avez des questions ou commentaires concernant cette ligne directrice, veuillez communiquer avec :

Bureau du métabolisme, de l'oncologie et des sciences de la reproduction (BMOSR)

Courriel : Enquetes_bmosr@hc-sc.gc.ca

Téléphone : 613-941-3171

Télécopieur : 613-941-1365



Santé
Canada Health
Canada

LIGNE DIRECTRICE

Évaluation du potentiel phototoxique des produits
pharmaceutiques
ICH thème S10

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Date d'approbation	2016/01/22
Date mis en vigueur	2016/01/22

Direction générale des produits de santé et des aliments

Canada

<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 Direction générale des produits de santé et des aliments (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 considérablement les facteurs de risque pour la santé de la population canadienne tout en maximalisant la sûreté que procure le système de réglementation des produits de santé et des aliments; et • en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains et en leur fournissant les renseignements nécessaires pour qu'ils prennent des décisions éclairées quant à leur santé. <p style="text-align: right;"><i>Direction générale des produits de santé et de aliments</i></p>
--	--

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2016

also available in English under the following Title: S10: Photosafety Evaluation of Pharmaceuticals

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 doit être lu en parallèle avec la lettre d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices applicables à Santé Canada.

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.

Ce document doit accompagner cet avis et les sections appropriées des autres lignes directrices concernées.

Historique du document

Code	Historique	Date
S10	Approbation par le Comité directeur à l'étape 2 et diffusion aux fins de consultation publique.	Le 15 novembre 2012

Version la plus récente de l'étape 4

S10	Approbation par le Comité directeur à l'étape 4 et adoption recommandée aux trois organes de réglementation de l'ICH.	13 novembre 2013
-----	---	---------------------

Table des matières

1. INTRODUCTION	1
1.1 Objectifs de la ligne directrice	1
1.2 Contexte	1
1.3 Portée de la ligne directrice	2
1.4 Principes généraux	2
2. FACTEURS DONT ON DOIT TENIR COMPTE LORS D'UNE ÉVALUATION DU POTENTIEL PHOTOTOXIQUE.....	3
2.1 Propriétés photochimiques	3
2.2 Distribution tissulaire et pharmacocinétique.....	4
2.3 Considérations relatives aux métabolites	5
2.4 Propriétés pharmacologiques	5
3. ÉPREUVES NON CLINIQUES D'ÉVALUATION DU POTENTIEL PHOTOTOXIQUE .	6
3.1 Considérations générales.....	6
3.2 Épreuves chimiques d'évaluation de la photoréactivité	7
3.3 Épreuves d'évaluation in vitro de la phototoxicité	7
3.4 Évaluation du potentiel phototoxique de substances pour l'administration générale à l'aide d'épreuves in vivo	8
3.5 Évaluation du potentiel phototoxique de substances pour l'administration cutanée à l'aide d'épreuves in vivo	10
4. ÉVALUATION CLINIQUE DU POTENTIEL PHOTOTOXIQUE.....	11
5. STRATÉGIES D'ÉVALUATION.....	11
5.1 Recommandations visant les produits pharmaceutiques administrés par voie générale	13
5.1.1 Évaluation du potentiel de phototoxicité	13
5.1.2 Évaluation expérimentale de la phototoxicité.....	13
5.2 Recommandations visant les produits pharmaceutiques administrés par voie cutanée .	14
5.2.1 Évaluation du potentiel de phototoxicité	14
5.2.2 Évaluation expérimentale du potentiel phototoxique et photoallergène.....	15
6. NOTES DE FIN.....	16
7. GLOSSAIRE	18
8. RÉFÉRENCES	19

1. INTRODUCTION

1.1 Objectifs de la ligne directrice

Le présent document vise à fournir des recommandations en matière de normes internationales concernant l'évaluation du potentiel phototoxique, et à harmoniser ces évaluations présentées en soutien aux essais cliniques réalisés sur des humains et aux autorisations de mise sur le marché, relativement aux produits pharmaceutiques. Il énumère les facteurs devant mener à une évaluation du potentiel phototoxique et ceux devant conduire à une évaluation additionnelle, et il devrait être lu avec la section 14 de la ligne directrice M3(R2) de l'ICH sur les épreuves de phototoxicité (réf. 1). La présente ligne directrice devrait permettre de réduire la probabilité qu'il existe d'importantes différences entre les recommandations visant l'évaluation du potentiel phototoxique d'une région à l'autre.

La présente ligne directrice est divisée en plusieurs sections. La section 2 énumère les facteurs dont on doit tenir compte dans toute évaluation du potentiel phototoxique. La section 3 recense les épreuves de phototoxicité non cliniques actuelles, sans décrire les processus particuliers des épreuves. La section 4 aborde l'évaluation clinique du potentiel phototoxique. La section 5 explique comment évaluer le potentiel phototoxique de médicaments administrés par les voies qui doivent produire une exposition générale ou par la voie cutanée, en fonction des considérations et des épreuves décrites dans les sections 2, 3 et 4.

On doit envisager d'utiliser des méthodes d'évaluation du potentiel phototoxique ou des données cliniques qui ne portent pas sur des animaux et qui peuvent réduire l'utilisation d'animaux, conformément au principe des 3R (remplacer, réduire, réformer).

1.2 Contexte

La ligne directrice M3(R2) de l'ICH fournit certains renseignements concernant le moment choisi pour l'évaluation du potentiel phototoxique, relativement au développement clinique. On recommande de procéder à une évaluation initiale du potentiel phototoxique et, le cas échéant, à une évaluation expérimentale avant l'exposition d'un grand nombre de sujets (phase 3). De même, la ligne directrice S9 de l'ICH (réf. 2) décrit le moment choisi pour l'évaluation du potentiel phototoxique des produits destinés à l'oncologie. Cependant, ni la ligne directrice M3(R2) ni la S9 de l'ICH ne fournissent des renseignements concernant les processus particuliers des épreuves. La présente ligne directrice (S10) de l'ICH comporte des renseignements à propos des situations dans lesquelles une évaluation du potentiel phototoxique est justifiée, ainsi que de possibles stratégies d'évaluation.

1.3 Portée de la ligne directrice

La présente ligne directrice s'applique généralement aux nouveaux ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA), aux nouvelles préparations cliniques d'excipients pour l'application cutanée (y compris les timbres transdermiques) et aux produits de traitement photodynamique.

Elle ne donne pas de directives précises sur les produits pharmaceutiques administrés par voie oculaire, car la fiabilité des méthodes *in vitro* pour la prévision de la phototoxicité oculaire est inconnue et il n'existe aucune méthode *in vivo* normalisée d'évaluation de la phototoxicité des produits administrés par voie oculaire (voir la remarque 1).

Les médicaments pour le traitement photodynamique sont mis au point en tenant compte de la réactivité photochimique inhérente à la pharmacologie voulue, et une évaluation additionnelle de leur phototoxicité n'est habituellement pas justifiée. Cependant, une évaluation de la toxicocinétique et de la distribution tissulaire des médicaments pour le traitement photodynamique est justifiée en vue de permettre la gestion appropriée des risques chez les patients.

La présente ligne directrice ne s'applique généralement pas aux peptides, aux protéines, aux conjugués anticorps-médicament ou aux oligonucléotides. En outre, elle ne s'applique pas aux composants de produits commercialisés, à moins qu'il y ait un nouveau motif de préoccupation relatif à l'IPA ou à un excipient [par exemple (p. ex.), changement de forme pharmaceutique d'un comprimé à une crème topique].

1.4 Principes généraux

L'évaluation du potentiel phototoxique d'un produit pharmaceutique est un processus intégré qui peut comporter une évaluation des caractéristiques photochimiques, de données provenant d'études non cliniques et de renseignements sur l'innocuité pour les humains. L'évaluation du potentiel phototoxique vise à déterminer si des mesures de réduction des risques sont nécessaires afin de prévenir des effets indésirables chez les humains.

Quatre effets distincts ont été abordés, relativement à l'évaluation du potentiel phototoxique d'un produit : la phototoxicité, le potentiel photoallergène, la photogénotoxicité et la photocancérogénicité. Les épreuves de photogénotoxicité (remarque 2) et de photocancérogénicité (remarque 6 de la ligne directrice M3[R2] de l'ICH) ne sont actuellement pas jugées utiles pour l'évaluation des produits pharmaceutiques destinés aux humains. La présente ligne directrice n'aborde que les effets de phototoxicité et de photoallergie, définis comme suit :

- Phototoxicité (photoirritation) : Réaction tissulaire aiguë causée par un produit chimique photoréactif.

- Photoallergie : Réaction à médiation immunitaire à un produit chimique causée par la formation de photoproduits (p. ex., adduits protéiques) à la suite d'une réaction photochimique.

On emploie occasionnellement le terme général « photosensibilisation » afin de décrire toute réaction tissulaire causée par la lumière. Toutefois, afin de faire une distinction claire entre les phénomènes de photoallergie et de phototoxicité, le terme « photosensibilisation » n'est pas utilisé dans la présente ligne directrice.

Un produit chimique a des effets phototoxiques et/ou photoallergènes s'il présente les caractéristiques suivantes :

- absorbe la lumière dont la longueur d'onde se situe dans l'intervalle de la lumière naturelle du soleil [de 290 à 700 nanomètre (nm)];
- produit une espèce réactive après une absorption de lumière allant des rayons ultraviolets (UV) à la lumière visible (UV-visible);
- est suffisamment distribué dans des tissus exposés à la lumière (p. ex., peau, yeux).

Si une ou plusieurs de ces conditions ne sont pas remplies, un composé ne soulève habituellement pas de préoccupations relatives à la phototoxicité directe. Cependant, une sensibilité accrue de la peau à la lumière peut aussi être le fait de mécanismes indirects. Ces mécanismes ne sont généralement pas visés par les épreuves décrites dans la présente ligne directrice (voir aussi la section 2.4).

2. FACTEURS DONT ON DOIT TENIR COMPTE LORS D'UNE ÉVALUATION DU POTENTIEL PHOTOTOXIQUE

2.1 Propriétés photochimiques

La première étape de l'évaluation du potentiel photoréactif doit permettre de savoir si le composé absorbe des photons à une longueur d'onde située dans l'intervalle de 290 à 700 nm. Un composé dont le coefficient d'absorption molaire (CAM) est supérieur à $1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ lorsqu'il est exposé à toute longueur d'onde de 290 à 700 nm (réf. 3) n'est pas considéré comme suffisamment photoréactif pour causer une phototoxicité directe (prière de consulter la remarque 3 pour de plus amples renseignements).

L'excitation des molécules par la lumière peut entraîner la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), notamment d'anions superoxydes et d'oxygène singulet, par des mécanismes de transfert d'énergie. Même dans les cas où la photoréactivité a d'autres effets moléculaires (p. ex., formation de photoadduits ou de photoproduits cytotoxiques), il semble qu'habituellement, des ERO soient aussi produites. Ainsi, la production d'ERO à la suite d'une irradiation UV-visible peut indiquer un potentiel de phototoxicité.

Les épreuves de photostabilité (réf. 4) peuvent aussi révéler le potentiel de photoréactivité. Toutefois, tous les composés photoréactifs ne peuvent être détectés dans ces conditions, et la photodégradation en soi ne signifie pas qu'un médicament sera phototoxique. Par conséquent, les épreuves de photostabilité ne devraient pas servir à elles seules à déterminer si une évaluation supplémentaire du potentiel phototoxique est nécessaire.

Les évaluations des propriétés photochimiques doivent être menées dans le respect de normes scientifiques de qualité supérieure, à l'aide de dossiers de données facilement accessibles, ou conformément à de bonnes pratiques de travail en laboratoire et de bonnes pratiques de fabrication.

2.2 Distribution tissulaire et pharmacocinétique

La concentration d'un produit chimique photoréactif dans un tissu au moment de l'exposition à la lumière est un paramètre pharmacocinétique très important servant à déterminer si une réaction phototoxique se produira. Cette concentration dépend de divers facteurs, comme la concentration plasmatique, l'irrigation sanguine du tissu, le partage entre les compartiments vasculaires, interstitiels et cellulaires, ainsi que la liaison, la rétention et l'accumulation tissulaires du produit chimique. La durée de l'exposition dépend de la vitesse d'élimination, mesurée d'après les demi-vies plasmatique et tissulaire. Ensemble, ces paramètres définissent le temps de résidence moyen du produit chimique photoréactif dans le tissu.

La liaison, la rétention ou l'accumulation tissulaires d'un composé ne sont pas essentielles à une réaction phototoxique. Si une molécule est suffisamment photoréactive, elle peut engendrer une réaction phototoxique à la concentration atteinte dans le plasma ou le liquide interstitiel. Cependant, les composés ayant une longue demi-vie plasmatique, un temps de résidence moyen prolongé dans des tissus exposés au soleil ou dont le rapport de la concentration tissu:plasma est élevé sont plus susceptibles de produire une réaction phototoxique que les composés dont la demi-vie, le temps de résidence ou le rapport tissu:plasma sont inférieurs. En outre, plus la concentration d'un composé est maintenue longtemps au-delà du seuil critique d'apparition d'une réaction photochimique, plus longtemps une personne est exposée à un risque de phototoxicité.

Bien qu'il soit scientifiquement plausible d'envisager l'existence d'un seuil de concentration tissulaire en dessous duquel le risque de réactions phototoxiques serait négligeable, aucune donnée ne délimite actuellement de tels seuils génériques pour tous les composés. Néanmoins, il est possible de justifier, au cas par cas, qu'une évaluation supplémentaire du potentiel phototoxique n'est pas nécessaire, en fonction des concentrations réelles ou anticipées du médicament chez l'humain et en tenant compte des facteurs susmentionnés. Il pourrait s'agir, par exemple 1) d'un médicament pour lequel le niveau d'exposition générale est très faible ou 2) d'un médicament dont la demi-vie plasmatique ou la résidence tissulaire est très courte.

La liaison d'un composé aux éléments tissulaires (p. ex., mélanine, kératine) est l'un des mécanismes par lequel la rétention ou l'accumulation tissulaire peuvent se produire. Bien que la liaison à la mélanine puisse accroître la concentration tissulaire, l'expérience acquise avec les médicaments se liant à la mélanine laisse indiquer qu'une telle liaison ne soulève pas à elle seule de préoccupations relatives au potentiel phototoxique.

Une étude portant sur la distribution tissulaire d'une seule dose, menée sur des animaux évalués à plusieurs moments après l'administration, fournit généralement une estimation adéquate des rapports des concentrations tissu:plasma, du temps de résidence dans les tissus et du potentiel de rétention et d'accumulation. Lors d'une telle étude, l'intervalle entre les points temporels d'évaluation doit être établi en vue de tenir compte de la demi-vie du médicament.

On a constaté que les composés activés par la lumière visible et présentant une longue demi-vie d'élimination dans les tissus internes provoquent des lésions à ces tissus s'ils sont exposés à une lumière intense durant des interventions médicales. Par conséquent, on devrait mesurer la distribution dans les tissus internes et estimer la demi-vie propre aux tissus des composés activés par la lumière visible et à forte phototoxicité *in vivo* ou connus pour être phototoxiques en raison de leur mécanisme d'action, comme les médicaments pour le traitement photodynamique. Les médicaments qui n'absorbent que les UV ou dont la demi-vie d'élimination tissulaire est courte ne devraient pas présenter de risque pour les tissus internes, même s'ils sont reconnus comme étant photoréactifs.

2.3 Considérations relatives aux métabolites

Il n'est généralement pas nécessaire d'effectuer une évaluation du potentiel phototoxique des métabolites, car ces derniers ne produisent habituellement pas de chromophores qui diffèrent considérablement de ceux de la molécule mère.

2.4 Propriétés pharmacologiques

Dans de nombreux cas, la phototoxicité médicamenteuse relève de la structure chimique et non de la pharmacologie. Toutefois, certaines propriétés pharmacologiques (p. ex., immunosuppression, perturbation de l'homéostasie de l'hème) peuvent accroître la sensibilité aux effets causés par la lumière, comme l'irritation cutanée ou la formation de tumeurs cutanées attribuables aux UV. Les méthodes d'évaluation décrites dans le présent document ne sont pas conçues pour détecter ces types de mécanismes indirects. Certains de ces mécanismes indirects peuvent être détectés et évalués à l'aide d'autres épreuves non cliniques de pharmacologie ou de toxicité. Cependant, la phototoxicité associée à d'autres mécanismes indirects peut ne devenir apparente qu'avec l'expérience chez des humains.

3. ÉPREUVES NON CLINIQUES D'ÉVALUATION DU POTENTIEL PHOTOTOXIQUE

3.1 Considérations générales

Des conditions soigneusement choisies, qui tiennent compte à la fois du système du modèle et de l'exposition à un spectre pertinent d'irradiation, sont essentielles aux épreuves non cliniques d'évaluation du potentiel phototoxique. Idéalement, une épreuve non clinique devrait présenter à la fois une sensibilité et une spécificité élevées [c'est-à-dire (c.-à-d.) de faibles taux de faux négatifs et de faux positifs]. Toutefois, afin de soutenir les méthodes d'évaluation décrites dans le présent document, il est très important que les évaluations non cliniques du potentiel phototoxique présentent une sensibilité élevée se traduisant par une faible fréquence de faux négatifs (c.-à-d. une valeur prédictive négative élevée), car des résultats négatifs aux épreuves ne justifient pas une évaluation supplémentaire du potentiel phototoxique. Les épreuves non cliniques actuelles, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*, sont principalement axées sur la détection d'une phototoxicité potentielle, qui peut ou non se traduire par une phototoxicité pertinente sur le plan clinique.

Le choix des conditions d'irradiation est crucial, tant pour les épreuves *in vitro* qu'*in vivo*. La lumière solaire naturelle couvre le plus large spectre de lumière auquel les humains peuvent être régulièrement exposés. Toutefois, la lumière solaire en soi n'est pas bien définie et dépend de nombreux facteurs, comme la latitude, l'altitude, la saison, l'heure et les conditions météorologiques. En outre, la sensibilité de la peau d'un humain à la lumière solaire naturelle dépend de nombreux facteurs personnels (p. ex., type de peau, siège anatomique, degré de bronzage). Divers organismes ont défini des conditions normalisées d'exposition à la lumière du soleil. On doit tenir compte de ces normes (p. ex., réf. 5) afin d'évaluer le caractère approprié d'un simulateur solaire, et l'on doit normaliser l'éclairement énergétique et la dose d'irradiation en fonction de la proportion en UVA du spectre appliqué. Des doses d'UVA de 5 à 20 J/cm² sont utilisées avec succès dans les évaluations *in vitro* et *in vivo* actuelles de la phototoxicité. Ces doses d'UVA sont comparables à celles obtenues durant des activités prolongées menées à l'extérieur pendant l'été vers midi, dans les régions tempérées et au niveau de la mer. Chez les humains, les coups de soleil causés par les UVB limitent normalement l'exposition à la lumière solaire. Cependant, lors des épreuves non cliniques d'évaluation de la phototoxicité, la quantité d'UVB ne devrait pas limiter l'irradiation globale et peut être atténuée (partiellement filtrée) afin que les doses d'UVA appropriées puissent être mises à l'épreuve sans réduire la sensibilité du test. La pénétration des rayons UVB dans la peau des humains est principalement limitée à l'épiderme, alors que les UVA peuvent atteindre le sang capillaire. Par conséquent, dans le cas des médicaments à action générale, on considère que la pertinence de l'activation photochimique par les UVB est moins importante, sur le plan clinique, que l'activation par les UVA. Toutefois, l'irradiation par les UVB est pertinente dans le cas des préparations topiques appliquées sur des tissus exposés à la lumière.

Le choix et la surveillance des sources lumineuses appropriées (distribution spectrale, éclairage énergétique et dose) et des interventions utilisées doivent être clairement décrits dans la méthodologie de l'étude (p. ex., réf. 6).

3.2 Épreuves chimiques d'évaluation de la photoréactivité

Si une entreprise qui met au point un médicament décide d'en évaluer la photoréactivité, l'épreuve doit être qualifiée à l'aide de substances pharmaceutiques dans les conditions appropriées en vue de démontrer la sensibilité de l'épreuve. Il peut s'agir entre autres de l'épreuve de détection d'ERO (p. ex., réf. 7). Les données permettent de croire que cette épreuve a une sensibilité élevée pour prédire si une substance est directement phototoxique *in vivo*. Cependant, sa spécificité est faible et elle produit un pourcentage élevé de faux positifs. Un résultat négatif à cette épreuve, si elle est menée dans les conditions appropriées, indiquerait une très faible probabilité de phototoxicité, si une concentration de 200 µM peut être obtenue, alors qu'un résultat positif (peu importe la concentration) ne serait qu'une incitation à effectuer une évaluation de suivi.

3.3 Épreuves d'évaluation *in vitro* de la phototoxicité

On a mis au point un certain nombre d'épreuves *in vitro* dans le but d'évaluer le potentiel phototoxique de produits chimiques. Certaines de ces épreuves n'ont pas été qualifiées pour un usage avec des produits pharmaceutiques. Certaines épreuves portent sur des composés dissous dans le milieu de culture et elles conviennent souvent aux matières actives ou aux excipients des produits pharmaceutiques, selon leur solubilité. D'autres se font par l'application directe sur la surface d'une préparation tissulaire et peuvent convenir à évaluer des préparations complètes prévues pour l'application topique.

L'épreuve la plus utilisée est l'essai de phototoxicité *in vitro* 3T3 NRU (pour *Neutral Red Uptake* ou « absorption du rouge neutre »), pour lequel l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) fournit des lignes directrices (réf. 6). Elle est actuellement considérée comme étant le test de dépistage *in vitro* qui convient le mieux aux composés solubles.

Bien que l'ancien exercice de validation de l'European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM) mené sur cet essai avait indiqué une sensibilité de 93 % et une spécificité de 84 %, l'expérience au sein de l'industrie pharmaceutique laisse croire que la spécificité est beaucoup plus faible. Le protocole original de l'OCDE n'a pas été validé pour les produits pharmaceutiques en particulier. Ainsi, certaines modifications apportées au protocole original de l'OCDE ont été proposées afin de contrer la faible spécificité observée avec les substances pharmaceutiques (voir la remarque 4). Ces modifications proposées conviennent à l'évaluation des produits pharmaceutiques. La sensibilité de l'essai de phototoxicité *in vitro* 3T3 NRU est élevée et, si un composé produit un résultat négatif à cet essai, la probabilité qu'il soit

phototoxique chez les humains est très basse. Cependant, un résultat positif à l'essai de phototoxicité in vitro 3T3 NRU ne devrait pas être considéré comme un indicateur d'un risque probable de phototoxicité clinique, mais plutôt comme une incitation à effectuer une évaluation de suivi.

La lignée cellulaire BALB/c 3T3 est sensible aux UVB et les conditions initiales d'irradiation recommandées (réf. 6) comprennent l'usage de filtres en vue d'atténuer les longueurs d'onde inférieures à 320 nm. Toutefois, en fonction de la source lumineuse et des filtres utilisés, le rapport UVB:UVA peut être ajusté afin qu'il soit possible d'évaluer la phototoxicité causée par les UVB lors de cet essai. La phototoxicité causée par les UVB est rarement un problème associé aux produits pharmaceutiques à exposition générale, car les UVB traversent l'épiderme en quantité minimale. Cependant, la phototoxicité causée par les UVB concerne davantage les produits topiques. En ce qui a trait aux produits d'application topique qui absorbent principalement le spectre des UVB et pour lesquels on désire effectuer une évaluation in vitro, on peut envisager d'avoir recours à l'essai de phototoxicité in vitro 3T3 NRU avec des conditions d'irradiation modifiées (voir ci-dessus). On peut aussi envisager d'utiliser des modèles cutanés in vitro qui tolèrent mieux les UVB.

Des modèles d'épiderme humain reconstitué comportant une couche cornée permettent l'évaluation de divers types de substances d'application topique, allant de produits chimiques purs à des préparations cliniques finales. Les épreuves sur épiderme humain reconstitué mises au point jusqu'à maintenant mesurent la viabilité des cellules avec et sans irradiation. Ces épreuves semblent pouvoir détecter les substances connues pour avoir des effets phototoxiques aigus chez les humains. Toutefois, la sensibilité de certaines épreuves peut être inférieure à celle de l'épiderme humain in vivo, alors que la plus faible concentration produisant un résultat positif peut être supérieure à celle nécessaire pour produire un tel résultat sur l'épiderme humain in vivo. Il est donc important de comprendre la sensibilité de l'épreuve choisie et, si cela convient et est possible, d'ajuster les conditions de l'essai en conséquence (p. ex., mettre à l'épreuve des préparations plus puissantes, prolonger le temps d'exposition).

Il n'existe aucun modèle in vitro d'évaluation de la phototoxicité oculaire en soi, peu importe la voie d'administration. Bien que des résultats négatifs à l'essai de phototoxicité in vitro 3T3 NRU ou à une épreuve effectuée sur un épiderme humain reconstitué puissent permettre de croire à un faible risque, on ignore la valeur prédictive de ces épreuves en ce qui concerne la phototoxicité oculaire.

3.4 Évaluation du potentiel phototoxique de substances pour l'administration générale à l'aide d'épreuves in vivo

Des épreuves d'évaluation du potentiel phototoxique de composés à administration générale ont été effectuées sur diverses espèces, y compris le cobaye, la souris et le rat. On n'a établi aucune

méthodologie normalisée pour les études; par conséquent, les facteurs suivants peuvent être considérés comme des pratiques exemplaires.

Le choix de l'espèce doit se faire en fonction de la sensibilité à l'irradiation (c.-à-d. la dose érythème minimale), de la tolérance à la chaleur et de l'activité des substances références. Il existe des modèles offrant des animaux pigmentés ou non pigmentés. Bien que les peaux non pigmentées aient tendance à être plus sensibles que les peaux pigmentées, en ce qui a trait à la phototoxicité, on doit envisager d'avoir recours à une peau pigmentée pour les IPA qui se lient fortement à la mélanine (voir la section 2.2) si les expositions convenables dans les tissus cibles ne peuvent pas être assurées autrement.

Si l'on désire mener une étude *in vivo* sur la phototoxicité, il est souhaitable de disposer de certains renseignements à propos du profil pharmacocinétique du composé avant de concevoir l'étude. Ainsi, on s'assure que l'irradiation des animaux est effectuée au moment où la concentration maximale (T_{max}) est atteinte et que le choix de la durée de l'étude convient à l'exposition clinique prévue. Si les données pharmacocinétiques pertinentes ne sont pas accessibles, elles doivent être recueillies lors de l'étude *in vivo* sur la phototoxicité.

Bien que la phototoxicité soit habituellement une réaction aiguë, la durée d'un essai *in vivo* doit être soigneusement étudiée. L'accumulation d'un composé dans des tissus exposés à la lumière concernés après une administration répétée peut entraîner une réaction phototoxique accrue. De même, l'irradiation répétée après l'administration de chaque dose peut aussi provoquer une réaction phototoxique accrue, en raison de l'accumulation des atteintes. Généralement, les études portant sur l'administration clinique du produit pendant un ou plusieurs jours conviennent, si elles sont réalisables. On peut soumettre les tissus à une ou plusieurs irradiations quotidiennes après l'administration de la substance (autour de la T_{max}).

Le choix de la dose des médicaments à action générale pour l'évaluation non clinique de la phototoxicité *in vivo* doit étayer une évaluation du risque significatif chez l'humain. Dans le cadre de telles études, on considère adéquate une dose maximale conforme aux recommandations en matière d'études de la toxicité générale de la section 1.5 de la ligne directrice M3(R2) de l'ICH. Si la dose maximale produit un résultat négatif, l'évaluation de doses plus faibles n'est habituellement pas justifiée. Cependant, si l'on anticipe un résultat positif, des groupes recevant des doses supplémentaires peuvent étayer une évaluation du risque en fonction de la dose sans effet nocif observé (DSENO), habituellement par la comparaison entre les concentrations maximales (C_{max}). Des témoins non irradiés et recevant l'excipient peuvent permettre de repérer la phototoxicité associée au composé et de faire la distinction entre les réactions indésirables causées par l'irradiation et celles ne découlant pas de l'irradiation. Si l'exposition générale maximale obtenue chez les animaux est inférieure à l'exposition clinique, la fiabilité d'un résultat négatif pour la prédiction d'un risque chez l'humain est contestable.

Les signes précoces les plus sensibles d'une phototoxicité provoquée par un composé sont habituellement l'érythème, suivi de l'œdème, à une dose d'irradiation normalement sous-érythématogène. Le type de réaction peut varier d'un composé à l'autre. On doit évaluer le lien avec la dose et le temps de toute réaction de phototoxicité décelée et, dans la mesure du possible, déterminer la DSENO. La détermination du risque peut être confirmée par des critères additionnels (p. ex., marqueurs précoces de l'inflammation dans les réactions cutanées ou lymphatiques indiquant une irritation aiguë).

Si l'on effectue une étude de phototoxicité sur des animaux à propos d'un médicament à action générale qui absorbe la lumière supérieure à 400 nm, on doit évaluer le potentiel phototoxique sur la rétine à l'aide d'une analyse histopathologique détaillée. Dans le cas des composés qui n'absorbent que la lumière inférieure à 400 nm, l'évaluation des risques sur la rétine n'est habituellement pas justifiée, car ces longueurs d'onde n'atteignent pas la rétine de l'humain adulte, en raison de la pénétration limitée de la cornée, du cristallin et du corps vitré.

La qualité des essais de phototoxicité *in vivo* qui ne sont pas officiellement validés doit être démontrée à l'aide de composés de référence appropriés, notamment des produits pharmaceutiques. On doit inclure des composés qui sont phototoxiques chez l'humain et qui représentent différentes classes chimiques et différents mécanismes de phototoxicité afin d'établir le caractère adéquat des épreuves. Dans le cas de la phototoxicité rétinienne, on recommande d'utiliser un composé de référence dont le profil d'absorption de la lumière se situe dans le spectre de la lumière visible (c.-à-d. au-delà de 400 nm). L'utilisation concomitante d'un composé de contrôle positif n'est peut-être pas justifiée si l'épreuve *in vivo* a été officiellement validée ou a obtenu l'acceptation générale et est établie dans les installations d'essai.

Il n'est pas recommandé d'effectuer des épreuves de photoallergie pour des composés administrés par voie générale. Chez les humains, les réactions de photoallergie à la suite de l'administration par voie générale sont rares et il n'existe aucune épreuve non clinique officielle du potentiel photoallergène de composés administrés par voie générale.

3.5 Évaluation du potentiel phototoxique de substances pour l'administration cutanée à l'aide d'épreuves *in vivo*

Les principales recommandations visant l'évaluation des produits pour l'administration par voie générale s'appliquent également aux substances administrées par voie cutanée, notamment en ce qui a trait au choix des espèces, à la durée de l'étude et aux conditions de l'irradiation. En général, la préparation clinique des produits pharmaceutiques à administration cutanée doit être évaluée. Dans la mesure du possible, les conditions cliniques d'administration prévues doivent être respectées. L'irradiation de la zone exposée doit se dérouler à un moment précis après l'application et le délai entre l'application et l'irradiation doit être justifié en fonction des propriétés particulières de la préparation évaluée. Les signes de phototoxicité doivent être évalués selon des critères d'évaluation pertinents (voir la section 3.4). La sensibilité de l'épreuve

doit être démontrée à l'aide de composés de référence appropriés. L'évaluation de la concentration générale du médicament n'est généralement pas justifiée lors des études sur la phototoxicité de produits administrés par voie cutanée.

On a souvent évalué la photoallergie de contact dans le cadre d'études non cliniques, ainsi que la phototoxicité aiguë (photoirritation) des produits pharmaceutiques administrés par voie cutanée. Cependant, aucune validation officielle de telles épreuves n'a été effectuée. Bien que l'on considère que la photoirritation observée lors de ces études est pertinente chez l'humain, on ne connaît pas la prédictivité de ces études, relativement à la photoallergie chez l'humain. À des fins réglementaires, de telles épreuves non cliniques de photoallergie ne sont généralement pas recommandées.

4. ÉVALUATION CLINIQUE DU POTENTIEL PHOTOTOXIQUE

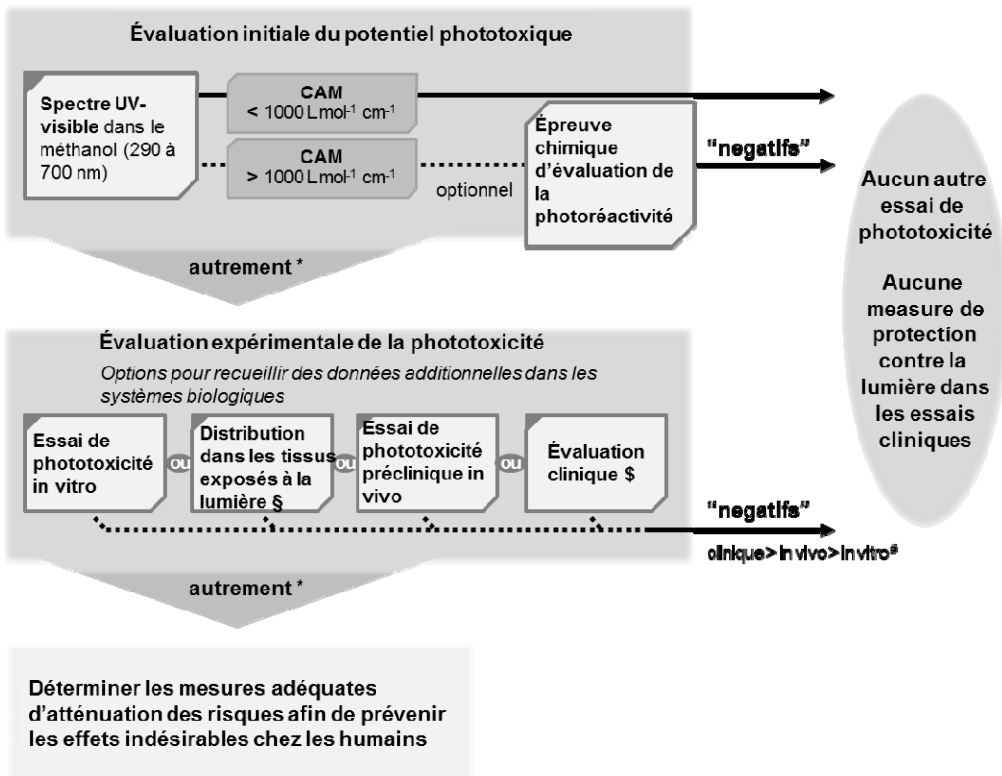
S'il y a lieu, il existe diverses façons d'obtenir des données relatives aux humains, notamment par la déclaration normalisée des effets indésirables ou par un essai clinique conçu pour évaluer le potentiel phototoxique. Le choix de la stratégie précise est déterminé selon chaque cas.

5. STRATÉGIES D'ÉVALUATION

Le choix de la stratégie d'évaluation du potentiel phototoxique appartient à l'entreprise qui met au point le médicament. Dans la ligne directrice M3(R2) de l'ICH, on suggère d'effectuer une évaluation initiale du potentiel de phototoxicité en fonction des propriétés photochimiques et de la classe pharmacologique et chimique de la substance avant d'entreprendre des études chez des patients en consultation externe. On recommande d'effectuer la caractérisation du spectre d'absorption UV-visible à titre d'évaluation initiale, car elle peut rendre inutile toute évaluation du potentiel phototoxique supplémentaire. En outre, la distribution dans la peau et les yeux peut être évaluée et fournir des renseignements additionnels à propos du risque chez l'humain et en vue des recommandations visant des épreuves supplémentaires. Puis, si on le juge opportun, on doit mener une évaluation expérimentale du potentiel de phototoxicité (in vitro ou in vivo, ou clinique) avant l'exposition d'un grand nombre de sujets (phase 3).

La figure 1 résume les stratégies possibles d'évaluation de la phototoxicité. Elle comporte les stratégies décrites dans la présente section. Ces stratégies sont flexibles. Selon la situation, certaines parties de l'évaluation sont facultatives et peuvent ne pas être menées.

Figure 1. Résumé des stratégies possibles d'évaluation de la phototoxicité de produits pharmaceutiques administrés par voie générale ou cutanée



- * « Autrement » : Les données n'étaient pas un faible potentiel de phototoxicité ou n'ont pas été produites (essai, épreuve ou évaluation non effectué).
- N^o Un résultat « négatif » obtenu lors d'une étude in vivo sur la phototoxicité menée de façon convenable supplante un résultat positif obtenu lors d'une épreuve in vitro. Une évaluation clinique fiable de la phototoxicité ne soulevant aucune préoccupation supplante tous résultats positifs obtenus dans un cadre non clinique. Un résultat positif obtenu lors d'une épreuve in vitro de phototoxicité peut aussi, au cas par cas, être supplanté par des données sur la distribution tissulaire (voir le texte). Aux États-Unis, en ce qui concerne les produits administrés par voie cutanée, un essai clinique conçu pour l'évaluation de la phototoxicité de la préparation qui sera mise sur le marché peut être exigé en soutien à l'approbation du produit.
- \$ L'évaluation clinique peut aller de la déclaration normalisée des effets indésirables à un essai clinique conçu pour évaluer le potentiel phototoxique.
- § La distribution tissulaire n'est pas un élément dont on tient compte pour l'évaluation de la phototoxicité des produits à administration cutanée.

5.1 Recommandations visant les produits pharmaceutiques administrés par voie générale

5.1.1 Évaluation du potentiel de phototoxicité

Si le CAM de la substance ne dépasse pas $1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (de 290 à 700 nm), on ne recommande pas d'effectuer une évaluation du potentiel phototoxique et on ne prévoit aucune phototoxicité directe chez l'humain. Cependant, soulignons qu'une phototoxicité découlant de mécanismes indirects (p. ex., pseudo-porphyrine, porphyrine) peut quand même se produire, bien que rarement. Si l'entreprise qui met au point un médicament dont le CAM est égal ou supérieur à $1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ effectue une épreuve d'évaluation de la photoréactivité, un résultat négatif pourrait soutenir une décision de ne pas mener d'autres évaluations du potentiel phototoxique (voir la section 3.2). Autrement, une évaluation non clinique et clinique du potentiel phototoxique de la substance doit être effectuée. On doit étudier les données accessibles sur la phototoxicité des composés associés à la classe chimique, car elles peuvent guider le choix de l'approche.

5.1.2 Évaluation expérimentale de la phototoxicité

Afin de réduire l'utilisation d'animaux, conformément au principe des 3R, on doit d'abord envisager d'avoir recours à une méthode *in vitro* validée avant de mener des tests sur des animaux (voir p. ex., la Directive 2010/63/UE du Parlement européen). Si l'entreprise qui met au point le médicament choisit une méthode *in vitro*, l'essai de phototoxicité *in vitro* 3T3 NRU est actuellement l'épreuve la plus largement utilisée et, dans de nombreux cas, elle doit être envisagée comme technique d'évaluation initiale de la phototoxicité. La sensibilité élevée de l'essai de phototoxicité *in vitro* 3T3 NRU se traduit par une bonne prédictivité négative et les résultats négatifs sont généralement acceptés comme preuve suffisante qu'une substance n'est pas phototoxique. Dans ce cas, on ne recommande aucune épreuve supplémentaire et l'on ne prévoit aucune phototoxicité directe chez l'humain.

Dans certaines situations (p. ex., composés peu solubles), une évaluation initiale de la phototoxicité par un essai *in vitro* peut ne pas convenir. Dans ce cas, on pourrait envisager de mener une évaluation sur des animaux ou chez des humains. Si des données concernant la distribution du médicament sont accessibles, elles pourraient aussi, au cas par cas, appuyer une décision de ne pas mener d'autres évaluations du potentiel phototoxique (voir la section 2.2).

Si une épreuve d'évaluation de la phototoxicité *in vitro* produit un résultat positif, une étude de la phototoxicité sur des animaux pourrait être menée en vue de déterminer si la phototoxicité potentielle détectée *in vitro* correspond à une réaction *in vivo*. Des données concernant la distribution du médicament pourraient aussi, au cas par cas, appuyer

l'hypothèse selon laquelle le risque de phototoxicité in vivo est très faible et qu'aucune évaluation du potentiel phototoxique supplémentaire n'est justifiée (voir la section 2.2). Une autre option pourrait être d'évaluer le risque de potentiel phototoxique en milieu clinique ou de le gérer à l'aide de mesures de photoprotection. Un résultat négatif obtenu lors d'une étude sur la phototoxicité menée de façon appropriée sur des animaux ou chez des humains supplante un résultat positif obtenu in vitro. Dans ce cas, on ne recommande aucune épreuve supplémentaire et l'on ne prévoit aucune phototoxicité directe chez l'humain.

Dans certaines circonstances, un résultat positif obtenu lors d'une étude in vivo sur des animaux peut être atténué par une évaluation du risque en fonction de la DSENO, qui tient généralement compte de la comparaison des C_{\max} . Autrement, une évaluation clinique est justifiée. Dans tous les cas, une évaluation clinique fiable de la phototoxicité ne soulevant aucune préoccupation supplante tous résultats positifs obtenus dans un cadre non clinique.

Un résultat positif obtenu lors d'une évaluation in vitro de la phototoxicité ne serait pas annulé par un résultat négatif obtenu lors d'un essai subséquent sur la photoréactivité chimique (p. ex., épreuve de détection d'ERO).

Si une étude sur la phototoxicité a déjà été menée sur des animaux ou dans un cadre clinique, il n'y a aucune raison d'effectuer une épreuve subséquente de photoréactivité chimique ou d'évaluation in vitro de la phototoxicité

5.2 **Recommandations visant les produits pharmaceutiques administrés par voie cutanée**

5.2.1 *Évaluation du potentiel de phototoxicité*

Si le CAM de la substance active et des excipients ne dépasse pas $1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (de 290 à 700 nm), on ne recommande pas d'effectuer une évaluation supplémentaire du potentiel phototoxique et l'on ne prévoit aucune phototoxicité directe chez l'humain. Dans le cas des composés dont le CAM est égal ou supérieur à $1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, des résultats négatifs à une épreuve de photoréactivité (p. ex., épreuve de détection d'ERO) peuvent justifier une décision de ne pas procéder à une évaluation supplémentaire du potentiel phototoxique (voir les exceptions à la remarque 5). Si une évaluation supplémentaire est justifiée, on doit étudier les données accessibles sur la phototoxicité des composés associés à la classe chimique, car elles peuvent guider le choix de l'approche.

La distribution tissulaire n'est pas un élément dont on tient compte pour l'évaluation de la phototoxicité des produits à administration cutanée. Les produits à administration

cutanée sont appliqués directement sur la peau et, par conséquent, à moins qu'ils soient appliqués à des endroits qui ne sont habituellement pas exposés à la lumière, on présume qu'ils sont présents dans les tissus exposés à la lumière.

5.2.2 *Évaluation expérimentale du potentiel phototoxique et photoallergène*

L'essai de phototoxicité in vitro 3T3 NRU peut servir à évaluer de façon distincte le potentiel phototoxique de l'IPA et de tout nouvel excipient, à condition que les conditions appropriées de l'épreuve soient respectées (p. ex. les concentrations mises à l'essai ne sont pas limitées par une faible solubilité, la dose pertinente d'UVB peut être administrée). Dans les cas où aucun composant phototoxique n'a été détecté in vitro, le potentiel phototoxique global de la préparation clinique peut être considéré comme faible.

Certaines propriétés de la préparation clinique qui pourraient influencer la réaction phototoxique potentielle (p. ex., pénétration dans le derme, absorption intracellulaire) ne peuvent pas être évaluées uniquement à l'aide de l'essai de phototoxicité in vitro 3T3 NRU. C'est pourquoi il peut être justifié de confirmer un résultat négatif global par une évaluation de la préparation clinique et par la surveillance durant les essais cliniques.

On peut se servir de modèles d'épiderme humain reconstitué afin d'évaluer le potentiel phototoxique de préparations cliniques. Si les conditions de l'épreuve sont adéquates (voir la section 3.3), un résultat négatif à un essai sur épiderme humain reconstitué indique que le potentiel phototoxique direct de la préparation peut être considéré comme faible. Dans ce cas, on ne recommande généralement pas d'effectuer d'autres évaluations de la phototoxicité (voir les exceptions à la remarque 5).

S'il est impossible de réaliser un essai in vitro approprié, l'épreuve initiale pourrait être une évaluation in vivo de la phototoxicité de la préparation clinique. Un résultat négatif à une étude de la phototoxicité menée in vivo de façon appropriée sur des animaux constituerait une preuve suffisante que la préparation n'est pas directement phototoxique, et l'on ne recommande donc pas d'effectuer de plus amples évaluations de la phototoxicité (voir les exceptions à la remarque 5). On peut aussi évaluer le potentiel phototoxique dans le contexte clinique.

En plus d'une évaluation de la phototoxicité, une évaluation du potentiel photoallergène est généralement justifiée, en ce qui concerne les produits administrés par voie cutanée dont l'IPA ou tout nouvel excipient présente un CAM supérieur à $1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ à une longueur d'onde du spectre de 290 à 700 nm. Comme on ignore la prédictibilité des épreuves de photoallergie non cliniques, il s'agirait habituellement d'une évaluation clinique de la préparation qui sera mise sur le marché menée durant la phase 3.

L'évaluation du potentiel phototoxique d'une préparation clinique administrée par timbres transdermiques peut suivre les principes énoncés ci-haut pour les préparations cliniques appliquées sur la peau. Les principes énoncés pour les médicaments administrés par voie cutanée ou générale doivent être appliqués aux timbres transdermiques. En outre, on doit tenir compte de l'usage clinique prévu (p. ex., zone de la peau recommandée pour l'application, durée du traitement) et des propriétés de la matrice du timbre (p. ex., opaque aux UV et à la lumière visible) lors de l'évaluation globale du risque.

6. NOTES DE FIN

Note 1 On doit effectuer une évaluation du potentiel phototoxique conforme aux principes généraux d'évaluation de la phototoxicité des composés qui absorbent la lumière à des longueurs d'onde pertinentes, qui ont un CAM supérieur à $1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ et qui sont administrés par voie oculaire (p. ex., collyre, injection intraoculaire). On doit aussi tenir compte de la biodistribution du médicament dans l'œil et des propriétés optiques de l'œil. Lors de l'évaluation globale, on doit tenir compte de tous les renseignements disponibles à propos du composé ou des composés de la classe chimique.

Les composés qui n'absorbent que la lumière à des longueurs d'onde inférieures à 400 nm et qui sont administrés par injections intraoculaires derrière le cristallin (p. ex., dans la vitrée) soulèvent peu de préoccupations, relativement à la phototoxicité rétinienne, car seule la lumière dont les longueurs d'onde sont supérieures à 400 nm atteint l'arrière de l'œil adulte. Toutefois, le cristallin des enfants âgés de moins d'une dizaine d'années ne protège pas entièrement contre les longueurs d'onde inférieures à 400 nm.

Note 2 L'évaluation de la photogénotoxicité n'est pas recommandée dans le programme normalisé d'évaluation du potentiel phototoxique. Auparavant, dans les lignes directrices de certaines régions (p. ex., la ligne directrice CPMP/SWP/398/01), on recommandait d'effectuer une évaluation de la photogénotoxicité en utilisant préférentiellement une épreuve de photoclastogénicité *in vitro* (épreuve d'aberration chromosomique ou du micronoyau) sur des cellules de mammifère. Cependant, depuis la parution de la ligne directrice CPMP/SWP/398/01, l'expérience a indiqué que ces épreuves sont considérablement hypersensibles et l'on a même signalé des cas de pseudo-photoclastogénicité (réf. 8). En outre, l'interprétation des données sur la photogénotoxicité concernant sa signification relative à l'augmentation pertinente, sur le plan clinique, des cancers de la peau causés par les UV est équivoque.

Note 3 Il est essentiel que les conditions de détermination des CAM soient normalisées. Le choix d'un solvant adéquat doit être fondé à la fois sur les exigences analytiques (p. ex., pouvoir dissolvant, transparence à la lumière UV-visible) et sur la pertinence physiologique (p. ex., milieu aqueux tamponné dont le pH est à 7,4). Le méthanol est

le solvant privilégié, car il a servi à établir le seuil de $1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ du CAM (réf. 3). Lors de la mesure du spectre lumineux UV-visible, on doit tenir compte des limitations éventuelles (p. ex., artefacts attribuables aux concentrations élevées ou à la faible solubilité, notamment précipitation lente). Si le chromophore de la molécule semble être sensible au pH (p. ex., structure phénolique, amines aromatiques, acides carboxyliques), un spectre supplémentaire obtenu dans un milieu aqueux tamponné dont le pH est à 7,4 pourrait fournir de précieux renseignements concernant les différences des formes du spectre d'absorption et des CAM. Si l'on observe d'importantes différences entre les mesures obtenues dans le méthanol et dans le milieu à pH ajusté, le seuil du CAM fixé à $1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ne peut pas servir à justifier l'omission de plus amples évaluations du potentiel phototoxique.

Note 4 Un sondage mené auprès de sociétés pharmaceutiques a révélé que l'essai de phototoxicité in vitro 3T3 NRU décrit dans la ligne directrice 432 de l'OCDE en matière d'essais produit un pourcentage élevé de résultats positifs (approximativement 50 %) dont la majorité ne correspond pas aux réactions de phototoxicité observées chez les animaux ou les humains (réf. 9). À la lumière d'un examen rétrospectif des données relatives aux produits pharmaceutiques, une réduction de la concentration maximale de l'épreuve, qui passerait de 1000 à 100 $\mu\text{g/mL}$, semble justifiée (réf. 10). On peut considérer comme étant exempts de phototoxicité pertinente les composés qui ne présentent pas une cytotoxicité notable lorsqu'ils sont soumis à une irradiation inférieure ou égale à ce seuil. En outre, la pertinence toxicologique relative aux médicaments à action générale de la catégorie qualifiée dans la ligne directrice 432 de l'OCDE comme présentant une « phototoxicité probable » (c.-à-d. dont le facteur de photoirritation [FPI] se situe dans l'intervalle de 2 à 5 ou le photoeffet moyen [PEM] est de 0,10 à 0,15) est contestable. Il n'est généralement pas justifié de mener de plus amples évaluations du potentiel phototoxique des composés de cette catégorie. Dans le cas des composés dont le FPI est de 2 à 5 et pour lesquels il est impossible de déterminer une concentration inhibitrice médiane (CI_{50}) en l'absence d'irradiation, il est important de vérifier si le composé n'est pas classé comme étant positif, à l'aide du calcul du PEM, c.-à-d. que le PEM est inférieur à 0,15.

Les médicaments à action générale produisant un résultat positif à l'essai de phototoxicité in vitro 3T3 NRU uniquement à des concentrations in vitro de nombreuses fois supérieures aux concentrations du médicament qui seront probablement atteintes dans les tissus humains exposés à la lumière peuvent, au cas par cas et après consultation avec les autorités réglementaires, être considérés comme présentant un « faible risque » de phototoxicité chez l'humain, sans nécessiter d'épreuves de suivi in vivo.

Note 5 Aux États-Unis, on peut exiger qu'un essai clinique conçu pour l'évaluation de la phototoxicité (photoirritation) de la préparation (IPA et tous les excipients) qui sera

mise sur le marché soit effectué pour les produits administrés par voie cutanée, en soutien à l'approbation du produit.

7. GLOSSAIRE

CAM : Le coefficient d'absorption molaire (aussi appelé « absorptivité molaire ») illustre l'efficacité avec laquelle une molécule peut absorber un photon à une longueur d'onde particulière. Le CAM s'exprime habituellement en $L \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ et est influencé par plusieurs facteurs, comme un solvant.

Chromophore : Processus qui consiste à exposer un objet ou un sujet à des rayons UV ou visibles.

DSENO : Dose sans effet nocif observé.

Éclairement énergétique : Intensité de la lumière UV ou visible reçue par une surface et mesurée en W/m^2 ou en mW/cm^2 .

ERO : Les espèces réactives de l'oxygène comprennent les anions superoxydes et l'oxygène singulet.

Essai de phototoxicité in vitro 3T3 NRU : Le photoeffet moyen est calculé pour les résultats de l'essai de phototoxicité in vitro 3T3 NRU.

Étude chez des patients en consultation externe : Étude clinique menée auprès de patients qui ne sont pas astreints à un séjour en clinique.

Évaluation : Dans le contexte du présent document, il s'agit d'une évaluation de tous les renseignements disponibles qui n'est pas toujours suivie d'un essai supplémentaire.

FPI : Le facteur de photoirritation est calculé pour l'analyse des résultats de l'essai de phototoxicité in vitro 3T3 NRU, en comparant les CI_{50} obtenues avec et sans irradiation.

Irradiation : Propriété des produits chimiques de réagir avec une autre molécule en conséquence de l'absorption de photons.

Lignes directrices en matière d'essais de l'OCDE : Lignes directrices en matière d'essais de l'Organisation de coopération et de développement économiques.

Médicaments à action générale : Produits administrés par une voie qui permet l'exposition générale.

Médicaments administrés par voie cutanée : Produits appliqués localement sur la peau.

PEM : Le PEM est une mesure basée sur une comparaison des courbes concentration-réponse complètes (Voir la ligne directrice 432 de l'OCDE.)

Photoproduits : Nouveaux composés ou nouvelles structures formés à la suite d'une réaction photochimique.

Photoréactivité : Essai de phototoxicité in vitro 3T3 par absorption du rouge neutre.

Phototoxicité directe : Phototoxicité causée par l'absorption de la lumière par le médicament ou l'excipient.

Phototoxicité indirecte : Phototoxicité découlant de modifications cellulaires, biochimiques ou physiologiques causées par le médicament ou l'excipient, mais non associées à la réactivité photochimique du médicament ou de l'excipient (p. ex., perturbation de l'homéostasie de l'hème).

UVA : Rayons ultraviolets A (longueurs d'onde de 320 à 400 nm).

UVB : Rayons ultraviolets B (longueurs d'onde de 280 à 320 nm; ils font partie des rayons solaires dont la longueur d'onde est de 290 à 320 nm).

8. RÉFÉRENCES

1. Ligne directrice M3(R2) de l'ICH : *Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceutical*; juin 2009.
2. Ligne directrice S9 de l'ICH : *Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals*; octobre 2009.
3. Bauer D, Averett LA, De Smedt A, Kleinman MH, Muster W, Pettersen BA *et al.* Standardized UV-vis spectra as the foundation for a threshold-based, integrated photosafety evaluation. *Regul Toxicol Pharmacol* 2014;68(1):70-75.
4. Ligne directrice Q1B de l'ICH : *Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products*; novembre 1996.
5. Distribution spectrale de l'éclairement solaire. CIE 85-1989, janvier 1985.
6. Essai n° 432 : essai de phototoxicité in vitro 3T3 NRU. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, section 4, novembre 2004.

7. Onoue S, Igarashi N, Yamada S, Tsuda Y. High-throughput reactive oxygen species (ROS) assay: An enabling technology for screening the phototoxic potential of pharmaceutical substances. *J Pharm Biomed Anal* 2008;46(1):187-193.
8. Lynch AM, Robinson SA, Wilcox P, Smith MD, Kleinman M, Jiang K *et al.* Cycloheximide and disulfoton are positive in the photoclastogenicity assay but do not absorb UV irradiation: another example of pseudophotoclastogenicity? *Mutagenesis*, mars 2008;23(2):111-118.
9. Lynch AM, Wilcox P. Review of the performance of the 3T3 NRU in vitro phototoxicity assay in the pharmaceutical industry. *Exp Toxicol Pathol*, mars 2011;63(3):209-214.
10. Ceridono M, Tellner P, Bauer D, Barroso J, Alépée N, Corvi R *et al.* Rapport d'atelier : The 3T3 neutral red uptake phototoxicity test: Practical experience and implications for phototoxicity testing – The report of an ECVAM–EFPIA workshop. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012;63(3):480-488.