



Santé
Canada Health
Canada

Le 10 juin 2016

Avis

Notre référence : 16-106598-127

L'adoption pour l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (l'ICH) ligne directrice : ICH S1C(R2): Sélection des doses pour les études de cancérogénicité des produits pharmaceutiques et dose limite

Santé Canada a le plaisir d'annoncer l'adoption de cette ligne directrice de ICH S1C(R2): Sélection des doses pour les études de cancérogénicité des produits pharmaceutiques et dose limite.

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-eng.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

Canada



LIGNE DIRECTRICE

Sélection des doses pour les études de cancérogénicité des produits pharmaceutiques et dose limite
ICH thème S1C(R2)

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Date d'approbation	2016/06/10
Date mis en vigueur	2016/06/10

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 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: Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals and Limit Dose ICH S1C(R2)

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 directions concernées.

Historique du document

Première codification	Historique	Date	Nouvelle codification
			Novembre 2005

Ligne directrice principale : Sélection des doses pour les études de cancérogénicité des produits pharmaceutiques

S1	Approbation par le Comité directeur de l'ICH à l'étape 2 et publication aux fins de consultation publique.	27 octobre 1993	S1
S1C	Approbation par le Comité directeur de l'ICH à l'étape 4 et recommandation aux fins d'adoption aux trois organismes de réglementation de l'ICH.	27 octobre 1994	S1C

Annexe à la ligne directrice principale : Ajout d'une dose limite et remarques pertinentes

S1C(R)	Approbation de l'addenda par le Comité directeur de l'ICH à l'étape 2 et publication aux fins de consultation publique.	6 novembre 1996	Dans la S1C(R1)
S1C(R)	Approbation de l'addenda par le Comité directeur de l'ICH à l'étape 4 et recommandation aux fins d'adoption aux trois organismes de réglementation de l'ICH.	17 juillet 1997	Dans la S1C(R1)

Première révision (R1)

S1C et S1C(R)	La ligne directrice principale a été renommée S1C(R1) puisque l'addenda y a été intégré. Le nouveau titre est : « Sélection des doses pour les études de cancérogénicité des produits pharmaceutiques et dose limite ».	Novembre 2005	S1C(R1)
---------------	--	---------------	---------

Version actuelle à l'étape 4

S1C(R2)	Approbation par le Comité directeur de la deuxième révision directement à l'étape 4 sans autre consultation publique pour la suppression de la « note 2 » de la ligne directrice principale et pour la révision du texte renvoyant aux notes. Le titre a été changé : suppression de la mention « et dose limite ». L'addenda a été intégré au texte. Dans la présente révision, le critère pharmacocinétique « 25 » est déclaré être applicable également aux produits pharmaceutiques montrant des signes de génotoxicité. Ce changement a une incidence sur le « raffinement » (l'un des 3R), en augmentant le bien-être, c'est-à-dire en réduisant la douleur ou l'inconfort des animaux à la DMT.	11 mars 2008	S1C(R2)
---------	--	--------------	---------

Table des matières

1. INTRODUCTION	1
1.1 Considérations générales qui entrent en ligne de compte dans les études de détermination des doses	2
1.2 Utilisation des critères de toxicité dans la sélection de la dose élevée	3
1.3 Utilisation des critères pharmacocinétiques dans la sélection de la dose élevée	4
1.4 Critères utilisés pour comparer la SSC chez les animaux et chez l'être humain pour la sélection de la dose élevée	4
1.5 Utilisation de la saturation de l'absorption dans la sélection de la dose élevée.....	5
1.6 Utilisation des critères pharmacodynamiques dans la sélection de la dose élevée	5
1.7 Dose maximale atteignable	5
1.8 Dose limite	6
1.9 Utilisation d'autres critères dans la sélection de la dose élevée.....	6
1.10 Sélection des doses intermédiaire et faible pour les études de cancérogénicité.....	6
2. RÉSUMÉ	7
3. NOTES	7

1. INTRODUCTION

Les études de cancérogénicité des agents chimiques ont toujours utilisé la dose maximale tolérée (DMT) comme méthode habituelle de sélection de la dose élevée (note 1). En général, la DMT est déterminée à partir de données provenant d'études de toxicité d'une durée de trois mois.

Dans le passé, les critères de sélection de la dose élevée pour les études de cancérogénicité des produits pharmaceutiques administrables à l'être humain n'étaient pas les mêmes parmi les organismes internationaux de réglementation. En Europe et au Japon, la sélection des doses était effectuée d'après des critères de toxicité ou des valeurs équivalant à des multiples élevés de la dose quotidienne maximale recommandée chez humain (> 100x en milligrammes par kilogrammes [mg/kg]). Cependant, aux États-Unis, l'utilisation de la DMT a toujours été la seule méthode appropriée de sélection des doses. Tous les pays considèrent qu'une dose maximale atteignable est un critère approprié.

En ce qui concerne les produits pharmaceutiques ayant une faible toxicité chez les rongeurs, l'utilisation de la DMT peut entraîner l'administration de très fortes doses dans les études de carcinogénicité, équivalant souvent à des multiples élevés de la dose clinique. On s'interroge donc sur le bien-fondé de l'utilisation des doses chez les rongeurs qui sont considérablement supérieures à celles prévues chez l'être humain pour déterminer le risque chez ce dernier. Étant donné que ces doses entraînent des modifications physiologiques très importantes chez les espèces testées, les résultats de ces études peuvent ne pas refléter les effets qui résulteraient de l'exposition de l'être humain.

Idéalement, les doses choisies pour les essais biologiques de produits pharmaceutiques chez les rongeurs devraient correspondre à un niveau d'exposition à l'agent qui (1) assure une marge de sécurité suffisante par rapport à la dose thérapeutique à laquelle est exposé l'être humain, (2) est toléré sans causer de troubles physiologiques chroniques importants et assure un taux élevé de survie, (3) est fondé sur une série complète de données provenant d'études sur des animaux et des êtres humains portant principalement sur les propriétés de l'agent et le caractère approprié de l'animal, et (4) permet l'interprétation des données dans un contexte clinique.

Afin de parvenir à une harmonisation internationale des exigences à respecter en ce qui concerne la sélection de la dose élevée pour les études de cancérogénicité des produits pharmaceutiques et d'établir des fondements rationnels pour une telle sélection, le groupe d'experts sur la sécurité de l'ICH a adopté une marche à suivre en vue de l'adoption de critères scientifiques communs à cet effet. Plusieurs caractéristiques distinguent les agents pharmaceutiques d'autres produits chimiques présents dans l'environnement, ce qui peut expliquer que la présente ligne directrice diffère peut-être à certains égards d'autres lignes directrices. Ces différences entre les produits soulignent la pertinence des études de cancérogénicité des produits pharmaceutiques. Celles-ci pourraient nous permettre d'acquérir de nombreuses connaissances sur la pharmacologie, la

pharmacocinétique et le métabolisme de ces produits chez l'être humain. En outre, ces études fournissent en général de l'information sur la population des patients, le schéma d'utilisation prévu, la marge d'exposition et les effets toxiques ou secondaires ne pouvant être tolérés chez l'être humain. Étant donné la diversité des caractéristiques chimiques et pharmacologiques des produits pharmaceutiques ainsi que des mécanismes de la cancérogenèse, il est nécessaire de faire preuve de souplesse dans la sélection des doses. Le présent document propose à cet égard plusieurs approches pouvant être utiles pour la sélection des doses et constituant des méthodes plus rationnelles de sélection des doses pour les études de cancérogénicité des produits pharmaceutiques. Ces approches sont les suivantes : 1) critères de toxicité; 2) critères pharmacocinétiques; 3) saturation de l'absorption; 4) critères pharmacodynamiques; 5) dose maximale atteignable; 6) dose limite; et 7) autres critères.

Il est essentiel de tenir compte de toutes les données pertinentes provenant d'études sur des animaux et de les intégrer aux données existantes sur l'être humain pour déterminer le critère le plus approprié pour la sélection de la dose élevée aux fins des études de carcinogénicité. Il faut tenir compte des données pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et toxicologiques dans la sélection des doses pour les études de carcinogénicité, quel que soit le critère initial utilisé pour la sélection de la dose élevée.

Dans la recherche de cette approche, qui devrait être d'une grande souplesse, on a reconnu que les mécanismes fondamentaux de la cancérogenèse étaient encore mal compris actuellement. On a également reconnu que l'utilisation de rongeurs pour prédire le risque de cancérogénicité chez l'être humain comportait des restrictions, bien que cette approche soit la meilleure option actuellement. Ainsi, même si l'utilisation des concentrations plasmatiques des substances dérivées des médicaments représente une démarche importante en vue d'améliorer la planification des essais biologiques chez les rongeurs, des progrès dans ce domaine ne seront réalisés que si l'on poursuit les recherches en vue de déterminer la meilleure méthode pour détecter le risque chez l'être humain. La présente ligne directrice devrait donc servir de guide dans ce domaine complexe, mais il est important de souligner que les dispositions ci-dessous devront être mises à jour à mesure que de nouvelles données seront disponibles.

1.1 Considérations générales qui entrent en ligne de compte dans les études de détermination des doses

Les considérations qui entrent en ligne de compte lorsque l'on entreprend des études de détermination des doses en vue de la sélection de la dose élevée pour les études de cancérogénicité sont les mêmes, quel que soit le critère final utilisé.

1. Dans la pratique, les études de cancérogénicité portent sur un nombre limité de souches de rats et de souris pour lesquelles il existe une quantité suffisante de données sur l'incidence des tumeurs spontanées. Idéalement, ces études devraient porter sur des espèces ou des

souches de rongeurs dont le profil métabolique est aussi semblable que possible à celui de l'être humain (note 2).

2. Les études de détermination des doses devraient porter autant sur les mâles que sur les femelles de toutes les souches et espèces devant être testées dans l'essai biologique de la carcinogénicité.
3. La sélection des doses est généralement effectuée à la lumière d'études d'une durée de 90 jours dans lesquelles on a utilisé la même voie et le même mode d'administration que ceux qui seront utilisés pour l'essai biologique.
4. La sélection d'un schéma posologique approprié devrait être fondée sur l'utilisation clinique du produit et les schémas d'exposition, sur des critères pharmacocinétiques et sur des considérations pratiques.
5. Idéalement, on devrait caractériser le profil de toxicité du produit et tout effet toxique limitant la dose. On devrait également tenir compte des effets toxiques généraux, des lésions prénéoplasiques ou des effets de prolifération cellulaire dans certains tissus, et des troubles de l'homéostasie endocrinienne.
6. On devrait comprendre les changements qui se produisent avec le temps dans le profil des métabolites ou dans les activités enzymatiques de métabolisation (induction ou inhibition) afin de pouvoir interpréter correctement les études.

1.2 Utilisation des critères de toxicité dans la sélection de la dose élevée

L'ICH 1 a accepté d'évaluer des critères autres que la DMT pour la sélection de la dose élevée dans les études de carcinogénicité. Ces valeurs devaient être fondées sur les propriétés pharmacologiques et sur le profil toxicologique du composé testé. L'utilisation de critères de toxicité autres que la DMT n'a pas fait l'objet d'un consensus scientifique. Par conséquent, le groupe d'experts sur la sécurité de l'ICH a accepté que l'on continue d'utiliser la DMT comme critère de toxicité utile pour la sélection de la dose élevée dans les études de carcinogénicité.

On considère que la définition suivante de la DMT est compatible avec celles publiées précédemment par les organismes internationaux de réglementation (note 1) : la dose la plus élevée ou la dose maximale tolérée correspond à la dose qui devrait produire un effet toxique minimal pendant l'étude de carcinogénicité. On peut prédire un tel effet en se servant d'une étude de détermination des doses d'une durée de 90 jours dans laquelle on a observé une toxicité minimale. Les altérations des fonctions physiologiques qui, selon les prédictions, devraient modifier la longévité normale de l'animal ou affecter l'interprétation de l'étude sont des facteurs dont il faut tenir compte. Ces facteurs sont notamment un retard de croissance pondérale de 10 % au maximum par rapport aux animaux témoins; des effets toxiques pour les organes cibles; et des changements significatifs dans les paramètres pathologiques cliniques.

1.3 Utilisation des critères pharmacocinétiques dans la sélection de la dose élevée

Un effet systémique équivalent à un multiple élevé de la surface sous la courbe (SSC) de l'exposition chez l'être humain (à la dose quotidienne maximale recommandée) peut être un critère approprié pour la sélection des doses dans les études de cancérogénicité des produits pharmaceutiques qui présentent des profils métaboliques semblables chez l'être humain et chez les rongeurs et une faible toxicité organique chez les rongeurs (c'est-à-dire doses élevées bien tolérées chez les rongeurs). Les effets systémiques chez les animaux devraient être suffisamment importants pour que l'on ait l'assurance que le test de cancérogénicité est approprié.

Il est reconnu que les doses administrées à diverses espèces peuvent ne pas correspondre aux concentrations tissulaires en raison des différences dans les schémas métaboliques et d'excrétion. Il est plus judicieux de se servir des concentrations sanguines du composé d'origine et de ses métabolites que de la dose administrée pour évaluer la comparabilité des effets systémiques. On considère que le médicament libre dans le plasma est la mesure indirecte la plus pertinente des concentrations tissulaires de médicament libre. On estime également que la SSC est le critère pharmacocinétique le plus complet, car elle tient compte de la concentration plasmatique du composé et du temps de présence in vivo.

À l'heure actuelle, aucune donnée scientifique ne justifie l'utilisation des concentrations plasmatiques de médicament chez les animaux et l'être humain en vue d'évaluer le risque de cancérogénicité pour l'être humain. Cependant, d'après l'analyse d'une base de données provenant d'études de cancérogénicité dans lesquelles on a utilisé la DMT, on considère actuellement comme acceptable la sélection d'une dose élevée pour les études de cancérogénicité qui correspond à un rapport d'exposition de 25 pour 1 entre la SSC plasmatique du composé d'origine ou de ses métabolites chez les rongeurs et cette valeur chez l'être humain (note 3).

1.4 Critères utilisés pour comparer la SSC chez les animaux et chez l'être humain pour la sélection de la dose élevée

Les critères ci-dessous sont particulièrement appropriés lorsque l'on tient compte des effets définis selon des critères pharmacocinétiques pour la sélection de la dose élevée.

1. Les données pharmacocinétiques sur les rongeurs proviennent d'études sur des souches utilisées pour les études de cancérogénicité dans lesquelles la voie d'administration du composé et les gammes de doses administrées correspondent à celles qui sont prévues pour ces études (notes 4, 5 et 6).
2. Les données pharmacocinétiques proviennent d'études dont la durée permet de tenir compte de la modification éventuelle des paramètres pharmacocinétiques en fonction du temps pouvant survenir pendant les études de détermination des doses.

3. Il existe de la documentation sur la similitude du métabolisme des rongeurs et de celui de l'être humain (note 7).
4. Dans l'évaluation de l'exposition, on a recours à des données scientifiques pour déterminer si la comparaison des SSC doit être fondée sur des données applicables au composé d'origine, au composé d'origine et à ses métabolites ou aux métabolites. Une justification de cette décision est fournie.
5. Les différences entre les espèces pour ce qui est de la liaison des molécules aux protéines sont prises en considération pour estimer les effets relatifs (note 8).
6. Les données sur les propriétés pharmacocinétiques du produit chez l'être humain proviennent d'études utilisant la dose quotidienne maximale recommandée chez l'être humain (note 9).

1.5 Utilisation de la saturation de l'absorption dans la sélection de la dose élevée

La sélection de la dose élevée d'après la saturation de l'absorption mesurée par la biodisponibilité systémique des substances dérivées du médicament peut être envisagée. Les doses intermédiaire et faible choisies pour les études de cancérogénicité devraient tenir compte de la saturation des voies métaboliques et d'élimination.

1.6 Utilisation des critères pharmacodynamiques dans la sélection de la dose élevée

L'utilité et l'innocuité de nombreux produits pharmaceutiques dépendent de la sélectivité de leurs récepteurs pharmacodynamiques. Les critères pharmacodynamiques pour la sélection de la dose élevée dépendent fortement de la substance et peuvent être utilisés dans certaines méthodologies en fonction de leur valeur scientifique. La dose élevée choisie devrait entraîner, chez l'animal exposé, une réaction pharmacodynamique d'une telle ampleur que l'on ne peut augmenter cette dose. Cependant, elle ne devrait pas entraîner de troubles physiologiques ou homéostatiques qui compromettraient la validité de l'étude, par exemple, une hypotension ou une inhibition de la coagulation sanguine (en raison du risque d'hémorragie spontanée).

1.7 Dose maximale atteignable

Actuellement, on considère que la dose maximale atteignable en administrant le produit avec des aliments représente 5 % du régime alimentaire. Les organismes internationaux de réglementation réévaluent actuellement cette norme. On considère que l'utilisation de critères pharmacocinétiques (rapport de la SSC) pour la sélection des doses des produits pharmaceutiques faiblement toxiques, comme il a été souligné dans la présente ligne directrice, devrait considérablement réduire le nombre de cas où l'on a recours à des critères de faisabilité pour la sélection de la dose élevée.

Lorsqu'il est indiqué d'utiliser d'autres voies d'administration que la voie alimentaire, la dose élevée peut être limitée en fonction de critères comme des raisons pratiques et la tolérance locale.

1.8 Dose limite

Pour établir la dose élevée dans les études de cancérogénicité en ayant recours aux approches présentées dans la présente ligne directrice, il est approprié de limiter cette dose à 1 500 milligrammes par kilogrammes par jour (mg/kg/jour) (note 10). Cette dose limite s'applique lorsque la dose quotidienne maximale recommandée chez l'être humain ne dépasse pas 500 milligrammes par jour (mg/jour) (note 11).

Il faudrait fournir des données comparant l'exposition au médicament et à ses métabolites chez les rongeurs et l'être humain principalement pour appuyer la sélection de la dose pour l'étude de cancérogénicité et pour l'interprétation de l'étude. En fonction de ces données, il pourrait y avoir des cas où la dose limite de 1 500 mg/kg/jour n'est pas applicable parce que l'on ne peut s'assurer que l'exposition des animaux à une dose de 1 500 mg/kg/jour est suffisamment élevée comparativement à l'exposition obtenue chez l'être humain. L'exposition systémique des rongeurs à une dose de 1 500 mg/kg/jour devrait être supérieure d'au moins un ordre de grandeur à l'exposition humaine mesurée à la dose thérapeutique prévue chez l'être humain. (Dans le cas contraire, il faut tenter d'augmenter l'exposition des rongeurs ou choisir le modèle animal au cas par cas.) Si la dose chez l'être humain dépasse 500 mg/jour, la dose élevée peut être augmentée jusqu'à la dose maximale atteignable.

1.9 Utilisation d'autres critères dans la sélection de la dose élevée

On reconnaît qu'il peut être avantageux d'utiliser d'autres critères qui n'ont pas été spécifiquement définis dans la présente ligne directrice sur la sélection de la dose élevée pour les études de cancérogénicité effectuées sur des rongeurs. L'utilisation de ces autres critères dans le cadre de diverses méthodologies devrait être fondée sur des données scientifiques. Ces méthodologies devraient être évaluées en fonction de leur bien-fondé individuel (note 12).

1.10 Sélection des doses intermédiaire et faible pour les études de cancérogénicité

Quelle que soit la méthode utilisée pour la sélection de la dose élevée, la sélection des doses intermédiaire et faible pour les études de cancérogénicité devrait fournir des données utiles pour évaluer la pertinence des résultats de ces études pour l'être humain. Les doses devraient être choisies après l'intégration des données pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et toxicologiques applicables aux rongeurs et de celles s'appliquant à l'être humain. Les fondements sur lesquels repose la sélection de ces doses devraient être fournis. Bien qu'ils ne soient pas exhaustifs, les points ci-dessous doivent guider les chercheurs dans la sélection des doses intermédiaire et faible pour les études de cancérogénicité sur les rongeurs :

1. Linéarité des propriétés pharmacocinétiques et saturation des voies métaboliques;
2. Effets sur l'être humain et dose thérapeutique;

3. Réaction pharmacodynamique chez les rongeurs;
4. Modifications physiologiques chez les rongeurs;
5. Données mécanistes et possibilité d'effets limites;
6. Imprévisibilité de la progression des effets toxiques observés dans les études de courte durée.

2. RÉSUMÉ

La présente ligne directrice décrit six critères pour la sélection de la dose élevée dans les études de cancérogénicité des produits pharmaceutiques : dose maximale tolérée, rapport de la SSC (rongeur:être humain) multiplié par un facteur de 25, effets pharmacodynamiques limitant la dose, saturation de l'absorption, dose maximale atteignable et dose limite. L'utilisation, dans la méthodologie, d'autres critères fondés sur les propriétés pharmacodynamiques, pharmacocinétiques ou toxicologiques du produit devrait être évaluée en fonction de leur valeur scientifique et de leur pertinence. Dans tous les cas, des études appropriées de détermination des doses devraient être réalisées. Toutes les données pertinentes devraient être évaluées pour la sélection des doses et des espèces/souches servant aux études de carcinogénicité. Cette information devrait inclure des données sur l'utilisation du produit chez l'être humain, les schémas d'exposition et le métabolisme. Le choix de plusieurs critères acceptables pour la sélection des doses confèrera une plus grande souplesse, qui permettra d'optimiser la méthodologie des études de cancérogénicité des agents thérapeutiques.

3. NOTES

Note 1

Sont fournies ci-dessous des définitions équivalentes du critère de toxicité, c'est-à-dire de la dose maximale tolérée :

Le US Interagency Staff Group on Carcinogens définit la DMT de la façon suivante :
[TRADUCTION] La dose maximale actuellement recommandée correspond à la dose qui, lorsqu'elle est administrée pendant la durée de l'étude de toxicité chronique, est juste assez élevée pour produire des signes de toxicité minimale sans modifier considérablement la longévité normale de l'animal en raison d'effets autres que la cancérogénicité du produit. Cette dose, appelée parfois dose maximale tolérée (DMT), est déterminée dans une étude de toxicité subchronique (d'une durée habituelle de 90 jours) en fonction principalement de critères relatifs à la mortalité, à la toxicité et à la pathologie. La DMT ne devrait pas entraîner de signes morphologiques de toxicité d'une gravité qui entraverait l'interprétation de l'étude. Elle ne devrait pas non plus représenter une telle proportion du régime alimentaire de l'animal qu'elle modifie la composition de ce régime et entraîne un déséquilibre nutritionnel.

La DMT était fondée initialement sur un retard de croissance pondérale observé dans les études de toxicité subchronique, c'est-à-dire sur la dose la plus élevée ayant entraîné un retard pondéral

de 10 % au maximum. Des études plus récentes et l'évaluation de nombreux autres essais biologiques indiquent que l'on a fait des progrès dans la sélection de la DMT en se fondant sur une gamme plus vaste de données biologiques. Il peut être utile d'utiliser des critères tels que la modification du poids du corps et des organes et les changements cliniquement significatifs qui apparaissent dans les paramètres hématologiques, urinaires et de biochimie clinique, conjointement avec les critères pathologiques, histopathologiques ou de toxicité qui sont habituellement plus définitifs. (*Environmental Health Perspectives*, vol. 67, p. 201-281, 1986)

Le ministère de la Santé et du Bien-être du Japon fait les recommandations suivantes : [TRADUCTION] La dose utilisée dans l'étude préliminaire de cancérogénicité qui entraîne un retard pondéral ne dépassant pas 10 % par rapport aux animaux témoins et qui n'entraîne ni la mort due à des effets toxiques ni des changements notables dans les paramètres généraux et dans les résultats des tests de laboratoire est la dose maximale à utiliser dans l'étude de cancérogénicité à grande échelle. (*Toxicity Test Guideline for Pharmaceuticals*, chapitre 5, p. 127, 1985)

Le Comité des spécialités pharmaceutiques de la Communauté européenne fait les recommandations suivantes : [TRADUCTION] La dose maximale devrait entraîner un effet toxique minimal, par exemple une perte de poids ou un déficit pondéral de 10 %, ou une toxicité minimale pour les organes cibles. La toxicité pour les organes cibles est mise en évidence par la présence de troubles des fonctions physiologiques et ultérieurement par des changements pathologiques. (*Réglementation des médicaments dans la Communauté européenne*, vol. III, 1987)

Note 2

Cela ne signifie pas que l'on doit examiner toutes les souches de rongeurs possibles pour établir leur profil métabolique, mais plutôt que l'on devrait examiner les souches utilisées habituellement dans les études de carcinogénicité.

Note 3

Afin de choisir un multiple de la SSC chez l'être humain pouvant servir de critère utile pour la sélection des doses dans les études de carcinogénicité, on a effectué une analyse rétrospective des données provenant d'études de cancérogénicité des substances thérapeutiques administrées à la dose maximale tolérée pour lesquelles il existait suffisamment de données pharmacocinétiques sur l'être humain et les rongeurs pour que l'on puisse les comparer aux valeurs de la SSC.

Trente-cinq études de cancérogénicité effectuées sur des produits administrés à la dose maximale tolérée, qui comprenaient suffisamment de données pharmacocinétiques sur le rat et l'être humain, ont été effectuées. Pour environ un tiers d'entre elles, le rapport des effets systémiques relatifs était inférieur ou égal à un, et pour un autre tiers, il se situait entre 1 et 10.

Une analyse de la corrélation existant entre le rapport des effets systémiques relatifs, le rapport des doses relatives (DMR chez le rat en mg/kg : DMR chez l'être humain en mg/kg) et le rapport des doses ajusté en fonction de la surface corporelle (DMR chez le rat en milligramme par mètre carré [mg/m²] : DMR chez l'être humain en mg/m²), effectuée conjointement avec l'analyse de la base de données décrite ci-dessus, indique que les effets systémiques relatifs correspondent plus précisément aux rapports de doses exprimés en surface corporelle qu'aux rapports de doses exprimés en poids corporel. L'analyse de 123 composés figurant dans la base de données élargie de l'United States Food and Drug Administration (l'FDA) selon cette méthode a permis d'observer une distribution semblable des effets systémiques relatifs. Dans la sélection d'un rapport d'effets systémiques relatifs (rapport des SSC à utiliser dans la sélection de la dose élevée), on a envisagé un rapport qui assurerait une marge de sécurité suffisante, permettrait de détecter les agents cancérogènes connus ou probables pour l'être humain et pourrait s'appliquer à une proportion raisonnable de composés.

En vue de détecter les produits pharmaceutiques ayant des effets cancérogènes connus ou probables pour l'être humain, une analyse des rapports de doses ou d'effets a été effectuée pour des produits pharmaceutiques des classes 1 et 2A (CIRC). Les tests sur le rat étaient positifs. Pour la phénacétine, nous disposons de données pharmacocinétiques sur le rat et l'être humain suffisantes pour pouvoir estimer qu'un rapport d'effets systémiques relatifs d'au moins 15 donne des résultats positifs dans une étude de cancérogénicité chez le rat. Pour la plupart des 14 médicaments des classes 1 et 2A (CIRC) pour lesquels les résultats des tests sur la cancérogénicité étaient positifs chez le rat, les données pharmacocinétiques étaient insuffisantes pour effectuer une analyse. Pour ces substances, on a utilisé le rapport de doses ajusté en fonction de la surface corporelle à la place du rapport d'effets systémiques relatifs. Les résultats de cette analyse indiquent que l'utilisation de doses chez les rongeurs correspondant à des rapports ajustés en fonction de la surface corporelle de 10 ou plus permettrait de déterminer le potentiel cancérogène de ces produits pharmaceutiques.

À la lumière des évaluations décrites ci-dessus, un rapport minimum d'effets systémiques de 25 peut être considéré comme un critère pharmacocinétique utile pour la sélection de la dose élevée. Ce rapport a été obtenu pour environ 25 % des substances testées figurant dans la base de données de la FDA (voir la note 10). Il est suffisamment élevé pour permettre de détecter les médicaments ayant des effets cancérogènes connus ou probables (classes 1 et 2A, CIRC) pour l'être humain et offre une marge de sécurité suffisante. En ce qui concerne les produits pharmaceutiques pour lesquels on a utilisé un rapport des SSC de 25 ou plus pour la sélection de la dose élevée, le rapport des effets sera supérieur à celui de 75 % des produits pharmaceutiques testés antérieurement dans des études de cancérogénicité faisant appel à la DMT.

Note 4

Les SSC et les profils des métabolites chez les rongeurs peuvent être déterminés en se fondant sur des études cinétiques à l'état d'équilibre distinctes effectuées dans le cadre d'études de toxicité subchronique ou d'études de détermination des doses.

Note 5

On peut habituellement obtenir la SSC chez les rongeurs en utilisant un petit nombre d'animaux, selon la voie d'administration et la disponibilité des données sur les caractéristiques pharmacocinétiques de la substance testée.

Note 6

Des méthodes équivalentes d'analyse d'une sensibilité et précision appropriées devraient être utilisées pour déterminer les concentrations plasmatiques des produits pharmaceutiques chez les rongeurs et l'être humain.

Note 7

On recommande de caractériser le métabolisme in vivo du produit chez l'être humain et les rongeurs, si possible. Cependant, en l'absence de données appropriées sur le métabolisme in vivo, des données sur le métabolisme in vitro du produit (par exemple en utilisant des tranches de foie, des préparations microsomiques non induites) peuvent fournir des renseignements appropriés sur la similitude du métabolisme des différentes espèces.

Note 8

Bien que le dosage in vivo du médicament libre puisse être la meilleure méthode, les dosages in vitro de la fraction de produit liée aux protéines, au moyen du composé d'origine ou de ses métabolites selon le cas (dans la gamme de concentrations obtenue in vivo chez les rongeurs et l'être humain), peuvent être utilisés dans l'estimation de la SSC pour la fraction non liée du médicament. Lorsque le médicament est faiblement lié aux protéines chez l'être humain et les rongeurs ou lorsque le médicament est fortement lié aux protéines et que la fraction libre du médicament est plus importante chez les rongeurs que chez l'être humain, la comparaison de la concentration plasmatique totale du médicament est appropriée. Inversement, lorsque le médicament est fortement lié aux protéines et que sa fraction libre est plus importante chez l'être humain que chez les rongeurs, on devrait utiliser le rapport des concentrations du médicament libre.

Note 9

On peut obtenir des données sur les effets systémiques chez l'être humain par une surveillance pharmacocinétique chez des volontaires sains ou chez des patients. La possibilité d'écarts importants entre les individus en ce qui concerne les effets du produit devrait être prise en compte. Lorsque l'on ne connaît pas la dose quotidienne maximale recommandée chez l'être humain, on devrait utiliser à tout le moins les doses produisant l'effet pharmacodynamique

souhaité chez l'être humain pour obtenir les données sur les propriétés pharmacocinétiques du produit.

Note 10

Un examen de près de 900 essais de cancérogénicité contenus dans la base de données de la FDA a indiqué qu'environ 20 essais ont été menés avec une dose égale ou supérieure à 1 000 mg/kg en tant que dose la plus élevée. Dans environ 10 de ces essais, on a considéré qu'un effet cancérogène avait été démontré. Dans sept de ces essais, les effets cancérogènes étaient présents uniquement à des doses de 1 000 mg/kg ou plus. Certains de ces cas se sont traduits par la prise de mesures réglementaires. D'après ces résultats, la dose limite des essais de cancérogénicité devrait être de 1 500 mg/kg plutôt que de 1 000 mg/kg afin d'éliminer le risque qu'un produit cancérogène ne puisse être identifié par suite de l'adoption d'une dose limite de 1 000 mg/kg.

Note 11

Il a été convenu que si un médicament ne donne des résultats positifs chez les rongeurs qu'à des doses dépassant celles qui entraînent une exposition supérieure de 25 fois à l'exposition humaine, on peut conclure que le médicament en question ne pose probablement pas un risque pertinent chez l'humain.

Il a été démontré que les comparaisons des effets systémiques entre les rongeurs et l'être humain sont plus faciles à faire à l'aide d'une dose exprimée en mg/m^2 plutôt qu'en mg/kg (voir la note 3 ci-dessus). Par conséquent, la dose humaine devrait être d'au moins 25 fois inférieure en mg/m^2 à la dose élevée de l'étude de carcinogénicité. Le facteur 6-7 (6,5) est utilisé pour convertir en mg/m^2 les doses chez le rat exprimées en mg/kg , et le facteur 40, pour convertir en mg/m^2 les doses chez l'humain exprimées en mg/kg . Ainsi, le ratio d'exposition systémique rongeur:humain estimé de 25 correspond à un ratio d'environ 25 en mg/m^2 ou de 150 en mg/kg ($150 \approx 25 \times 40/6,5$). Par conséquent, une dose humaine inférieure à 10 $\text{mg}/\text{kg}/\text{jour}$ (environ 500 mg/jour ou moins) pourrait représenter une dose élevée chez le rat de 1 500 mg/kg .

Note 12

D'autres critères adaptés aux produits pharmaceutiques pour la sélection d'une dose élevée appropriée font actuellement l'objet de discussions (par exemple d'autres critères pharmacodynamiques, pharmacocinétiques ou de toxicité ainsi que des critères autres que la dose maximale atteignable).