

Programme des produits thérapeutiques  
Holland Cross, tour "B"  
1600, rue Scott  
L.A. # 3102D1  
Ottawa (Ontario)  
K1A 1B6  
le 24 mars 2000

00-003536

Aux Associations, Ordre des pharmaciens, Corporation professionnelle des médecins du Québec:

J'ai le plaisir de vous informer de la publication de la ligne directrice de l' *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*/Programme des produits thérapeutiques, intitulée **Évaluation de la cancérogénicité des produits pharmaceutiques (ICH thème S1B)**.

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, le Programme des produits thérapeutiques (PPT) fait siens les principes et les pratiques qui y sont énoncés. Ce document doit être lu en parallèle avec cette lettre d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices applicables du Programme.

Le Programme 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 PPT 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 le PPT auront préséance. Présentement, le Programme des produits thérapeutiques examine la possibilité d'apporter les changements nécessaires aux lignes directrices *Essais de toxicité*, édition 1990.

.../2

Le PPT 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 PPT.

Plusieurs lignes directrices, incluant celle-ci, sont disponibles sur le site Internet du Programme des produits thérapeutiques (PPT) (<http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut>). Pour accéder à la liste des "copies papier" des lignes directrices du Programme des produits thérapeutiques disponibles, veuillez consulter la liste qui apparaît sur les bons de commande de publication et de directives (publiés sur le site Internet du PPT), ou veuillez communiquer avec le coordonnateur / coordonnatrice des publications<sup>1</sup>.

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

D. Peter Grosser  
Programme des essais cliniques et accès spécial  
Bureau de l'évaluation des produits pharmaceutiques  
Programme des produits thérapeutiques  
Santé Canada  
L.A. 0202C1  
Immeuble Finance, Pré Tunney  
OTTAWA, Ontario  
K1A 1B6

Téléphone : (613) 941-2132

Télécopieur : (613) 941-2121

Veuillez agréer, Monsieur (*ou Madame*), l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Directeur général

(Original signé par)

Dann M. Michols

Pièce jointe

---

<sup>1</sup> Tel: (613) 954-6466; courrier électronique: [publications\\_coordinator@hc-sc.gc.ca](mailto:publications_coordinator@hc-sc.gc.ca)

## **Avertissement**

Le document ci-joint a été préparé sous la direction de la Programme des produits thérapeutiques, Santé Canada. Aucune modification n'est permise.

# LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE

Évaluation de la cancérogénicité des  
produits pharmaceutiques  
ICH thème S1B

Publication autorisée par le  
ministre de la Santé

|                                     |            |
|-------------------------------------|------------|
| Date d'approbation par le PPT       | 1999/12/16 |
| Date d'entrée en vigueur par le PPT | 2000/03/24 |

**Programme des produits thérapeutiques**



Notre Mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.

*Santé Canada*

Notre Mission: Faire en sorte que les médicaments, les instruments médicaux et les autres produits thérapeutiques disponibles au Canada soient sûrs, efficaces et de grande qualité et que les stupéfiants et drogues d'usage restreint ne fassent l'objet d'aucun abus et ne soient pas détournés de leurs usages légitimes.

*Programme des produits thérapeutiques*

**LE SITE WEB DU PROGRAMME DES PRODUITS THÉRAPEUTIQUES  
(Web-PT)**

**LAISSEZ VOTRE ORDINATEUR FAIRE LES RECHERCHES!**

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

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

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

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

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

Vous pouvez obtenir ces renseignements et plusieurs autres en consultant

**le site web du programme des produits thérapeutiques**

à

[www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut](http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut)

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2000

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

téléphone : (613) 954-5995

télécopieur : (613) 941-5366

*also available in English under the following Title:* Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals

N° de catalogue H42-2/67-14-1999F

ISBN 0-662-84255-3

## 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, le Programme des produits thérapeutiques (PPT) 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 du Programme.

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 du PPT et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel du PPT lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer le mandat du Programme d'une façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas de 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 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 le Programme 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 d'être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Le PPT s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

## TABLE DES MATIÈRES

|       |  |           |
|-------|--|-----------|
| 1.    | OBJECTIF .....   | <u>1</u>  |
| 2.    | CONTEXTE .....   | <u>1</u>  |
| 3.    | PORTÉE .....   | <u>2</u>  |
| 4.    | LES LIGNES DIRECTRICES .....   | <u>2</u>  |
| 4.1   | <i>Préambule</i> .....   | <u>2</u>  |
| 4.2   | <i>Approches expérimentales applicables à l'évaluation du potentiel cancérogène</i> .                                      | <u>3</u>  |
| 4.2.1 | <i>Choix de l'espèce pour l'étude de la cancérogénicité à long terme</i> .....   | <u>3</u>  |
| 4.2.2 | <i>Autres épreuves de cancérogénicité in vivo</i> .....  | <u>3</u>  |
| 4.2.3 | <i>Considérations entrant dans le choix des épreuves d'évaluation de la cancérogénicité à moyen ou à court terme</i> ..... | <u>4</u>  |
| 5.    | ÉTUDE DES MÉCANISMES D'ACTION .....  | <u>4</u>  |
| 5.1   | <i>Changements cellulaires</i> .....   | <u>4</u>  |
| 5.2.  | <i>Paramètres biochimiques</i> .....   | <u>4</u>  |
| 5.3.  | <i>Considérations sur l'opportunité d'une évaluation complémentaire de la génotoxicité</i> .....                           | <u>5</u>  |
| 5.4.  | <i>Protocoles modifiés</i> .....   | <u>5</u>  |
| 6.    | CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES CONCERNANT LE CHOIX DE L'ESPÈCE POUR L'ÉVALUATION DE LA CANCÉROGÉNÉICITÉ À LONG TERME .....       | <u>5</u>  |
| 6.1.  | <i>Information tirée des études sur les produits pharmaceutiques</i> .....   | <u>5</u>  |
| 6.2.  | <i>Possibilités de caractérisation des mécanismes</i> .....  | <u>6</u>  |
| 6.3.  | <i>Disposition métabolique</i> .....   | <u>6</u>  |
| 6.4.  | <i>Faisabilité</i> .....   | <u>7</u>  |
| 6.5.  | <i>Évaluation chez plus d'une espèce</i> .....   | <u>7</u>  |
| 6.6.  | <i>Exceptions</i> .....  | <u>7</u>  |
| 7.    | ÉVALUATION DU PONTENTIEL CANCÉROGÈNE .....   | <u>7</u>  |
|       | REMARQUES .....  | <u>8</u>  |
|       | ANNEXE : Les Lignes Directrices de l' ICH mentionnées .....  | <u>10</u> |

## 1. OBJECTIF

La présente ligne directrice concerne des approches utilisées pour l'évaluation de la cancérogénicité des produits pharmaceutiques.

## 2. CONTEXTE

Jusqu'ici, en vertu de la réglementation en vigueur dans les trois régions participantes (Union européenne, Japon et États-Unis), l'évaluation de la cancérogénicité des produits pharmaceutiques a supposé l'étude à long terme des propriétés cancérogènes des produits en question chez deux espèces de rongeurs, habituellement le rat et la souris. Or, vu le coût élevé de ce genre d'études et le grand nombre d'animaux qu'elles nécessitent, il relève du mandat de l'ICH de déterminer s'il est possible de réduire l'utilisation de deux espèces animales pour l'évaluation de la cancérogénicité et ce, sans qu'il en découle un danger pour l'humain.

En prenant connaissance de la présente ligne directrice, on se reportera aux autres lignes directrices de l'ICH (*voir l'Annexe*) et notamment aux suivantes :

S1.A : *Nécessité des études sur la carcinogénicité des produits pharmaceutiques*

S1.C : *Sélection des doses pour les études de carcinogénicité des produits pharmaceutiques*

L'étude de la cancérogénicité à long terme des produits chimiques (y compris les produits pharmaceutiques) qu'on réalise chez les rongeurs pour évaluer le potentiel cancérogène des produits en question chez l'humain fait actuellement l'objet d'un examen approfondi. Bon nombre de travaux effectués depuis le début des années 1970 ont montré qu'il est possible de provoquer une réaction cancérogène chez les rongeurs par toute une gamme de méthodes expérimentales, dont certaines nous apparaissent maintenant ne revêtir qu'un intérêt lointain, sinon nul, aux fins de l'évaluation des risques pour l'humain. Dans la présente ligne directrice, il est question de méthodes pouvant permettre d'évaluer le potentiel cancérogène de produits pharmaceutiques sans qu'il soit nécessaire d'en étudier les propriétés cancérogènes chez deux espèces de rongeurs comme on l'a toujours fait jusqu'ici. Six analyses des données recueillies sur les produits pharmaceutiques à usage humain ont été effectuées : il s'agissait d'évaluer l'apport relatif des études du rat et de la souris dans l'évaluation de la cancérogénicité des produits chimiques et de déterminer s'il est possible de n'étudier qu'une seule espèce sans risquer de perdre une part importante de l'information nécessaire à l'évaluation des risques d'effets cancérogènes pour l'humain. Ces travaux nous viennent du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), de la Food and Drug Administration (FDA) (États-Unis), de la Physicians' Desk Reference (PDR) (États-Unis), de la Japanese Pharmaceutical Manufacturers' Association (JPMA), du Comité des spécialités pharmaceutiques (CSP) (UE) et du



Centre for Medicines Research (CMR) (R.-U.). Les dimensions de ces études et les principales conclusions auxquelles elles ont mené sont décrites dans le compte rendu de la Troisième conférence internationale sur l'harmonisation (1995).

Dans les études à long terme, on observe parfois des réactions cancérogènes sans lien avec l'usage thérapeutique auquel le produit évalué est destiné : ce genre de réactions posent un dilemme à tous les intéressés, soit les autorités de réglementation, la population en général et les entreprises pharmaceutiques. En limitant l'étude de la cancérogénicité à une évaluation à long terme (au lieu de deux), on libérerait en partie des ressources pour d'autres approches susceptibles de nous éclairer sur des phénomènes cancérogènes pouvant se produire chez l'humain. L'approche dite du « poids de l'évidence », c'est-à-dire l'appréciation de l'ensemble des données de cancérogénicité à long terme et autres informations pertinentes à la lumière du jugement scientifique, ne peut être qu'une amélioration dans l'évaluation du risque cancérogène pour l'humain.

### **3. PORTÉE**

La présente ligne directrice vise tous les produits pharmaceutiques dont les propriétés cancérogènes doivent être évaluées en vertu de la ligne directrice S1A. Pour les produits pharmaceutiques fabriqués par des procédés biotechnologiques, on se reportera à la ligne directrice S6.

## **4. LES LIGNES DIRECTRICES**

### **4.1 Préambule**

Afin d'arrêter la stratégie à suivre pour évaluer le potentiel cancérogène d'un produit pharmaceutique, il faut certains éléments d'information déterminants : ainsi, il faut connaître les propriétés génotoxiques du produit (lignes directrices S2A et S2B), la population visée, la posologie clinique (ligne directrice S1A), les propriétés pharmacodynamiques chez les animaux et chez l'humain (sélectivité, relation dose-réponse) (ligne directrice S1C) et les résultats des études de toxicologie à doses répétées. Ces dernières, quelle que soit l'espèce étudiée (y compris les rongeurs), peuvent révéler que le composé possède des propriétés immunosuppressives, hormonales ou autres représentant un facteur de risque pour l'humain, un fait dont il faut tenir compte dans la préparation des études de cancérogénicité (*voir également la remarque 1*).

### **4.2 Approches expérimentales applicables à l'évaluation du potentiel cancérogène**

Dans le choix d'une approche expérimentale, il faut faire preuve de souplesse et de jugement et tenir compte des éléments d'information signalés ci-dessus. La cancérogenèse est un processus complexe et, aux fins de l'évaluation du potentiel cancérogène, aucune approche ne peut convenir pour tous les produits pharmaceutiques à usage humain.

### *Principe de base*

Le plan de base prévoit une étude de la cancérogénicité à long terme chez un rongeur et, en complément, pour obtenir l'information que ces premiers travaux n'apportent pas facilement, une étude de l'un des deux types décrits à la rubrique 4.2.2.

#### **4.2.1 Choix de l'espèce pour l'étude de la cancérogénicité à long terme**

L'espèce expérimentale doit notamment être choisie en fonction des considérations suivantes :

- a) Pharmacologie
- b) Toxicité à doses répétées
- c) Métabolisme (voir aussi les lignes directrices S1C et S3A)
- d) Toxicocinétique (voir aussi les lignes directrices S1C, S3A et S3B)
- e) Voie d'administration (p. ex. lorsqu'elle est moins courante, comme l'administration par voie cutanée ou par inhalation).

Si rien n'oriente clairement le choix vers une espèce plutôt qu'une autre, on recommande d'utiliser le rat. Cette recommandation est fondée sur les considérations énoncées à la rubrique 6.

#### **4.2.2 Autres épreuves de cancérogénicité *in vivo***

D'autres épreuves (a ou b) peuvent s'ajouter (*voir la remarque 2*).

- a) Évaluation *in vivo* à moyen ou à court terme chez des modèles de rongeurs.

Il faut considérer avant tout les modèles d'évaluation *in vivo* pouvant apporter de l'information sur les phénomènes cancérogènes. Il peut s'agir de rongeurs chez lesquels on étudie l'initiation et la promotion du processus, ou de sujets transgéniques ou nouveau-nés chez lesquels on suivra la cancérogenèse (*remarque 3*).

- b) L'étude à long terme du processus cancérogène chez une deuxième espèce de rongeur demeure une possibilité acceptable (*voir 4.2.1*).

### **4.2.3 Considérations entrant dans le choix des épreuves d'évaluation de la cancérogénicité à moyen ou à court terme**

Il faut chercher une méthode pouvant apporter de l'information contribuant de façon utile au « poids de l'évidence » globale aux fins de l'évaluation de la cancérogénicité. Le choix doit être étayé par des éléments documentaires et sur ce qu'on connaît du produit pharmaceutique considéré, par exemple, sur ce qu'on sait de ses propriétés pharmacodynamiques et de l'exposition par rapport à l'humain, ainsi que sur toute autre donnée susceptible d'être utile. La démarche doit comprendre une analyse scientifique des avantages et des inconvénients que présente la méthode en considération du produit pharmaceutique à évaluer (*voir la remarque 4*).

## **5. ÉTUDE DES MÉCANISMES D'ACTION**

L'étude des mécanismes d'action est souvent utile pour interpréter les phénomènes tumorigènes observés dans une étude de cancérogénicité et peut aider à déterminer si les phénomènes en question présentent de l'intérêt pour l'évaluation du risque pour l'humain. D'après les propriétés propres au médicament considéré et (ou) les résultats de l'épreuve de cancérogénicité, on déterminera s'il y a lieu de faire une étude approfondie et, le cas échéant, suivant quel plan conduire cette étude.

Cette évaluation doit permettre d'examiner, s'il y a lieu, les phénomènes liés à la dose, ainsi que les relations pouvant exister avec les conditions de réalisation de l'évaluation de la cancérogénicité. On suggère notamment d'examiner les points suivants :

### **5.1 Changements cellulaires**

On peut chercher à voir, d'après des critères morphologiques, histochimiques ou fonctionnels, si des changements cellulaires sont survenus dans les tissus susceptibles d'être touchés. Selon le cas, on étudiera les changements que présentent les relations liées à la dose pour voir s'ils dénotent des phénomènes d'apoptose ou de prolifération cellulaire, des foyers d'altération cellulaire hépatique ou des changements touchant la communication intercellulaire.

### **5.2 Paramètres biochimiques**

Selon le mode d'action tumorigène présumé, l'étude porte sur les paramètres suivants :

- hormones plasmatiques, p. ex. T3/T4, TSH, prolactine
- facteurs de croissance
- liaison avec des protéines comme la  $\alpha_2\mu$ -globuline
- activité enzymatique tissulaire, etc.

Dans certaines situations, il peut être possible de tester une hypothèse comme, par exemple, celle d'un déséquilibre hormonal, au moyen d'une autre étude où le déséquilibre a été corrigé, au moins en partie.

### **5.3. Considérations sur l'opportunité d'une évaluation complémentaire de la génotoxicité** (voir les lignes directrices S2A et S2B)

On peut envisager une évaluation complémentaire de la génotoxicité au moyen de modèles appropriés pour les produits qui ont donné des résultats négatifs dans la batterie de tests normalisés, mais qui ont déterminé des réactions dans le test de cancérogénicité, sans qu'un mécanisme épigénétique soit nettement mis en évidence. Les épreuves additionnelles peuvent notamment porter sur des conditions modifiées pouvant influencer sur l'activation métabolique *in vitro* ou sur les manifestations génotoxiques *in vivo* dans les organes cibles où apparaissent les tumeurs (p. ex. épreuves permettant d'évaluer les lésions et la réparation de l'ADN, épreuves avec post-marquage au 32P ou avec induction de mutations dans des transgènes).

### **5.4. Protocoles modifiés**

Les protocoles modifiés peuvent apporter des éclaircissements sur le mode d'action tumorigène de la substance considérée. Il peut s'agir d'études portant sur des groupes d'animaux chez lesquels on examine, par exemple, les conséquences de l'interruption de l'administration du produit ou la réversibilité des changements cellulaires après l'arrêt du traitement.

## **6. CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES CONCERNANT LE CHOIX DE L'ESPÈCE POUR L'ÉVALUATION DE LA CANCÉROGÉNÉICITÉ À LONG TERME**

Pour plusieurs raisons d'ordre général, le rat est normalement l'espèce de choix pour l'évaluation de la cancérogénicité à long terme lorsque rien ne désigne clairement une autre espèce.

### **6.1. Information tirée des études sur les produits pharmaceutiques**

Dans les six analyses considérées, on s'est intéressé aux données concernant la génotoxicité, l'incidence des tumeurs, les souches animales utilisées, les voies d'administration et les doses, l'activité pharmacologique ou thérapeutique, l'avancement du travail de mise au point et (ou) la réglementation du produit, et, si celui-ci a été abandonné en cours de mise au point, on a examiné les raisons motivant l'abandon des travaux. Bien des données se recoupaient, ce qui était inévitable mais n'a pas empêché de parvenir à des conclusions valables.

Les principales conclusions générales des analyses se lisent comme suit :

- a) Bien que, pour quelques rares produits pharmaceutiques, l'observation de tumeurs chez la souris ait été la seule raison d'appliquer certaines dispositions de la réglementation, les données recueillies par l'étude de cette espèce ont pu contribuer au « poids de l'évidence » et aider à repérer des agents causant l'apparition de tumeurs chez deux espèces de rongeurs.
- b) Sur l'ensemble des composés déterminant une action cancérogène chez une seule espèce, ceux dont l'activité cancérogène ne s'est exercée que chez le rat étaient à peu près deux fois plus nombreux que ceux dont l'action cancérogène ne s'est exercée que chez la souris, ce qui suppose que, si l'on simplifie, le rat est plus « sensible » que la souris.
- c) Comme dans d'autres études publiées, les données relatives aux effets des produits pharmaceutiques dénotaient la prédominance d'une forte incidence de tumeurs au foie chez les rongeurs. La grande sensibilité du foie de la souris aux produits chimiques non génotoxiques a été examinée dans un grand nombre de symposium et d'ateliers : ces travaux ont permis de conclure que ces tumeurs n'ont peut-être pas toujours de signification au point de vue du risque cancérogène pour l'humain et peuvent parfois induire en erreur.

## 6.2. Possibilités de caractérisation des mécanismes

Chez les rongeurs, l'activité cancérogène des produits chimiques non génotoxiques se caractérise par une grande spécificité par rapport à l'espèce, à la souche et aux organes cibles, ainsi que par les seuils qui ponctuent la relation dose-réponse. Ces dernières années, les travaux consacrés aux mécanismes d'action ont permis de faire la distinction entre les effets spécifiques aux rongeurs et ceux qui sont susceptibles de se voir aussi chez l'humain. Bien des progrès ont découlé de l'avancement des connaissances sur la spécificité des effets par rapport à l'espèce ou au tissu. Ainsi, l'importance de la médiation assurée par les récepteurs dans la cancérogenèse est de plus en plus reconnue. La plupart des progrès accomplis jusqu'ici à cet égard résultent d'études portant sur le rat, rarement sur la souris.

## 6.3. Disposition métabolique

À prime abord, au point de vue métabolique, ni le rat ni la souris ne semble plus généralement adéquat pour l'étude de la cancérogénicité à long terme. Depuis quelque temps, toutefois, les chercheurs s'intéressent considérablement aux relations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, si bien que nous en apprenons chaque jour beaucoup sur les isoenzymes P-450, éléments qui remplissent une fonction de médiation dans la biotransformation des médicaments. La plus grande partie de la recherche effectuée sur cette question porte sur le rat ou sur l'humain. Ainsi, dans l'avenir immédiat

au moins, on peut entrevoir que, lorsque l'information touchant les isoenzymes P-450 mises en jeu dans la biotransformation sera déterminante pour l'évaluation d'un produit, cette information ne proviendra pas de l'étude de la souris.

#### **6.4. Faisabilité**

La faisabilité d'études approfondies sur les deux aspects décrits ci-dessus est une considération à laquelle il y a lieu de s'arrêter. La souris, simplement en raison de sa taille, présente d'importants inconvénients pour les travaux nécessitant des prises de sang multiples, de la microchirurgie et des cathétérismes ainsi que la pesée des organes. Souvent, pour les prélèvements de sang, il faut sacrifier les animaux, ce qui peut obliger à utiliser un nombre élevé de sujets additionnels lorsque l'étude porte sur la souris.

#### **6.5. Évaluation chez plus d'une espèce**

Actuellement, la plupart des épreuves de cancérogénicité *in vivo* à court ou à moyen terme sont réalisées avec des souris. Souvent, lorsqu'on estime indiqué et important d'évaluer la cancérogénicité chez plus d'une espèce, on utilise le rat pour l'étude à long terme.

#### **6.6. Exceptions**

Ceci dit, dans certaines circonstances, l'utilisation de la souris ou d'une autre espèce de rongeur peut être préférable, pour des raisons liées au mécanisme d'action, au métabolisme ou à d'autres facteurs, dans l'étude de la cancérogénicité à long terme en vue de l'évaluation du risque cancérogène pour l'humain (voir 4.2.1). Le cas échéant, il peut aussi être acceptable d'utiliser la souris pour les épreuves à court ou à moyen terme.

### **7. ÉVALUATION DU PONTENTIEL CANCÉROGÈNE**

Il convient d'évaluer les effets tumorigènes du médicament chez les rongeurs à la lumière des données recueillies sur l'incidence et la période de latence des tumeurs, sur les caractéristiques pharmacocinétiques comparatives du médicament chez les rongeurs et chez l'humain ainsi que sur les mécanismes d'action, ou tout autre aspect évalué dans les études complémentaires, pouvant aider à déterminer si les effets observés chez l'animal sont indicatifs de ce qui peut survenir chez l'humain.

Les résultats des études décrites ci-dessus contribuent au « poids de l'évidence » globale et doivent être considérés en fonction de la qualité scientifique des méthodes utilisées.

## REMARQUES

- Remarque 1.* Les résultats des épreuves *in vitro* (comme, par exemple, l'épreuve de la transformation cellulaire) peuvent être utiles à l'étape de la sélection du composé.
- Remarque 2.* Lorsque les résultats de l'étude de cancérogénicité à court ou à long terme et des épreuves de génotoxicité, ainsi que d'autres données, montrent clairement que le médicament considéré pose un risque cancérogène pour l'humain, il n'est habituellement pas utile de faire une deuxième étude de cancérogénicité.
- Remarque 3.* On est actuellement à déterminer l'utilité d'un certain nombre de méthodes expérimentales pour l'évaluation de la cancérogénicité. En général, les méthodes utilisées doivent être axées sur des mécanismes de cancérogenèse supposés indicatifs des phénomènes pouvant survenir chez l'humain et utilisables pour l'évaluation du risque cancérogène pour l'humain. Ce genre d'études devraient compléter l'étude de la cancérogénicité à long terme et apporter les données additionnelles qu'il n'est pas facile d'obtenir par une évaluation à long terme. Il faut aussi tenir compte du nombre d'animaux nécessaires, de leur bien-être et de l'économie globale du processus d'évaluation. Ci-après figurent certaines des approches pouvant remplir ces conditions; cette liste changera probablement à mesure que de nouvelles informations seront recueillies.
- a) Modèle d'initiation-promotion chez le rat. Dans un modèle d'initiation-promotion servant à mettre en évidence les produits hépatocancérogènes (et les facteurs modifiant l'hépatocancérogénicité) les sujets reçoivent un traitement initiateur, puis sont exposés plusieurs semaines à la substance étudiée. Dans un modèle de cancérogenèse à organes multiples, les sujets peuvent recevoir jusqu'à cinq facteurs initiateurs, puis sont exposés plusieurs mois à la substance évaluée.
  - b) Divers modèles de souris transgéniques tels que le modèle à déficience en p53+/-, le modèle Tg.AC, le modèle TgHras2 et le modèle à déficience en XPA etc.
  - c) Modèle de rongeur à tumorigénicité néonatale.

*Remarque 4.* En général, diverses approches remplissent les conditions énoncées dans la remarque précédente pour décrire l'étude *in vivo* additionnelle, mais elles ne conviennent pas nécessairement toutes au même degré pour un produit pharmaceutique donné. Les facteurs énumérés ci-dessous sont des exemples des points à considérer à cet égard :

1. Le modèle peut-il apporter de l'information nouvelle que l'étude à long terme ne fournit vraisemblablement pas sur les dangers et (ou) pour l'évaluation des risques?
2. Le modèle peut-il apporter des résultats utiles pour répondre aux questions sur le processus cancérogène que soulèvent les connaissances acquises antérieurement sur le produit pharmaceutique considéré ou sur des composés de structure et (ou) de mécanisme d'action comparables? Les questions peuvent notamment concerner les effets génotoxiques, mitogéniques, promoteurs ou relayés par des récepteurs, etc.
3. Les propriétés métaboliques du produit pharmaceutique chez le modèle animal influent-elles sur l'évaluation du risque cancérogène pour l'humain?
4. L'exposition, générale ou locale, est-elle suffisante chez l'animal par rapport à ce qu'elle peut être pour l'humain?
5. Dans quelle mesure le modèle a-t-il été évalué en considération de l'usage qu'on en fait? Avant d'utiliser une nouvelle méthode pour évaluer *in vivo* le potentiel cancérogène des produits pharmaceutiques pour l'humain, il est indispensable de déterminer si la méthode peut apporter de l'information contribuant de façon utile au <<poids de l'évidence>>. Dans bon nombre d'études expérimentales en cours (1997), on évalue les nouvelles épreuves de cancérogénicité à court terme et à moyen terme. On se sert dans ces travaux de produits pharmaceutiques dont on connaît le potentiel cancérogène et les mécanismes d'action chez les rongeurs, de même que de produits présumés non cancérogènes pour l'humain. Lorsque les résultats de ces études seront publiés, il sera peut-être possible de préciser quelles épreuves sont les plus utiles pour l'évaluation des propriétés cancérogènes pour l'humain.



**ANNEXE : Les Lignes Directrices de l' ICH mentionnées**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| <i>Ligne Directrice S2A:</i> | Essais réglementaires de génotoxicité des produits pharmaceutiques : aspects particuliers                       |
| <i>Ligne Directrice S2B:</i> | Génotoxicité: Batterie d'épreuves normalisées pour l'évaluation de la génotoxicité des produits pharmaceutiques |
| <i>Ligne Directrice S3A:</i> | Ligne Directrice de toxicocinétique : Évaluation de l'exposition systémique dans les études de toxicité         |
| <i>Ligne Directrice S3B:</i> | Pharmacocinétique : Ligne Directrice sur les études de diffusion tissulaire à doses répétées                    |
| <i>Ligne Directrice S6:</i>  | Évaluation au stade préclinique de la innocuité des produits pharmaceutiques issus de la biotechnologie         |