

Renseignements du Bureau des politiques

Téléphone : (613) 948-4623

Télécopieur : (613) 941-1812

**DIRECTION DES PRODUITS THÉRAPEUTIQUES**  
**GROUPE CONSULTATIF SCIENTIFIQUE SUR L'HÉPATOTOXICITÉ (GCS-H)**  
**(22 MAI 2003)**

**PROCÈS-VERBAL**  
22 mai 2003

**Membres du comité présents :** D<sup>r</sup> J. Uetrecht (président), D<sup>r</sup> F. Abbott, D<sup>r</sup> P.G. Forkert, D<sup>r</sup> G. Plaa, D<sup>r</sup> M. Rieder, D<sup>r</sup> Ibrahim Yousef, D<sup>r</sup> J.T. Arnason, D<sup>r</sup> A.E. Cribb, D<sup>r</sup> P. Saunders

**Excusé :** D<sup>r</sup> L. Scully

**Membres du Groupe de travail du Groupe consultatif scientifique de Santé Canada (SC) :**  
M<sup>me</sup> K. Barton (DPSC\*), D<sup>r</sup> J. Griffiths (DPSC), D<sup>r</sup> D. Vu (DPSC), D<sup>r</sup> S. Jordan (DA\*),  
M<sup>me</sup> M. Johnson (DPSN\*), M<sup>me</sup> M.. Ho (BCMP\*), M<sup>me</sup> S. Wagner (BP\*), D<sup>r</sup> B. Foster (BP),  
D<sup>r</sup> T. Matula (BMOSR\*)

**Observateurs de SC :** M. E.Ormsby (BP), M<sup>me</sup> S. Tessier (BP), D<sup>r</sup> S. Lin (DPSC), M. M.. Ward (BP), D<sup>r</sup> Brian Gillespie (BCMP), D<sup>r</sup> T. Mueller (BCMP), M<sup>me</sup> T. Burke (BP), Maria Valois (DPSC)

\*Abréviations pour les directions de Santé Canada et autres termes utilisés dans ce document :

AC = Avis de conformité

ACC = Avis de conformité conditionnel

BCMP = Bureau du conseiller médical principal

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

BP = Bureau des politiques

ICH = International Conference on Harmonization

CIOMS = Conseil des organisations internationales des sciences médicales

DA = Direction des aliments

DPSC = Direction des produits de santé commercialisés

DPSN = Direction des produits de santé naturels

DPT = Direction des produits thérapeutiques

GCS-H = Groupe consultatif scientifique sur l'hépatotoxicité

GT-GCS-H = Groupe de travail du groupe consultatif scientifique sur l'hépatotoxicité

M = mandat

PSN = Produits de santé naturels

SC = Santé Canada

US FDA = Food and Drug Administration des États-Unis

\*\* Les présentations PowerPoint suivies d'un double astérisque sont disponibles sur demande.

### **Point 1 - Mot d'ouverture**

(Eric Ormsby pour le D<sup>r</sup> Robert Peterson)

Le D<sup>r</sup> Peterson regrette de ne pouvoir être présent pour ouvrir la séance mais il est retenu ailleurs en raison d'une urgence.

Le Groupe consultatif scientifique sur l'hépatotoxicité (GCS-H) aidera Santé Canada (SC) en lui fournissant une expertise externe sur les questions liées à l'hépatotoxicité.

Le GCS-H remplit un mandat précis, à savoir l'élaboration d'un document d'orientation sur l'hépatotoxicité qui aidera l'industrie et les évaluateurs de produits santé de SC à évaluer l'hépatotoxicité des nouveaux produits santé.

Le GCS-H pourrait devenir un comité permanent lorsque le document d'orientation aura été produit. Le Groupe pourra en outre s'occuper des questions liées à l'hépatotoxicité des produits santé mis sur le marché lorsqu'elles se présenteront.

### **Point 2 - Tour de table - présentations**

(D<sup>r</sup> J. Uetrecht)

### **Point 3 - Survol des lois et des règlements relatifs aux médicaments \*\***

(M<sup>me</sup> T. Burke)

Un aperçu de la *Loi sur les aliments et drogues* et de ses règlements d'application est présenté.

### **Point 4 - Survol de la nouvelle législation relative aux produits de santé naturels \*\***

(M. M. Johnson)

Un aperçu du cadre de réglementation proposé pour les produits de santé naturels est présenté.

## **Point 6 - Conflit d'intérêts et indemnisation**

(D<sup>r</sup> B. Foster)

Le rôle des membres du GCS-H est abordé, de même que les conflits d'intérêts et l'indemnisation des membres. Les questions liées aux relations et aux communications du GCS-H avec les médias sont aussi abordées. On n'a pas présenté un montage de diapositives; il sera présenté aux membres à une date ultérieure.

## **Point 7 - Mandat**

(D<sup>r</sup> B. Foster).

Le mandat est examiné en détail et accepté tel quel; les membres s'entendent sur son utilité pour orienter les activités du GCS.

## **Point 8 - Aperçu de la perspective internationale**

(Mike Ward)

La perspective internationale est présentée dans le cadre de l'élaboration du document d'orientation de la International Conference on Harmonization (ICH). Pour donner un exemple d'une question qu'on a récemment décidé, avec le concours de la ICH, de considérer dans une perspective internationale, et non plus uniquement dans une perspective canadienne, on mentionne la question liée à la prolongation de l'intervalle QT/QTc. Étant donné que, dans le contexte de la mise au point de produits santé, bon nombre de questions liées à la santé sont de portée internationale, SC essaie, dans la mesure du possible, de se conformer aux mêmes exigences réglementaires que la ICH.

Un document d'orientation conçu par Santé Canada sur l'hépatotoxicité est aussi susceptible d'intéresser la ICH. Ces efforts pourraient éventuellement conduire à l'harmonisation internationale dans le domaine de l'hépatotoxicité.

## **Point 9 - Justification de notre rôle : kava, acétaminophène, néfazodone \*\***

### **Kava**

Le D<sup>r</sup> J. Griffiths présente un aperçu de l'information et du raisonnement qui ont amené SC (et d'autres pays) à retirer du marché canadien les produits contenant du kava. Le comité soulève un certain nombre de questions et en vient à la conclusion que cette question devrait être examinée plus en profondeur lors d'une prochaine séance.

## Acétaminophène, néfazodone

M<sup>me</sup> Kimby Barton présente un survol de l'hépatotoxicité d'origine médicamenteuse, du point de vue d'un responsable de la réglementation. Elle met l'accent sur les questions qui ont récemment été soulevées concernant l'acétaminophène et la néfazodone.

Au sujet des produits thérapeutiques abordés, on met l'accent sur le fait que les avantages thérapeutiques liés à l'utilisation de chaque produit doivent être évalués. Il faut prendre en considération les risques et les avantages liés à l'utilisation de tous les produits. Il est important d'évaluer les autres traitements pouvant remplacer les produits santé potentiellement hépatotoxiques et aussi d'évaluer leurs risques et leurs avantages. On mentionne en outre qu'il est important de prendre en considération les populations spécifiques qui pourraient utiliser les produits en question.

### **Points 11 et 13 - Plan d'élaboration du document d'orientation : Qui? Quoi? Où? Quand?**

(M<sup>me</sup> S. Tessier)

Objectif : Élaborer un plan d'action pour la conception d'un document d'orientation sur l'hépatotoxicité.

Étendue : Toxicité des produits santé; seuls ou combinés à des aliments, à des produits de santé naturels (PSN) ou à d'autres produits thérapeutiques.

Qui : Expertise du GCS-H avec le soutien (logistique et financier) de SC.

Quand :	Plan de développement du document d'orientation :	22 mai 2003
	échancier de 14 semaines	
	Première ébauche du document d'orientation :	4 septembre 2003
	examen de Santé Canada	
	Consultation des intervenants et réunion du GCS-H	16 au 30 octobre

Comment :

- 1 - remue-ménages
- 2 - idées de groupe recueillies au cours des essais précliniques, des essais cliniques et de la post-commercialisation
- 3 - attribution de tâches aux membres du GCS-H
- 4 - discussion des mesures d'action proposées

Définition de l'hépatotoxicité :

- Insuffisance hépatique qui nécessite une transplantation ou qui entraîne la mort - morbidité importante dans les hôpitaux
- Définition de l'hépatotoxicité : comprend les lésions hépatiques/l'insuffisance hépatique/les transplantations/les décès

- On accepte les définitions du Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS); autres définitions : on consultera la Food and Drug Administration des États-Unis (US FDA), dont les définitions serviront de base.

#### Essais précliniques

- registre - effets indésirables des produits santé liés au foie - constitue le numérateur
- un seul produit santé / matières végétales (complexité élevée)
- substances proscrites : recueillir les données
- importance de recueillir des données précliniques
- fixations par liaison covalente
- hypothèse de l'haptène
- radical libre (hypothèse du danger), stress oxydatif de la cellule
- formation d'adduit
- culture de tissus (hépatocyte) pour la viabilité des cellules
- études expérimentales *in vitro* chez l'animal
- lésions mitochondriales *in vitro*
- transporteurs *in vitro*
- métabolites acylés actifs
- puces à ADN
- essais de laboratoire sur la concentration d'un produit santé/métabolite dans le sang et dans l'urine
- analyse des métabolites (max./min.)
- essais *in silico*
- bioinformatique
- regroupement des produits santé par classes
- exigences relatives à la surveillance post-commercialisation
- histopathologie (animaux)
- taux de glutathion
- enzymes hépatiques
- seuils
- lésions réversibles/irréversibles
- transaminase (animaux)
- inhibition/induction d'enzymes chez les animaux
- études interrompues
- essais avec des inhibiteurs et des inducteurs
- aspects prévisionnels du métabolisme du produit santé
- voies métaboliques
- intermédiaires chimiquement réactifs des voies métaboliques
- génomique - polymorphisme génétique - lorsqu'on constate une augmentation de la transaminase
- biomarqueurs enzymatiques de la mitochondrie

### Essais cliniques : phases I, II et III

- études interrompues
- essais avec des inhibiteurs et des inducteurs
- aspects prévisionnels du métabolisme du produit santé
- voies métaboliques
- intermédiaires chimiquement réactifs des voies métaboliques
- génomique - polymorphisme génétique - lorsqu'on constate une augmentation de la transaminase
- taux de glutathion
- enzymes hépatiques
- évaluation du produit santé dans la population cible où le produit santé sera utilisé
- l'utilisation de diverses populations lors des essais permettra d'obtenir des renseignements sur l'utilisation du produit santé
- diversité : sexe, origine ethnique, âge
- sous-populations à risque
- pharmacogénétique
- considération des influences environnementales
- anticipation des usages thérapeutiques courants
- limites d'inclusion cliniques pour la durée de l'essai

### Essais cliniques : phase IV

- durée de l'exposition - utilisation chronique c. intermittente
- durée de l'utilisation
- surveillance; de base c. 6 mois, prévisions pour un an
- le nombre total d'années-patients étudiées devrait être documenté; cela facilitera l'évaluation des événements rares
- collecte de données continue, de longue durée
- banque de données sur les transplantations hépatiques
- signalement des effets indésirables
- études épidémiologiques sur les bases de données existantes
- étude post-commercialisation en bonne et due forme sur tout produits santé pour lequel on a relevé un signal significatif de son activité lors des essais cliniques - requiert un avis de conformité conditionnel (ACC)
- suivi des signaux (peu importantes, rares) qui ne nécessitent pas un avis de conformité (AC)
- le nombre et la gravité des effets indésirables du produit santé qui nécessiteraient des avertissements, des rappels
- risques c. avantages
- commentaires de la part du demandeur des essais s'il y a des preuves qui démontrent que le produit santé comporte des risques
- exigences en matière de rapport, lignes directrices au sujet des limites d'inclusion au-delà desquelles...
- information présentée à SC, directives pour les gens qui rédigent les rapports afin qu'ils améliorent la qualité et l'uniformité des données.

## Tâches

Essais précliniques	<i>In vitro</i> :	D <sup>r</sup> Abbott (chef), D <sup>r</sup> Arnason, D <sup>r</sup> Cribb, D <sup>r</sup> Uetrecht
	Animaux :	D <sup>r</sup> Plaa (chef), D <sup>r</sup> Forkert, D <sup>r</sup> Yousef + toxicologue de SC
Essais cliniques		D <sup>r</sup> Rieder, D <sup>r</sup> Saunders, D <sup>r</sup> Scully - direction partagée
Post-commercialisation		Groupe de travail du Groupe consultatif scientifique sur l'hépatotoxicité (GT-GCS-H)

Les groupes délèguent des tâches à l'intérieur des sous-groupes de travail et nomment des chefs. SC organisera des téléconférences et des réunions au besoin.

### Point 14 - Établissement du calendrier de la prochaine réunion

(D<sup>r</sup> J. Uetrecht)

On demande aux membres du GCS-H d'indiquer leurs disponibilités pour la prochaine réunion. À partir de ces données, le secrétariat déterminera quelle est la date qui convient le mieux pour la réunion de deux jours à venir.

Points à l'ordre du jour pour la prochaine réunion :

- moment où l'ébauche du document d'orientation sera envoyée aux intervenants;
- renseignements sur les transplantations provenant des réseaux de transplantations - SC appuiera cette initiative - le D<sup>r</sup> Rieder effectuera une recherche plus approfondie;
- obtention d'expertise provenant de l'extérieur pour le document du sous-groupe de travail.

Prochaines étapes :

Ce dont Santé Canada a besoin :

- le comité recommande la création d'une base de données de SC portant spécifiquement sur les transplantations hépatiques
- marqueurs cliniques
- produits santé spécifiques - approuvés et retirés - le comité fournira une liste à SC
- soutien de l'industrie - proposition de nouveaux tests
- plus de données - façon dont les données seront utilisées
- ne pas croire que les taux d'enzymes chez les animaux permettent de prévoir l'hépatotoxicité chez l'humain
- possibilité de prévoir les taux spécifiques chez les humains
- ne pas oublier la différence entre les PSN et les produits santé conventionnels
- document d'orientation - jugement à propos des tests conventionnels - justification pour chaque test?  
fournir les références dans l'annexe

- un document pour les évaluateurs - aide les évaluateurs dès maintenant/des produits santé plus sûrs pour le futur
- opinion du GCS-H - consultation auprès du GT-GCS-H
- triage des nouvelles technologies
- discussion sur le document - monographie de produit - surveillance de la fonction hépatique

Tous les renseignements provenant du comité seront transmis au secrétariat.

Avantages à court terme : uniformité de l'examen des demandes.

Avantages à long terme : orientations futures en matière de réglementation et nouveaux médicaments plus sûrs.

### **Point 15 - Clôture de la séance**

(D<sup>r</sup> J. Uetrecht)

Le président remercie tous les membres experts, les représentants de SC appartenant aux différents Bureaux, les présentateurs et le secrétariat pour le temps qu'ils ont consacré à cette séance et pour leur participation.

La séance est levée. La prochaine séance du GCS-H aura lieu le 30 et le 31 octobre 2003.