

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

00-003535

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 **Annexe à "Sélection des doses pour les études de carcinogénicité des produits pharmaceutiques" Ajout d'une dose limite avec remarques (ICH thème S1C(R))**.

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 publications¹.

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

¹ Tel: (613) 954-6466; courrier électronique: 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

Annexe à “ Sélection des doses pour les études
de carcinogénicité des produits pharmaceutiques”
Ajout d'une dose limite avec remarques
ICH thème S1C(R)

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

© 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: Addendum to “Dose Selection for Carcinogenicity studies of Pharmaceuticals” Addition of a Limit Dose and Related Notes

N° de catalogue H42-2/67-15-1999F

ISBN 0-662-28442-9

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.

Dose limite

Il peut ne pas être nécessaire de dépasser 1500 mg/kg/jr pour déterminer la dose supérieure utilisée dans les études de carcinogénicité si les conditions décrites ici sont suivies. (*Remarque 1*). Cette dose limite n'est utilisée que dans les cas où aucun signe de génotoxicité n'a été observé et où la dose maximale recommandée pour l'humain ne dépasse pas 500 mg/jour (*Remarque 2*).

Les données comparatives demandées sur l'exposition de rongeurs et d'humains aux médicaments et à leurs métabolites servent essentiellement à la sélection de la dose pour l'étude des propriétés cancérigènes des médicaments en question et pour l'interprétation des résultats de cette évaluation. Dans certains cas, la limite de 1500 mg/kg/jour n'est pas acceptable parce qu'on ne peut pas être assuré que la dose de 1500 mg/kg/jour est assez élevée pour être comparable à l'exposition rencontrée chez les humains. Pour les rongeurs, l'exposition systémique de 1500 mg/kg/jour doit dépasser d'au moins un ordre de grandeur l'exposition mesurée chez l'humain à la dose thérapeutique visée. [Si ce n'est pas le cas, il y a lieu d'augmenter l'exposition des rongeurs ou de trouver un modèle animal adapté au cas considéré]. Si la dose dépasse 500 mg/jour pour l'humain, la dose supérieure à évaluer peut être la dose la plus élevée qu'on puisse atteindre.

Remarque 1 :

L'étude de la banque de données de la FDA, qui contient environ 900 épreuves de cancérogénicité, montre qu'à peu près vingt d'entre elles ont été faites, en utilisant des doses maximum égales ou supérieures à 1000 mg/kg. Une réaction cancérogène a été mise en évidence dans environ 10 de ces épreuves. Sept d'entre elles ne furent positives qu'à 1000 mg/kg ou plus, y compris deux qui furent positives dans deux espèces différentes (des doses supérieures à 1000 mg ne furent pas nécessaires pour détecter l'action cancérogénique, et une dose supérieure à 1000 mg/kg ne fut nécessaire que pour une des deux espèces)

Certains des médicaments qui ont produit une réaction positive chez une seule espèce ont requis des doses supérieures à 1000 mg/kg. Un médicament démontrant un effet tumorigène significatif à des doses supérieures à 1000 mg/kg, s'est avéré positif lors de plusieurs épreuves non harmonisées de génotoxicité, mais s'est montré négatif lors d'épreuves de génotoxicité. Quelques uns de ces cas ont donné lieu à des mesures réglementaires. D'après ces résultats, la dose maximum utilisée pour la détection de la carcinogénicité devrait être 1500 mg/kg au lieu de 1000 mg/kg, de façon à éliminer le risque de voir un produit cancérogène génotoxique échapper au dépistage parce que la dose maximum choisie est de 1000 mg/kg

Remarque 2 :

Il a été convenu que si un médicament non génotoxique ne détermine de réaction positive chez les rongeurs qu'à des doses supérieures à 25 fois la dose humaine, on peut conclure que le médicament en question n'est pas susceptible de poser un risque significatif chez l'humain.

On a constaté que dans les études comparatives, il vaut mieux estimer l'exposition générale chez l'humain et chez les rongeurs en exprimant la dose en mg/m^2 plutôt qu'en mg/kg (Remarque 4 de la directive S1C, « Sélection des doses pour les études de carcinogénicité des produits pharmaceutiques »). Par conséquent, la dose administrée aux sujets humains doit être au moins 25 fois inférieure, lorsqu'elle est exprimée en mg/m^2 , à la dose la plus élevée utilisée dans l'étude de cancérogénicité du produit. Le facteur de conversion utilisé pour convertir une dose de rat du système mg/kg au système mg/m^2 varie de 6 à 7 (6.5) alors qu'un facteur de 40 est utilisé pour convertir les mg/kg en mg/m^2 chez l'humain. La dose systémique estimée des rongeurs comparé à la dose humaine dans un rapport de 1 à 25 est à peu près égale à 25 fois le rapport mg/m^2 ou un rapport de 150 fois la dose en mg/kg ($150=25 \times 40/6.5$). Une dose humaine inférieure à 10 $\text{mg}/\text{kg}/\text{jour}$ (à peu près 500 mg/jour ou moins) pourrait être testée chez le rat si 1500 mg/kg est la dose supérieure.