



## AVIS

Notre référence : 08-108225-127

Révision de la ligne directrice : *Présentation de l'information pharmacogénomique*

Santé Canada a adopté la ligne directrice de la International Conference on Harmonization intitulée *Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample Coding Categories*, thème E15. La ligne directrice de l'ICH est accessible sur le site Web de Santé Canada.

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/efficac/e15-fra.php>

On a révisé la ligne directrice de Santé Canada intitulée *Présentation de l'information pharmacogénomique* pour y inclure la définition du terme pharmacogénomique établie par l'ICH et donner des précisions sur le moment et l'endroit où les demandes de tests expérimentaux doivent être envoyées.

Si vous avez des commentaires ou des questions au sujet du contenu de la présente ligne directrice, veuillez communiquer avec l'un des services suivants :

Pour les médicaments

Division de la gestion de projets  
réglementaires

Bureau de la transformation des processus  
opérationnels

Direction des produits thérapeutiques

Téléphone : 613-954-6481

Télécopieur : 613-952-9310

Courriel : RPM\_Division-

GPR\_Division@hc-sc.gc.ca

Pour les produits biologiques

Division des affaires réglementaires

Centre des politiques et des affaires  
réglementaires

Direction des produits biologiques et des  
thérapies génétiques

Téléphone : 613-957-1722

Télécopieur : 613-941-1708

Courriel :

BGTD\_RAD\_Enquiries@hc-sc.gc.ca

*Pour les instruments médicaux*

Division des services d'homologation

Bureau des matériels médicaux

Direction des produits thérapeutiques

Téléphone : 613-957-7285

Télécopieur : 613-941-4726

Courriel : mgr-isd\_mdbrpd@hc-sc.gc.ca

Pour les produits de santé commercialisés

Direction des produits de santé  
commercialisés

Téléphone : 613-954-6522

Télécopieur : 613-952-7738

Courriel : MHPD\_DPSC@hc-sc.gc.ca



# LIGNE DIRECTRICE

## Présentation de l'information pharmacogénomique

Publication autorisée par le  
ministre de la Santé

Date d'adoption	2007/02/14
Date d'entrée en vigueur	2007/02/14
Date changement de nature administrative	2008/05/23

**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 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"> <li>• en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de santé et des aliments; et</li> <li>• en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé.</li> </ul> <p style="text-align: right;"><i>Direction générale des produits de santé et des aliments</i></p>
--	--

© Ministre des Travaux publics et des Services gouvernementaux Canada 2008

*Also available in English under the following title : Submission of Pharmacogenomic Information*

## L'AVANT-PROPOS

Les lignes directrices sont destinées à guider l'industrie et les professionnels de la santé de la **façon** de se conformer aux lois et aux règlements en vigueur. Les lignes directrices fournissent également aux membres du personnel des renseignements concernant la façon de mettre en œuvre le mandat et les objectifs de Santé Canada de manière juste, 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 adéquate. Il faut tout d'abord discuter d'autres approches 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 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.

Le présent document devrait être lu en parallèle avec l'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

<b>Journal des modification du document</b>			
<b>Numéro du document</b>	08-108225-127	<b>Remplace</b>	07-103797-737
<b>Nom du fichier</b>	pharmaco_2008.pdf	<b>Remplace</b>	pharmaco_guid_ld_2007-02.pdf
<b>Date</b>	le 23 mai 2008	<b>Date</b>	le 14 fevrier 2007

<b>Section</b>	<b>Modification</b>
Abréviations et définitions	Définition du terme « pharmacogénomique » remplacée par celle de l' <i>ICH</i>
Demandes d'essais cliniques comportant des tests pharmacogénomiques	Ajout d'information pour préciser le moment et l'endroit où les demandes de tests expérimentaux doivent être envoyées

## TABLE DES MATIÈRES

1.0	INTRODUCTION .....	<u>1</u>
1.1	Objectifs .....	<u>1</u>
1.2	Portée et application .....	<u>1</u>
1.3	Énoncés de politiques .....	<u>1</u>
1.4	Abréviations et définitions .....	<u>2</u>
	1.4.1 Abréviations .....	<u>2</u>
	1.4.2 Définitions .....	<u>2</u>
1.5	Contexte .....	<u>4</u>
2.0	PRÉSENTATION DE L'INFORMATION PHARMACOGÉNOMIQUE .....	<u>5</u>
2.1	Exigences relatives aux renseignements à fournir dans les demandes d'essais cliniques .....	<u>5</u>
	2.1.1 Demandes d'essais cliniques comportant des tests pharmacogénomiques .....	<u>6</u>
	2.1.2 Tests pharmacogénomiques pour études exploratoires .....	<u>7</u>
2.2	Renseignements à soumettre pour les présentations de drogues nouvelles, les suppléments à des présentations de drogues nouvelles, les présentations abrégées de drogues nouvelles .....	<u>8</u>
	2.2.1 PDN, SPDN ou PADN comportant des tests pharmacogénomiques .....	<u>9</u>
	2.2.2 Considérations relatives à l'étiquetage .....	<u>10</u>
3.0	RÉUNIONS DE CONSULTATION PRÉALABLES À LA PRÉSENTATION DE L'INFORMATION .....	<u>10</u>
4.0	CONSIDÉRATIONS PHARMACOGÉNOMIQUES APRÈS LA COMMERCIALISATION .....	<u>11</u>
5.0	RENSEIGNEMENTS ADDITIONNELS .....	<u>12</u>

## **1.0 INTRODUCTION**

### **1.1 Objectifs**

Santé Canada, autorité réglementaire fédérale qui évalue l'innocuité, l'efficacité et la qualité des produits de santé en vente au Canada, reconnaît que l'application de la pharmacogénomique (PGx) fait de plus en plus partie intégrante des processus de découverte et de mise au point des médicaments. Le présent document vise à indiquer aux promoteurs comment et quand soumettre de l'information pharmacogénomique à Santé Canada.

### **1.2 Portée et application**

Le présent document s'adresse aux promoteurs qui veulent soumettre de l'information pharmacogénomique à Santé Canada, soit à l'appui d'une demande ou d'une présentation liée à une drogue, un produit biologique ou un instrument médical à usage humain, soit dans le cadre d'activités continues de post-commercialisation.

Dans le présent document, le mot « doit » ou « faut » est utilisé pour exprimer une obligation, c'est-à-dire une condition que l'utilisateur est obligé de respecter afin de satisfaire aux exigences réglementaires; « devrait » ou « faudrait » sert à exprimer une recommandation ou quelque chose qui est conseillé mais non exigé; et « peut » ou « pourrait » sert à exprimer une option ou quelque chose de permis dans les limites de la ligne directrice.

### **1.3 Énoncés de politiques**

Santé Canada encourage l'application de la pharmacogénomique au processus de développement des médicaments et reconnaît que des tests et des collectes de données auront lieu pour les besoins des études exploratoires.

Lorsque les promoteurs d'essais cliniques ont l'intention de prélever des échantillons pour des tests exploratoires en pharmacogénomique à l'extérieur du cadre d'un essai clinique principal, ils doivent obtenir un consentement éclairé, distinct de celui utilisé pour l'essai clinique principal. Les sujets seront ainsi en mesure de refuser leur consentement au prélèvement d'échantillons destinés à la recherche, sans que cela ne compromette leur participation à l'essai principal.

Les tests pharmacogénomiques qui sont homologués pour la vente au Canada ou autorisés par Santé Canada pour des tests expérimentaux sont requis si leurs résultats doivent servir à des fins diagnostiques ou de prise en charge d'un patient ou encore s'ils doivent être présentés à Santé Canada à l'appui d'une demande d'essai clinique ou d'une présentation de drogue.

Au contraire d'autres autorités, comme la Food and Drug Administration des États-Unis et l'Agence européenne des médicaments, Santé Canada ne demande pas aux promoteurs de soumettre une « présentation volontaire de données génomiques ». Toutefois, le Ministère les encourage à prévoir la participation à des réunions de consultation préalables avant de déposer une demande ou une présentation en matière de pharmacogénomique.

## 1.4 Abréviations et définitions

### 1.4.1 Abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de mise en marché
ARN	Acide ribonucléique
BMM	Bureau des matériels médicaux
CTD	Common Technical Document (dossier technique commun)
DEC	Demande d'essai clinique
DEC-M	Modification à une demande d'essai clinique
DPBTG	Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques
DPSC	Direction des produits de santé commercialisés
DPT	Direction des produits thérapeutiques
ICH	International Conference on Harmonization
IDIV	Instrument diagnostique <i>in vitro</i>
PADN	Présentation abrégée de drogue nouvelle
PDN	Présentation de drogue nouvelle
PG <sub>x</sub>	Pharmacogénomique
RIM	Réaction indésirable à un médicament
SNP	Polymorphisme d'un seul nucléotide
SPDN	Supplément à une présentation de drogue nouvelle

### 1.4.2 Définitions

#### *Drogue*

Sont compris parmi les drogues les substances ou mélanges de substances fabriqués, vendus ou présentés comme pouvant servir :

- a) au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal ou de leurs symptômes, chez l'être humain ou les animaux;
- b) à la restauration, à la correction ou à la modification des fonctions organiques chez l'être humain ou les animaux;
- c) à la désinfection des locaux où les aliments sont gardés. [Article 2 de la *Loi sur les aliments et drogues*]

#### *Instrument*

Tout article, instrument, appareil ou dispositif, y compris tout composant, partie ou accessoire de ceux-ci, fabriqué ou vendu pour servir, ou présenté comme pouvant servir :

- a) au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal ou de leurs symptômes, chez l'être humain ou les animaux;
- b) à la restauration, à la correction ou à la modification d'une fonction organique ou de la structure corporelle de l'être humain ou des animaux;
- c) au diagnostic de la gestation chez l'être humain ou les animaux;



- d) aux soins de l'être humain ou des animaux pendant la gestion et aux soins prénatals et post-natals, notamment les soins de leur progéniture. Sont visés par la présente définition les moyens anticonceptionnels, tandis que les drogues en sont exclues. [Article 2 de la *Loi sur les aliments et drogues*]

*Instrument diagnostique in vitro*

Instrument médical destiné à être utilisé *in vitro* pour examiner des prélèvements provenant du corps. [Article 1 du *Règlement sur les instruments médicaux*]

*Instrument médical*

S'entend d'un instrument, au sens de la Loi, à l'exclusion des instruments destinés à être utilisés à l'égard des animaux [Article 1 du *Règlement sur les instruments médicaux*]

*Pharmacogénomique<sup>1</sup>*

La pharmacogénomique (PGx) désigne : L'étude des variations des caractéristiques de l'ADN et de l'ARN dans la réponse à un médicament.

*Produit biologique*

Toute drogue sous forme posologique visée à l'annexe D de la Loi ou toute drogue sous forme de produits intermédiaires en vrac pouvant être utilisée dans la préparation d'une drogue d'origine biologique visée à l'annexe D de la Loi. [C.04.001]

L'annexe D contient des noms de produits individuels (p. ex. « insuline »), des classes de produits (p. ex. « agents immunisants »), des renvois à des sources particulières (p. ex. « drogues, sauf les antibiotiques, préparées à partir de micro-organismes ») et à une méthodologie (p. ex. « drogues obtenues par des méthodes de l'ADN recombinant »). Les drogues ou préparations biologiques similaires à celles énumérées à l'annexe D qui présentent des problèmes d'innocuité, d'efficacité et de qualité spéciaux sont traitées comme des produits biologiques à des fins réglementaires.

*Polymorphisme d'un seul nucléotide<sup>2</sup>*

Locus chromosomique où une seule base varie de façon stable dans des populations (habituellement défini par la présence de chaque variante dans au moins 1 à 2 % des individus).

*Réaction indésirable à une drogue*

Réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui survient lorsque celle-ci est utilisée selon les doses normales ou selon des doses expérimentales, aux fins du diagnostic, du traitement ou de la prévention d'une maladie ou de la modification d'une fonction organique. [C.01.001]

---

<sup>1</sup> International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Tripartite Guideline: Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample Coding Categories E15, 2007.

<sup>2</sup> Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Pharmacogenetics : Towards improving treatment with medicines. World Health Organization, 2005.

### *Test pharmacogénomique*

Test qui vise à déterminer les variations interindividuelles dans des génomes entiers ou des gènes candidats, des polymorphismes d'un seul nucléotide, des marqueurs d'un haplotype ou des altérations dans l'expression des gènes qui peuvent être associées à une fonction pharmacologique et à une réponse thérapeutique.

## **1.5 Contexte**

On comprend de mieux en mieux la façon dont les gènes et les variations génétiques influent sur la réponse aux médicaments, y compris sur la non-réponse et la toxicité. Ces connaissances, alliées au séquençage du génome humain et à la possibilité de comprendre la fonction des gènes et leur interaction, offrent de nouvelles avenues pour la mise au point de médicaments et les soins de santé.

De nombreux promoteurs envisagent d'intégrer la pharmacogénomique dans les processus de découverte et de mise au point des médicaments, et les organismes de réglementation s'efforcent de plus en plus de déterminer les moyens les plus adéquats d'utiliser l'information pharmacogénomique dans le cadre de l'évaluation de pré-commercialisation et de post-commercialisation des médicaments et de la prise de décisions en matière réglementaire.

La pharmacogénomique est un domaine de recherche qui évolue rapidement; les promoteurs et les organismes de réglementation devront donc concerter leurs efforts en vue de profiter des avantages qu'elle a à offrir.

La pharmacogénomique peut être utile dans certains domaines, notamment pour :

- la détermination du sort d'un médicament (tel que le métabolisme, le transport, le site récepteur) et de la réponse lorsqu'une variation génétique peut influencer sur l'expression ou l'activité d'un ou de plusieurs constituants critiques;
- la surveillance ou le contrôle de l'expression clinique pour déterminer le stade de la maladie et voir si une intervention thérapeutique peut influencer sur la progression de la maladie;
- l'identification de la population cible de patients qui peuvent présenter soit une réponse accrue ou réduite à un médicament (problème d'efficacité) ou qui risquent d'avoir une réaction indésirable à un médicament (problème d'innocuité);
- l'étude du fondement génétique des réactions indésirables imprévues à des médicaments dans le contexte d'un programme de gestion du risque.

### **Considérations générales pour les études en pharmacogénomique**

Dans les essais cliniques, les tests, y compris les tests pharmacogénomiques, devraient être effectués sans porter atteinte au bien-être des patients. Lorsqu'un médicament est étudié dans une zone géographique ou chez un sous-groupe spécifique de patients, les facteurs intrinsèques (p. ex. pharmacogénomiques) et extrinsèques (p. ex. alimentation) qui pourraient influencer sur l'extrapolation des données à d'autres zones géographiques ou sous-groupes spécifiques devraient être pris en considération. Par conséquent, une étude qui stratifie ou exclut des patients sur la foi de données pharmacogénomiques doit être examinée dans son contexte, sans aucune extrapolation. Une attention particulière peut être requise dans l'application de la pharmacogénomique en raison d'une ou de plusieurs des questions suivantes : la nature du

sous-groupe concerné, la nature probabiliste plutôt que définitive de l'information pharmacogénomique, l'interprétation et la validation des tests utilisés, l'expression phénotypique variable du génotype, la variation dans les haplotypes dans différentes populations, la complexité d'expressions génétiques multiples, les facteurs environnementaux qui peuvent influencer sur l'expression des caractéristiques génomiques, la réévaluation des traitements existants dans le contexte pharmacogénomique, le réétiquetage des médicaments actuellement commercialisés, et l'éducation.

## 2.0 PRÉSENTATION DE L'INFORMATION PHARMACOGÉNOMIQUE

Au Canada, les médicaments sont régis par la Direction des produits thérapeutiques (DPT), et les produits biologiques sont régis par la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG), conformément à la *Loi sur les aliments et drogues* et à son règlement d'application. Les instruments diagnostiques *in vitro* (IDIV) sont régis par le Bureau des matériels médicaux (BMM) de la DPT, conformément à la *Loi sur les aliments et drogues* et au *Règlement sur les instruments médicaux*. Dans la présente section, nous indiquons aux promoteurs comment la *Loi sur les aliments et drogues* et ses règlements afférents s'appliquent à la présentation de l'information pharmacogénomique à Santé Canada.

### 2.1 Exigences relatives aux renseignements à fournir dans les demandes d'essais cliniques

Les essais cliniques qui comportent des tests pharmacogénomiques relèvent du Titre 5 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*, où sont définies les exigences relatives à la vente et à l'importation de drogues destinées à des essais cliniques chez les humains au Canada. Les DEC devraient être soumises conformément à la *Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques* et au *Manuel d'essais cliniques* de Santé Canada.

En vertu de l'alinéa C.05.005 e), les promoteurs sont tenus de fournir des renseignements pharmacogénomiques qui concernent les aspects pharmacologiques ou pharmacodynamiques, la pharmacocinétique et les effets toxicologiques de la drogue si ceux-ci touchent ou appuient l'utilisation du produit de recherche dans l'essai clinique proposé.

Tout résultat pharmacogénomique provenant d'études pharmacocinétiques cliniques de la drogue de même que toute information touchant l'innocuité, la pharmacodynamique, l'efficacité de la drogue et le rapport dose-effet qui sont tirés d'essais cliniques antérieurs chez les humains devraient être soumis dans le cadre de la DEC conformément à l'alinéa C.05.005 e) si les résultats appuient l'innocuité et l'efficacité de la drogue pour laquelle la demande est déposée.

Si des données pharmacogénomiques sont utilisées par le promoteur pour étayer le plan de l'essai clinique ou de l'étude expérimentale chez l'animal proposés, pour justifier des tests chez les humains ou appuyer les indications ou l'étiquetage proposés pour la drogue, elles devront être soumises dans le cadre de la DEC.

Conformément à l'article C.05.009, Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements additionnels nécessaires pour évaluer l'innocuité et les risques associés à la drogue qu'on prévoit utiliser dans l'essai clinique proposé, renseignements qui pourraient

comprendre des données pharmacogénomiques. Tout renseignement supplémentaire serait demandé conformément à la ligne directrice de Santé Canada sur la *Gestion des présentations de drogues*.

### **2.1.1 Demandes d'essais cliniques comportant des tests pharmacogénomiques**

À l'étape de l'essai clinique, les tests pharmacogénomiques utilisés pour poser un diagnostic ou prendre en charge un patient sont soit :

- (i) un test pharmacogénomique homologué au Canada;
- (ii) un test pharmacogénomique autorisé à titre expérimental.

#### **(i) Test pharmacogénomique homologué au Canada**

Si le promoteur d'un essai clinique compte recueillir des données à l'aide d'un test pharmacogénomique qui est déjà homologué au Canada, il devra inclure dans sa DEC le nom, la description et le numéro de licence de l'IDIV et indiquer si l'instrument sera utilisé pour son usage prévu. Si l'instrument est utilisé à une autre fin que celle pour laquelle il a été homologué, le fabricant ou promoteur de l'instrument devra obtenir de BMM une autorisation pour un essai expérimental. Se reporter au paragraphe ii) ci-dessous.

#### **(ii) Test pharmacogénomique nécessitant l'autorisation d'utiliser un test expérimental**

Si le promoteur d'un essai clinique compte recueillir des données pharmacogénomiques à l'aide d'un IDIV qui n'est pas homologué ou qui n'est pas déjà autorisé par Santé Canada pour la réalisation d'essais expérimentaux, le fabricant ou promoteur de l'instrument doit obtenir de BMM une autorisation pour effectuer un test expérimental<sup>3</sup>.

Pour obtenir une autorisation, les promoteurs devraient se reporter à la partie III du *Règlement sur les instruments médicaux* et s'inspirer de la ligne directrice *Élaboration d'une demande d'essai expérimental - Instruments diagnostiques in vitro (IDIV)* lors de la rédaction de documents soumis à BMM. Les fabricants/promoteurs d'appareils et d'instruments sont encouragés à présenter une demande de tests expérimentaux avant de faire une DEC. Il faut obtenir l'autorisation d'effectuer des essais expérimentaux et des essais cliniques avant d'utiliser l'instrument médical ou d'entreprendre l'essai clinique proposé.

Il est particulièrement important d'établir la validité analytique d'un test pharmacogénomique qui vise à déterminer l'admissibilité d'un sujet, choisir la dose, évaluer l'innocuité ou l'efficacité d'un médicament, ou encore à gérer la santé et la sécurité des sujets qui participent à un essai clinique. Une fois que le promoteur a établi la validité analytique du test, on peut en vérifier la validité clinique et l'utilité dans le

---

<sup>3</sup> La partie 3, paragraphe 80(2) du *Règlement sur les instruments médicaux* indique qu'il est interdit d'importer ou de vendre un instrument médical de classes II, III ou IV à un chercheur compétent aux fins d'essais expérimentaux à moins que le fabricant ou l'importateur détienne une autorisation délivrée en vertu du paragraphe 83(1) et ait en sa possession un registre contenant les renseignements et documents visés à l'article 81.

cadre d'un essai clinique, mais uniquement après avoir obtenu l'autorisation d'effectuer un test expérimental. Toute étude fondée sur des données pharmacogénomiques doit fournir la preuve que les caractéristiques de performance du test ont été validées.

Les DEC qui comportent l'utilisation d'un TDIV expérimental avec un médicament ou un produit biologique doivent être soumises au Bureau des essais cliniques de la DPT ou au centre de la réglementation des affaires de la DPBTG. Lors du dépôt d'une DEC, le promoteur doit préciser, dans sa lettre de présentation, que l'étude proposée prévoit l'utilisation d'un instrument médical expérimental, et inclure le nom et/ou la description du TDIV expérimental utilisé, de même que la date à laquelle une demande de test expérimental a été déposée ou approuvée par le BMM (si ces renseignements sont connus au moment de déposer la demande). Si l'utilisation du TDIV expérimental n'a pas été autorisée lors du dépôt de la DEC, le promoteur doit préciser, dans sa lettre de présentation accompagnant la DEC qu'il recevra l'autorisation d'utiliser le TDIV avant le début de l'essai clinique, conformément au *Règlement sur les instruments médicaux*.

### 2.1.2 Tests pharmacogénomiques pour études exploratoires

Santé Canada reconnaît que des tests pharmacogénomiques sont souvent réalisés pour les besoins d'études exploratoires<sup>4</sup>. Il n'est pas nécessaire d'avoir une autorisation à cet effet :

- i) si le test pharmacogénomique **n'est pas** fabriqué, vendu ou présenté à des fins diagnostiques *in vitro*<sup>5</sup>;
- ii) si le test pharmacogénomique est étiqueté « Pour recherche seulement » et qu'il n'est pas étiqueté ou présenté autrement pour une application diagnostique particulière.

Les promoteurs devraient consulter le document de Santé Canada, *Orientation pour le système de classification fondé sur le risque des instruments diagnostiques in vitro*, pour déterminer si un test pharmacogénomique est régi par le *Règlement sur les instruments médicaux*. Nous les invitons à communiquer avec un représentant du BMM pour obtenir de plus amples renseignements.

### 2.1.3 Consentement éclairé

Tel qu'il est établi au Titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues* et dans les lignes directrices sur les bonnes pratiques cliniques, il faut obtenir par écrit le consentement éclairé – donné conformément aux règles de droit régissant les consentements – de

---

<sup>4</sup> Dans le présent document, une étude exploratoire s'entend d'un projet de recherche qui ne s'assimile pas à un essai clinique et dont les résultats ne seront pas présentés à Santé Canada.

<sup>5</sup> Le terme diagnostique fait référence à l'examen de prélèvements en vue de donner de l'information sur un état physiologique, un état de santé, une maladie ou une anomalie congénitale.

chaque sujet avant qu'il participe à un essai clinique. Les promoteurs devraient consulter le document intitulé *Les bonnes pratiques cliniques : Directives consolidées, ICH thème E6* pour obtenir de plus amples renseignements sur le consentement éclairé des sujets.

Étant donné que la pharmacogénomique est un nouveau domaine, Santé Canada reconnaît qu'il existe divers scénarios dans lesquels des échantillons peuvent être prélevés dans le cadre de tests pharmacogénomiques. Ceux-ci peuvent inclure, entre autres :

- i) Les tests pharmacogénomiques réalisés dans le contexte d'un essai clinique principal  
Dans ce cas, le consentement auxdits tests serait inhérent à la réalisation de l'essai et, par conséquent, une condition de participation à l'essai clinique.
- ii) Les tests pharmacogénomiques réalisés au titre d'une sous-étude qui est non liée, mais qui peut avoir un rapport indirect avec l'essai clinique principal.  
Dans ce cas, il faut obtenir un consentement distinct de celui obtenu à l'égard de l'essai principal; on peut utiliser à cette fin un autre formulaire de consentement éclairé, ou le même formulaire. Le participant devrait pouvoir refuser son consentement au prélèvement d'échantillons pour la recherche sans que cela porte préjudice à sa participation à l'essai principal.
- iii) Leur utilisation ultérieure (mise en banque), par exemple dans le cadre d'études exploratoires<sup>6</sup>.

Les documents relatifs au consentement éclairé pour les essais cliniques comportant l'utilisation de tests pharmacogénomiques devraient préciser le fait que des tests pharmacogénomiques seront réalisés, le but de la recherche, la stratégie d'échantillonnage et de codification des données ainsi que l'entreposage, la destruction et les mesures de sécurité utilisées pour protéger ces échantillons et données. Il faut respecter les contraintes et conditions de toute autre ligne directrice générale établie par chacun des comités d'éthique de la recherche du secteur, en plus de toute autre disposition législative fédérale ou provinciale applicable.

## **2.2 Renseignements à soumettre pour les présentations de drogues nouvelles, les suppléments à des présentations de drogues nouvelles, les présentations abrégées de drogues nouvelles**

La partie C, Titre 8 du *Règlement sur les aliments et drogues* définit les exigences associées à la vente de drogues nouvelles au Canada et interdit la vente de drogues nouvelles à moins que le fabricant ait déposé une demande jugée satisfaisante par le ministre. Les articles C.08.002, C.08.002.1 et C.08.003 décrivent les exigences pour la soumission d'une présentation de drogue nouvelle (PDN), d'une présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN) et d'un supplément à

---

<sup>6</sup> Les promoteurs qui ont l'intention de prélever des échantillons et de les mettre en banque en vue de leur utilisation ultérieure dans le cadre d'études exploratoires devraient consulter à cet effet l'*Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains*, la législation provinciale, les politiques professionnelles et institutionnelles ainsi que d'autres documents pertinents

une PDN (SPDN), respectivement. Les présentations devraient être soumises conformément au document d'orientation de Santé Canada intitulé *Préparation de présentations de drogue nouvelle dans le format du CTD*.

Afin de respecter les articles susmentionnés, les promoteurs doivent soumettre des données pharmacogénomiques si celles-ci démontrent l'innocuité ou l'efficacité clinique du nouveau médicament dans le contexte de ses indications proposées. De même, si des données pharmacogénomiques sont utilisées pour justifier la posologie proposée, les allégations touchant le médicament ou les contre-indications d'un médicament et les réactions indésirables à celui-ci, elles doivent être soumises par le promoteur.

La partie C, Titre 8 du Règlement permet à Santé Canada de demander tout renseignement ou matériel additionnels touchant l'innocuité et l'efficacité de la drogue nouvelle, ce qui pourrait comprendre des renseignements pharmacogénomiques pertinents.

### **2.2.1 PDN, SPDN ou PADN comportant des tests pharmacogénomiques**

Santé Canada encourage les promoteurs qui comptent utiliser un test pharmacogénomique pour étayer une décision thérapeutique (p. ex. le choix ou la posologie d'un médicament) à présenter une demande de licence pour un instrument médical durant le cours de leur programme de mise au point de médicaments s'il n'existe pas déjà un test homologué au Canada.

Si le promoteur a utilisé un test pharmacogénomique qui est déjà homologué au Canada, il devra fournir dans sa présentation le nom, la description et le numéro de licence de l'IDIV utilisé.

Au Canada, tous les instruments devant servir à des tests pharmacogénomiques sont classés comme des instruments médicaux de classe III, et le BMM doit effectuer une évaluation scientifique avant commercialisation de leur innocuité et de leur efficacité<sup>7</sup>. Les exigences relatives à une demande pour un nouvel instrument médical de classe III sont décrites dans la ligne directrice *Préparation d'un document d'examen de précommercialisation pour les demandes d'homologation des instruments des classes III et IV*, et à l'article 32 du *Règlement sur les instruments médicaux*.

Comme ces instruments peuvent influencer de façon importante sur l'innocuité et l'efficacité du médicament pour lequel l'essai ou le test est effectué, les données d'un examen de précommercialisation seront requises. Si un doute persiste quant à la classification d'un test, on encourage les fabricants à communiquer avec le BMM avant de déposer leur demande d'homologation.

---

<sup>7</sup>

Les promoteurs peuvent consulter le document suivant de Santé Canada : *Orientation pour le système de classification fondé sur le risque des instruments diagnostiques in vitro*.

### 2.2.2 Considérations relatives à l'étiquetage

Les promoteurs doivent respecter toutes les exigences relatives à l'étiquetage applicables dans la *Loi sur les aliments et drogues* et son règlement d'application. Ils devraient se reporter au document *Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Monographies de produit* pour des conseils sur l'élaboration d'une monographie de produit. Lorsqu'ils préparent la monographie de produit et l'étiquetage, les promoteurs devraient déterminer s'il existe des données à l'appui de l'inclusion de l'information pharmacogénomique. Par exemple :

- lorsque des données pharmacogénomiques démontrent que l'efficacité clinique est plus grande ou moins grande chez certains sous-groupes de patients, un étiquetage particulier peut être nécessaire pour identifier et définir les sous-groupes dans la population qui peuvent en retirer le plus grand bienfait;
- lorsque les données pharmacogénomiques démontrent que certains sous-groupes de patients sont susceptibles d'être plus à risque ou moins à risque par rapport à une RIM, un étiquetage particulier peut être nécessaire pour identifier et définir les sous-groupes en question;
- lorsqu'il existe suffisamment de données à l'appui d'une posologie spéciale pour un certain sous-groupe, ces données devraient être définies (p. ex. les données à l'appui des réductions de la dose pour certains sous-groupes de patients afin d'éviter des RIM);
- lorsqu'un test est recommandé ou requis afin d'optimiser l'utilisation du médicament (p. ex. si le test est recommandé avant la sélection ou la prescription du traitement).

Une fois que les aspects médicaux et techniques de la présentation auront été évalués, le personnel de la division d'évaluation compétente sera disponible pour discuter de l'élaboration d'une monographie de produit appropriée avec le promoteur.

## 3.0 RÉUNIONS DE CONSULTATION PRÉALABLES À LA PRÉSENTATION DE L'INFORMATION

On encourage les promoteurs à demander la tenue de réunions de consultation avec les représentants des directions compétentes avant de soumettre une DEC ou une PDN qui contient de l'information pharmacogénomique ou qui comporte un test pharmacogénomique. Ces consultations permettront aux promoteurs ainsi qu'aux employés de Santé Canada d'échanger de l'information et des connaissances sur l'intégration de la pharmacogénomique dans le processus de mise au point et d'approbation de médicaments, le personnel de Santé Canada pouvant ainsi se familiariser avec les activités de l'industrie liées à la pharmacogénomique.

Dans le cas des médicaments et des produits biologiques, des rencontres avant leur présentation ou le dépôt d'une DEC devraient être demandées conformément au processus décrit dans les documents *Gestion des présentations de drogues* et *Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques*, respectivement. Dans la demande de réunion et dans la trousse d'information, les promoteurs devraient indiquer si une demande connexe pour un test pharmacogénomique expérimental a été soumise au BMM. S'il y a lieu, un ou des représentants du BMM assisteront à la réunion.



#### 4.0 CONSIDÉRATIONS PHARMACOGÉNOMIQUES APRÈS LA COMMERCIALISATION

La pharmacogénomique peut accroître la capacité de détecter les problèmes d'innocuité et d'efficacité d'un produit après la mise en marché, en particulier dans le cas de produits qui ont des propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques variables et des indices thérapeutiques étroits. Parmi les sources de données pharmacogénomiques publiées après la commercialisation, mentionnons notamment les études post-commercialisation, les résultats de recherches indépendantes et les renseignements contenus dans les déclarations spontanées de RIM.

Les promoteurs et les titulaires d'une AMM ne doivent pas oublier les exigences en matière de présentation obligatoire de rapports après la commercialisation dans le cas des médicaments visés par les règlements pertinents, ni les rapports à soumettre sur les problèmes liés aux tests pharmacogénomiques homologués<sup>8, 9</sup>.

On encourage également les promoteurs et les titulaires d'une AMM à consulter la DPSC concernant l'intégration de la pharmacogénomique dans les activités après la commercialisation. Si, sur la base de données pharmacogénomiques, des questions liées à l'innocuité et à l'efficacité de produits thérapeutiques se posent après leur commercialisation, la DPSC et la direction de l'évaluation post-commercialisation compétente peuvent discuter des stratégies à adopter pour résoudre le problème. Parmi les situations illustrant un problème pharmacogénomique après la commercialisation, mentionnons les suivantes :

- les données pharmacogénomiques donnent à entendre que le produit thérapeutique a un effet réduit ou qu'il n'est pas efficace auprès de certains sous-groupes précis;
- les données pharmacogénomiques indiquent les sous-groupes qui risquent d'avoir des RIM ou certaines catégories de RIM ont été répertoriées à partir de données tirées de la pharmacogénomique.

Toute l'information pharmacogénomique obtenue après la commercialisation qui peut entraîner des changements dans une section de la monographie de produit canadienne doit être soumise à la direction d'évaluation précommercialisation compétente en vertu de la soumission appropriée (p. ex. les changements dans l'indication ou dans les recommandations posologiques nécessiteraient la soumission d'un SPDN).

Pour l'analyse des questions d'innocuité et d'efficacité post-commercialisation découlant de données pharmacogénomiques, l'information requise par Santé Canada pour évaluer le risque devrait inclure à tout le moins les RIM en question (y compris le manque d'efficacité), le polymorphisme d'un seul nucléotide (*SNP*) ou haplotype soupçonné et l'information sur la

---

<sup>8</sup> L'article C.01.016 du *Règlement sur les aliments et drogues* décrit en détail les exigences en matière de présentation de rapports après la commercialisation de drogues.

<sup>9</sup> À la partie 1, les articles 59-61 du *Règlement sur les instruments médicaux* décrivent en détail les exigences relatives à la présentation obligatoire de rapports sur les problèmes touchant les instruments médicaux, y compris les tests pharmacogénomiques (instruments de classe III).

validation du test pharmacogénomique utilisé<sup>10</sup>. D'autres renseignements contextuels peuvent également être requis afin qu'on puisse interpréter la signification du lien entre les problèmes d'innocuité et d'efficacité et le *SNP* ou haplotype. Ces renseignements peuvent inclure entre autres les données suivantes :

- l'information sur les enzymes métaboliques ou les protéines de transport connexes associées au *SNP* ou haplotype, en particulier lorsqu'on sait ou soupçonne que plus d'une voie biologique peut être en cause;
- les facteurs intrinsèques et extrinsèques non génétiques qui peuvent être des variables de confusion, notamment l'âge, le sexe, la race ou l'origine ethnique, les médicaments concomitants (notamment les produits de santé naturels, les suppléments et les aliments), l'usage de tabac et d'alcool, les maladies concomitantes, la non-observance possible, le poids et l'état nutritionnel, etc.;
- l'information sommaire sur d'autres caractéristiques communes de la population de patients qui peuvent également expliquer la survenue des RIM en question (p. ex. population pédiatrique).

En outre, le promoteur ou le titulaire d'une AMM devrait fournir une analyse sommaire de la signification de cette information du point de vue de l'innocuité ou de l'efficacité générale du produit pour les indications données. Une stratégie globale de gestion du risque devrait être proposée pour s'assurer que les risques associés aux produits de santé sont bien pris en considération.

Il convient de noter que Santé Canada a amorcé le processus d'application de la ligne directrice de l'*ICH E2E* sur la planification de la pharmacovigilance<sup>11</sup>. Ce document vise à faciliter la planification des activités de pharmacovigilance, en particulier au début de la période post-commercialisation une fois qu'un produit thérapeutique a été homologué. Lorsque c'est possible, on encourage les promoteurs ou titulaires d'une AMM à intégrer les tests pharmacogénomiques dans le cadre de la planification de la pharmacovigilance (*ICH E2E*).

## 5.0 RENSEIGNEMENTS ADDITIONNELS

La pharmacogénomique est un domaine en plein essor. Santé Canada peut mettre à jour continuellement ses conseils pour tenir compte des nouvelles données scientifiques, des pratiques exemplaires ou de son expérience acquise.

---

<sup>10</sup> Si le test est homologué au Canada, il n'est pas nécessaire de présenter à nouveau les documents de validation.

<sup>11</sup> *ICH E2E* : Pharmacovigilance Planning. Disponible en anglais seulement à l'adresse : <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>

Les questions concernant la présentation de l'information pharmacogénomique à Santé Canada devraient être acheminées à :

*Pour les médicaments*

Direction des produits thérapeutiques  
Division de la gestion de projets réglementaires  
Bureau de transformation des processus opérationnels  
101, promenade du pré Tunney  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9  
Indice de l'adresse : 0202D2  
Téléphone : 613-954-6481  
Télécopieur : 613-952-9310  
Courriel : RPM\_Division-GPR\_Division@hc-sc.gc.ca

*Pour les instruments médicaux*

Direction des produits thérapeutiques  
Bureau des matériels médicaux  
Division des services d'homologation  
Pièce 1605, immeuble principal de Statistique Canada  
150, promenade du pré Tunney  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9  
Indice de l'adresse : 0301H1  
Téléphone : 613-957-7285  
Télécopieur : 613-941-4726  
Courriel : mgr-isd\_mdtpd@hc-sc.gc.ca

*Pour les produits biologiques*

Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques  
Centre des politiques et des affaires réglementaires  
Division des affaires réglementaires  
200, promenade du pré Tunney  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9  
Indice de l'adresse : 0701A  
Téléphone : 613-957-1722  
Télécopieur : 613-941-1708  
Courriel : BGTD\_RAD\_Enquiries@hc-sc.gc.ca

*Pour les produits de santé commercialisés*

Direction des produits de santé commercialisés  
200, promenade du pré Tunney  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9  
Indice de l'adresse : 0701C  
Téléphone : 613-954-6522  
Télécopieur : 613-952-7738  
Courriel : MHPD\_DPSC@hc-sc.gc.ca

## Références

1. Council for International Organizations of Medical Sciences(CIOMS). Pharmacogenetics: Towards improving treatment with medicines. World Health Organization, 2005.
2. Food and Drug Administration. *Guidance for Industry: Pharmacogenomic Data Submissions*. U.S. Department of Health and Human Services, 2005.
3. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Tripartite Guideline : Good Clinical Practice E6, 1996.
4. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Tripartite Guideline: Pharmacovigilance Planning E2E, 2004.
5. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Tripartite Guideline: Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample Coding Categories E15, 2007.
6. Santé Canada. *Élaboration d'une demande d'essai expérimental – Instruments diagnostiques in vitro*. Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, 1999.
7. Santé Canada. *Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Gestion des présentations de drogues*. Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, 2005.
8. Santé Canada. *Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Monographies de produit*. Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, 2004.
9. Santé Canada. *Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Préparation de présentations de drogue nouvelle dans le format du CTD (Ébauche)*. Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, 2003.
10. Santé Canada. *Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques*. Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, 2003.
11. Santé Canada. *Manuel d'essais cliniques*. Août 2006.  
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clini/cta\\_intro-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clini/cta_intro-fra.php).
12. Santé Canada. *Orientation pour le système de classification fondé sur le risque des instruments diagnostiques in vitro (Ébauche)*. Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, 1998.

13. Santé Canada. *Préparation d'un document d'examen de précommercialisation pour les demandes d'homologation des instruments des classes III et IV*. Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, 1998.
14. Secrétariat interagences en éthique de la recherche. *Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains*. Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, 2005.