



Health Canada Santé Canada

Programme des produits thérapeutiques  
Tunney's Pasture  
Indice de l'adresse n° 0702A  
OTTAWA (Ontario)  
K1A 0L2

Le 19 avril 2000

00-013169

OBJET : Lignes directrices pour la préparation d'une  
présentation de drogue nouvelle dans le cas des  
produits utilisés dans le traitement hormonal  
substitutif (THS) de la ménopause par les œstrogènes  
et les progestatifs

Liste de distribution

Veillez trouver ci-joint les lignes directrices pour la préparation d'une présentation de drogue nouvelle dans le cas des produits utilisés dans le traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause par les œstrogènes et les progestatifs.

Les commentaires reçus en réponse à ma lettre du 29 mars 1996 ont été examinés, et plusieurs des suggestions ont été intégrées dans les lignes directrices en vigueur. Vous trouverez ci-joint, à titre d'information, un résumé des commentaires recueillis, accompagnés de l'analyse que nous en avons faite (Annexe). J'espère que ces renseignements vous seront utiles.

Les lignes directrices entre en vigueur immédiatement. Si vous avez des questions ou commentaires à formuler, n'hésitez pas à communiquer avec le D<sup>r</sup> André-Marie Leroux au (613) 941-3173.

**Original signé par**

Dann M. Michols  
Directeur général

Pièce jointe

# **LIGNES DIRECTRICES POUR LA PREPARATION D'UNE PRESENTATION DE DROGUE NOUVELLE DANS LE CAS DES PRODUITS UTILISES DANS LE TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF (THS) DE LA MENOPAUSE PAR LES OESTROGENES ET LES PROGESTATIFS**

## **INTRODUCTION**

Le mode de prise en charge de la ménopause s'est grandement transformé au cours des vingt dernières années. Le traitement hormonal substitutif (THS) et la prise en charge de la ménopause sont des questions qui intéressent au plus haut point le corps médical et qui font l'objet de nombreuses discussions. En 1994, le Comité consultatif spécial sur la physiologie de la reproduction, du Programme des produits thérapeutiques (PPT), a rédigé un document intitulé *La ménopause*.

Le PPT a par ailleurs parrainé de concert avec la *U.S. Food and Drug Administration* un atelier sur l'ostéoporose (Washington, mai 1992), au terme duquel des lignes directrices ont été élaborées pour l'évaluation préclinique et clinique des agents utilisés dans la prévention ou le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique (*Guidelines for Preclinical and Clinical Evaluation of Agents Used in the Prevention or Treatment of Post Menopausal Osteoporosis*). Le PPT a adopté ces lignes directrices. Tous les médicaments de cette classification utilisés dans le THS qui sont considérés comme étant des drogues nouvelles sont assujettis aux dispositions du Titre 8 du Règlement sur les aliments et drogues et devraient, en particulier au Canada, respecter les exigences énoncées à l'article C.08.002 du Règlement; leur innocuité et leur efficacité doivent de plus être démontrées pour chacune des indications proposées dans la monographie du produit.

La présentation de drogue nouvelle (PDN) devrait être structurée conformément aux lignes directrices actuelles et renfermer les données requises indiquées dans les lignes directrices générales et spécifiques.

## **Données à inclure dans la PDN**

Le traitement hormonal substitutif peut être bénéfique à plusieurs égards durant la ménopause et peut notamment atténuer les symptômes associés à la carence oestrogénique (p. Ex., bouffées de chaleur, vaginite sénile, atrophie de la vulve et de l'urètre) et prévenir l'ostéoporose.

## 1. APERCU

Une présentation de drogue nouvelle pour le THS devrait contenir une description brève et précise des raisons scientifiques qui motivent le recours à un (des) produit(s) renfermant un seul ou plusieurs composants, le(s) régime(s) thérapeutique(s) recommandé(s) pour le produit et l'(les) indication(s) précise(s).

## 2. DONNEES PRECLINIQUES

### 2.1 Principes actifs particuliers

Il convient d'effectuer des études toxicologiques complètes conformément aux directives concernant la toxicologie du PPT. On devrait disposer du profil pharmacologique et fournir toute la documentation pertinente.

### 2.2 Profil toxicologique

Pour toute substance pharmaceutique nouvelle, qu'il s'agisse d'oestrogènes ou de progestatifs, il faut effectuer des études toxicologiques complètes, comprenant une analyse des effets toxiques sur la reproduction et de la cancérogénicité.

Des études doivent également être faites sur les ratios de principes actifs qui doivent être utilisés dans la forme posologique définitive (association en proportions fixes) ou l'association prévue de produits ne comportant qu'un seul principe actif.

**Régimes cycliques ou phasiques** : Si l'on prévoit utiliser le produit de façon cyclique ou par phase, il faut effectuer les études pertinentes sur des espèces appropriées (modèles).

**Associations non fixes** : Dans les cas des associations non fixes ou de produits ne renfermant qu'un seul principe actif, mais devant être associés à un autre médicament, il faut effectuer des analyses toxicologiques complètes, notamment étudier les effets toxiques sur la reproduction ainsi que la cancérogénicité, sur les associations médicamenteuses évaluées cliniquement.

**Associations en proportions fixes** : Dans le cas des associations en proportions fixes ou des associations prévues qui font l'objet d'essais cliniques, des résultats d'études de

biodisponibilité, de pharmacocinétique, de pharmacodynamique et de transformation métabolique devraient pouvoir être fournis pour toutes les espèces étudiées.

Dans certaines situations (p. ex., lorsqu'on dispose déjà de données concluantes sur la substance pharmaceutique), une étude toxicologique abrégée peut être envisagée ou des analyses toxicologiques peuvent ne pas être exigées. On devrait présenter à l'appui de toute demande de dispense ou de dérogation des arguments solides et en discuter avec le personnel du PPT avant de soumettre la présentation. Voici un exemple d'une situation de ce type:

*Si un oestrogène et un progestatif utilisés en association dans un contraceptif oral (CO) mis en marché ont déjà fait l'objet de tests, on peut se référer aux études précliniques décrites dans la PDN du CO. On peut s'appuyer sur des données fournies dans la littérature, l'une des conditions préalables étant que les concentrations plasmatiques obtenues pour l'oestrogène et le progestatif dans le produit utilisé dans le THS soient égales ou inférieures aux concentrations obtenues pour le contraceptif oral.*

Référence aux lignes directrices pour l'évaluation toxicologique des stéroïdes contraceptifs.

### **2.3 Interaction médicamenteuse**

Des résultats d'études sur l'interaction pharmacologique des principes actifs sont requis. Des données devraient également être fournies relativement aux effets sur les tissus et les organes cibles (en particulier le sein et l'endomètre), aux changements dans les paramètres métaboliques et hématologiques.

### **2.4 Produits topiques ou intravaginaux**

Des données sur les irritations locales, le potentiel allergène et l'absorption systémique devraient être disponibles.

### **2.5 Effets sur le métabolisme**

On devrait bien étudier les effets métaboliques suivants des produits pharmaceutiques :

- profils des lipides et des lipoprotéines
- maintien de l'équilibre glucidique et insulinique
- hématologie, coagulation sanguine.

### **2.6 Effet sur la squelette**

Ces études devraient être conformes aux lignes directrices pour l'évaluation préclinique et clinique des agents utilisés dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique

## **3. DONNÉES CLINIQUES**

Comme les oestrogènes peuvent favoriser la croissance des tumeurs hormono-dépendantes, il faut fournir des données d'études de détermination de la posologie bien conçues à l'appui de la dose minimale efficace d'oestrogène pour l'indication proposée.

Les femmes dont l'utérus est présent devraient toujours recevoir un traitement par les progestatifs en association avec une oestrogénothérapie substitutive, l'objectif étant de prévenir une hyperplasie de l'endomètre. D'après le document intitulé "La ménopause" publié par Santé Canada, l'administration cyclique d'un progestatif 12 à 14 jours par mois pendant toute la durée du traitement par les oestrogènes est nécessaire pour prévenir l'apparition d'une hyperplasie de l'endomètre. Il faut démontrer que le régime choisi de traitement aux progestatifs est sûr et efficace. Il faut en outre indiquer pour différentes doses d'oestrogène, la dose appropriée de progestatif pour la prévention de l'hyperplasie de l'endomètre en s'appuyant sur des études bien conçues de détermination de la posologie.

Indépendamment de l'indication particulière ou de la voie d'administration proposée pour le médicament, les renseignements suivants doivent être fournis pour chaque principe actif et chaque forme posologique:

- Les paramètres pharmacocinétiques, notamment
  - " les concentrations sanguines à l'état d'équilibre et/ou durant le cycle de traitement
  - " les voies métaboliques, les métabolites, les voies d'excrétion.

Il convient de noter que dans le cas d'un produit générique qui présente une bioéquivalence à un produit de référence commercialisé au Canada, les exigences relatives aux études cliniques peuvent être réduites. On encourage les fabricants à discuter avec le personnel du PPT avant de soumettre une présentation.

- Les effets sur: le métabolisme des lipides, des lipoprotéines et du glucose  
le profil hématologique  
la coagulation  
la fonction hépatique  
la fonction cardiovasculaire  
la fonction rénale  
l'endomètre  
le poids corporel
- L'interaction des progestatifs et des paramètres ci-dessus.
- La méthodologie utilisée pour obtenir les résultats susmentionnés et sa validation.

Toutes les femmes participant à ces études devraient subir une mammographie de référence, et cet examen radiologique devrait être répété à la fin de l'étude ou tous les ans si l'étude dure plus d'une année.

Les femmes dont l'utérus est présent devraient subir une cytologie du col utérin et une biopsie de l'endomètre avant de participer à ces études; ces deux examens devraient être répétés à la fin de l'étude ou tous les ans si l'étude dure plus d'une année. Une échographie de l'endomètre ne peut remplacer la biopsie comme mesure de surveillance, mais peut apporter un complément d'information.

Si une patiente décide de ne plus participer à l'étude, une mammographie finale devrait être effectuée et, selon les antécédents chirurgicaux gynécologiques de la patiente, une cytologie du col utérin et une biopsie de l'endomètre devront être pratiquées.

Les raisons invoquées par la patiente pour cesser de participer à l'étude ou encore les diagnostics médicaux qui pourraient justifier un retrait de l'étude devraient être bien consignés par écrit.

### **3.1 Voies d'administration**

En plus de fournir tous les renseignements décrits ci-dessus exigés pour toutes les formes posologiques à administrer par voie orale, il faut évaluer si les médicaments pour les voies topique, intramusculaire, sous-cutanée ou intravaginale causent une irritation locale ou ont un potentiel allergène.

Si le médicament doit être administré au moyen d'un dispositif adhésif, il faut vérifier si l'adhérence du dispositif et si l'absorption générale du médicament sont stables durant les activités normales de la vie quotidienne telles que la baignade et la douche.

Si le médicament doit être administré au moyen d'un dispositif qui doit être implanté dans le tissu sous-cutané ou en être retiré, il faut bien décrire la technique exacte, les mesures de précaution, les taux de complication, la nature des complications liées à l'intervention.

Il faut effectuer une analyse précise des risques/avantages, qui sera intégrée dans la présentation de tout mode d'administration de médicaments qui nécessite une chirurgie, par exemple une implantation dans le tissu sous-cutané.

### **3.2 Indications proposées**

#### **3.2.1 Symptomatologie de la ménopause**

Comme plusieurs des symptômes associés à la ménopause peuvent être modifiés par suite de l'effet placebo, il faut effectuer des études contrôlées contre placebo. Ces études cliniques devraient durer au moins 12 mois afin qu'on puisse bien consigner toutes les données concernant la fréquence, la durée et l'abondance des saignements utérins, l'efficacité de l'administration de progestatifs en vue de prévenir l'hyperplasie de l'endomètre, les changements métaboliques ainsi que la tolérance et l'acceptation du traitement par les patientes. Si l'efficacité du médicament à l'étude pour soulager les bouffées de chaleur secondaires à la ménopause peut être démontré statistiquement, l'utilisation d'un groupe placebo peut être cessée seulement trois mois après le début de l'étude.

Il convient d'évaluer dans ces études plusieurs doses du médicament afin de

soulager les symptômes d'intensité variable qui se manifestent durant la ménopause.

Des études comparatives du produit et d'un médicament déjà commercialisé au Canada pour la même indication peuvent être nécessaires.

Si une candidate recevait déjà un traitement pour des symptômes ménopausiques, il faut prévoir une période adéquate d'interruption du traitement avant toute participation à ces études.

**Qualité de vie:** Il faut évaluer avant et durant le traitement la qualité de vie en utilisant des questionnaires normalisés tels que l'indice de bien-être psychologique général (PGWB) ou l'indice de Kupperman. D'autres questionnaires peuvent être utilisés mais leur validité pour l'objectif poursuivi devra avoir été confirmée préalablement.

**Symptômes vasomoteurs:** Il faut utiliser un journal bien structuré pour consigner la fréquence et l'intensité des divers symptômes vasomoteurs. Une gradation numérique de l'intensité de ces symptômes devrait assurer la fiabilité de l'analyse biostatistique.

**Indice de maturation vaginale:** Toute amélioration de l'atrophie au niveau de la muqueuse vaginale devrait être documentée au moyen d'une cytologie vaginale répétée et d'une évaluation de l'indice de maturation.

**Mode de survenue des saignements utérins:** Les femmes dont l'utérus est présent et qui participent à ces études devraient consigner dans un journal tout épisode de saignement utérin. La quantité et la durée des pertes sanguines devraient être bien indiquées. Il convient d'analyser séparément les épisodes de saignement consécutifs à l'arrêt du traitement aux progestatifs et les épisodes de saignement survenant à d'autres moments durant le cycle de traitement.

**Effets secondaires:** Toutes les participantes devraient consigner dans leur journal les effets secondaires ou symptômes désagréables qui peuvent être liés au traitement.



**Autres indications proposées:** Si le fabricant désire ajouter des allégations particulières relatives au traitement de l'atrophie de la vulve ou des muqueuses urétrales ou vésicales, des études spéciales devront être effectuées :

- *Atrophie vulvaire (facultatif)* - Il faut confirmer au moyen de biopsies vulvaires contrôlées l'effet bénéfique du traitement au niveau du tissu vulvaire.
- *Atrophie des muqueuses urétrales ou vésicales (facultatif)* - Toute amélioration de l'atrophie des muqueuses urétrales ou vésicales à la suite d'un traitement devra être confirmée par des études uréthro-cystoscopiques contrôlées et d'autres études urodynamiques.

### **3.2.2 Prévention de l'ostéoporose**

Il est fait référence au document *Guidelines for Preclinical and Clinical Evaluation of Agents used in the Prevention or Treatment of Postmenopausal Osteoporosis* publié par la Division of Metabolism and Endocrine Drug Products, Food and Drug Administration, Etats-Unis.

### **3.2.3 Traitement de l'ostéoporose**

Même référence que pour la prévention de l'ostéoporose.

**Lignes directrices pour la préparation d'une présentation de drogue nouvelle dans le cas des produits utilisés dans le traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause par les œstrogènes et les progestatifs**

Annexe -- Consultation

Des commentaires concernant l'ébauche des lignes directrices ont été sollicités des groupes intéressés. Neuf réponses ont été reçues : deux provenant d'associations de professionnels de la santé, une d'une association de fabricants de produits pharmaceutiques et six de professionnels de la santé. Parmi ces répondants, trois ont exprimé leur accord avec les lignes directrices, telles que proposées ou avec de légères modifications rédactionnelles. Les autres, bien que favorables à ces lignes directrices, ont formulé des commentaires particuliers qui ont été abordés de la façon suivante au cours de l'étude de la version finale :

- + Un des répondants, qui se disait d'accord qu'un minimum d'une année est nécessaire pour évaluer l'effet d'un nouveau traitement sur les symptômes ménopausiques, s'est néanmoins demandé s'il était éthique d'administrer un placebo pendant 12 mois dans le cadre d'études contrôlées contre placebo. Il a suggéré qu'une thérapeutique déjà approuvée soit employée comme mesure de comparaison pour éliminer l'usage du placebo.

Réponse :

Cette suggestion a été bien accueillie par le PPT, et l'ébauche des lignes directrices a été modifiée de manière à indiquer que, dans la mesure où il est possible de démontrer statistiquement l'efficacité du médicament pour soulager les bouffées de chaleur associées à la ménopause, on peut cesser l'usage du groupe placebo dès la fin des trois premiers mois après la mise en route de l'étude.

Le PPT a considéré que la période d'administration d'un placebo, dans le cadre du traitement des symptômes ménopausiques, ne devrait pas dépasser trois mois, ce qui devrait en principe être suffisant pour écarter définitivement un effet placebo et permettre de confirmer par des données statistiques valides l'efficacité du médicament étudié administré selon la posologie appropriée. Le reste de cette période de 12 mois serait ensuite consacré à recueillir des données sur les paramètres d'innocuité et de tolérance du médicament sans maintenir le volet placebo.

Ainsi qu'il est indiqué dans les lignes directrices, et préconisé par le répondant, le promoteur d'une nouvelle drogue pour le traitement des symptômes ménopausiques peut décider de comparer le produit étudié avec un médicament déjà commercialisé au Canada pour la même indication. Par contre, un groupe placebo ne recevant pas de traitement actif pendant quelques mois peut s'avérer nécessaire quand une étude à double insu doit être faite pour évaluer objectivement l'efficacité du médicament étudié et que l'on ne peut trouver sur le marché un

médicament qui permettra de tenir les patientes et,

- 2 -

éventuellement, les médecins responsables de l'étude dans l'ignorance du traitement administré.

- + Quelques répondants ont suggéré d'inclure l'allégation pour « la réduction des risques cardiovasculaires » à la section « Données anticipées dans le NDS », et de préciser comment procéder pour évaluer cette allégation.

Réponse :

Cette section indique que les patientes en ménopause peuvent tirer divers avantages d'un traitement hormonal substitutif, et ne cite qu'un petit nombre d'exemples. Cette liste ne prétend pas être exhaustive, et le document fait ressortir que chaque indication proposée doit être appuyée par des preuves d'innocuité et d'efficacité.

- + Un répondant a recommandé que la section « Données cliniques » précise « la dose minimale de progestatif au lieu de la dose « appropriée » pour la prévention de l'hyperplasie de l'endomètre dans les cas où différentes doses d'œstrogène sont employées.

Réponse:

Étant donné que la sécrétion œstrogénique endogène peut varier de façon appréciable chez les femmes à la ménopause, et que cela peut influencer sur le risque de survenue d'une hyperplasie de l'endomètre, il importe d'autant plus de définir la dose « appropriée » de progestatif à administrer afin d'éviter définitivement cette complication au lieu de viser la dose « minimale ».

- + Un répondant a demandé si oui ou non les effets pharmacologiques sur certains paramètres, comme le métabolisme des glucides et des lipides, le profil hématologique et la coagulation, feraient l'objet de comparaison avec les données de départ.

Réponse :

Oui. Cela est sous-entendu dans le suivi de ce genre de paramètres.

- + Un autre répondant voulait savoir si oui ou non il est nécessaire d'indiquer, à la section « Effets métaboliques », la période pendant laquelle ces effets seront évalués, puisqu'il n'est pas possible de maintenir l'emploi d'une drogue dans les essais cliniques pour cinq ou dix ans dans l'attente de ses effets à long terme.

Réponse :

L'intention est d'effectuer le suivi de ces paramètres pendant la durée entière des essais, ainsi qu'il est indiqué dans les lignes directrices (c.-à-d. un an dans le cas de l'indication pour le traitement des symptômes ménopausiques, et deux ans pour l'ostéoporose).

- + Certains répondants ont suggéré que l'on permette l'usage d'autres questionnaires sur la qualité de vie dont la validité pour l'objectif visé devrait être confirmée.

Réponse :

Cette suggestion a été maintenant intégrée dans les lignes directrices.

- + Un répondant a proposé l'emploi d'un test moins agressif que la biopsie pour étudier l'efficacité de la drogue dans le traitement de l'atrophie vulvaire.

Réponse :

Le PPT a pour principe général d'accepter des tests de rechange pourvu qu'ils soient convenablement validés.

- + Un autre répondant se demandait dans quelle mesure, le cas échéant, les données sur la toxicité créées pour l'approbation d'un contraceptif oral (destiné à la population des jeunes femmes) peuvent être appliquées au même produit quand celui-ci est utilisé à titre de traitement hormonal substitutif (destiné aux jeunes femmes en phase préménopausique et aux femmes ménopausées plus âgées).

Réponse :

Les lignes directrices indiquent qu'il est permis, aux fins d'une présentation de drogue pour le traitement hormonal substitutif, d'utiliser des études ayant servi pour l'enregistrement des contraceptifs oraux, pourvu que les ratios des substances soient les mêmes et les doses moins élevées que ceux employés dans un but contraceptif chez l'humain. Étant donné qu'il existe un chevauchement d'âges pour l'emploi d'un contraceptif oral et le traitement hormonal substitutif, les mêmes données sur la toxicité sont exigées.

- + Un répondant a mis en question le besoin d'effectuer des études toxicologiques sur la reproduction, et a suggéré que l'on détermine quels modèles animaux seront employés en raison de l'« ambiguïté » associée aux modèles précédents.

Réponse :

Le PPT a récemment publié une ébauche de lignes directrices pour l'évaluation toxicologique des « stéroïdes contraceptifs » qui pourraient s'avérer pertinentes pour les produits utilisés dans le THS. Les exigences qu'elles contiennent diffèrent de celles stipulées dans les lignes directrices précédentes pour l'expérimentation préclinique sous les rapports suivants :

- C l'élimination du test de 10 ans sur les effets cancérigènes chez le singe
- C l'élimination du test sur les effets cancérigènes chez le chien
- C l'inclusion de données pharmacocinétiques plus détaillées.

Ces lignes directrices doivent être suivies avec les Lignes directrices pour l'évaluation toxicologique.

Il convient de noter que ces lignes directrices ne constituent pas une exigence, et que le PPT conserve le droit de demander des données supplémentaires s'il le juge convenable dans des cas particuliers.