

 Ce contenu a été archivé le 24 juin 2013.

Information archivée dans le Web

Information archivée dans le Web à des fins de consultation, de recherche ou de tenue de documents. Cette dernière n'a aucunement été modifiée ni mise à jour depuis sa date de mise en archive. Les pages archivées dans le Web ne sont pas assujetties aux normes qui s'appliquent aux sites Web du gouvernement du Canada. Conformément à la [Politique de communication du gouvernement du Canada](#), vous pouvez demander de recevoir cette information dans tout autre format de rechange à la page « [Contactez-nous](#) ».



Santé
Canada

Health
Canada

Programme des produits
thérapeutiques
Holland Cross, tour "B"
2ième étage, 1600, rue Scott
Localisateur d'adresse # 3102D1
Ottawa (Ontario)
K1A 1B6

Le 13 août 1999

99-011315/
98-023968

Lettre aux intervenants

Vous trouverez ci-joint une ébauche du résumé d'analyse intitulé *Stratégie de réglementation des produits pharmaceutiques ayant un potentiel photo-co-cancérigène*, qui constitue un avis d'intention de réglementer les produits pharmaceutiques qui peuvent amplifier la cancérogénicité de la peau induite par le rayonnement ultraviolet. Comme nous le soulignons dans cette analyse, nous reconnaissons qu'il s'agit d'un domaine relativement nouveau pour lequel il n'existe pas de lignes directrices pour le moment. Il s'agit aussi d'un domaine qui peut avoir des répercussions importantes sur les exigences appliquées aux nouveaux médicaments en matière de toxicologie.

Je vous invite à faire parvenir vos commentaires sur cette proposition au D^r Jeff Kawamoto, Bureau de l'évaluation des produits pharmaceutiques, Immeuble des Finances (Indice de l'adresse 0202C1, Pré Tunney, Ottawa (Ontario), K1A 1B9, d'ici le 30 octobre 1999.

Cette proposition se trouve à l'adresse électronique suivante : <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmlfrn/policy.html#draft>, "Résumé d'analyse intitulé: *Stratégie de réglementation des produits pharmaceutiques ayant un potentiel photo-co-cancérigène*" le 15 avril 1999.

Vous remerciant de l'intérêt que vous portez à cette question, je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, mes salutations distinguées.

Original signé par

Keith Bailey for/

Dann M. Michols
Directeur général

Pièce jointe

RÉSUMÉ D'ANALYSE

Stratégie de réglementation des produits pharmaceutiques ayant un potentiel photo-co-cancérigène

Programme des produits thérapeutiques

Le 15 avril 1999

TABLE DES MATIÈRES

1. QUESTION
 2. ENJEU/OBJECTIF
 3. RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX ET ANALYSE DE LA SITUATION
 4. ANALYSE DES OPTIONS
 5. CONSULTATIONS
 6. CONSIDÉRATIONS
 7. RECOMMANDATIONS
 8. MISE EN OEUVRE
-

1. **QUESTION:** Photo-co-cancérogénicité des produits pharmaceutiques

On entend, par photo-co-cancérogénicité cutanée, le processus par lequel l'exposition au rayonnement ultraviolet (rayons UV) entraîne l'apparition de tumeurs cutanées. Certaines substances pourraient, croit-on, amplifier ce processus. Ces substances sont considérées comme des agents « photo-co-cancérigènes ». Il a été établi que le composé 8-méthoxypsoralène utilisé dans la photothérapie UVA (PUVA thérapie) est un agent photo-co-cancérigène dans des modèles animaux et est considéré comme un agent cancérigène chez l'humain. Le potentiel photo-co-cancérigène de certains antibiotiques appartenant à la classe des fluoroquinolones a été mis en évidence dans un modèle animal. On ne sait pas encore si ces produits sont cancérigènes chez l'humain. Pour l'instant, dans une optique de gestion des risques, on informe les professionnels de la santé des résultats obtenus chez les animaux et on avertit les patients qu'ils doivent éviter de s'exposer à la lumière du soleil directe ou indirecte ou au rayonnement ultraviolet artificiel. On ne dispose pas de données précliniques relatives à la photo-co-cancérogénicité (PCC) pour la plupart des autres produits médicamenteux.

ÈBAUCHE. NON DESTINÉE À ÊTRE MISE EN OEUVRE

Actuellement, il n'existe pas de lignes directrices du Programme des produits thérapeutiques (PPT) ni de lignes directrices internationales (p. ex. CIH) portant sur la réglementation des produits pharmaceutiques ayant un potentiel photo-co-cancérigène. Il convient d'élaborer des directives pour favoriser la réglementation adéquate et uniforme de ces produits par le PPT. Mais avant de rédiger des directives précises, il faut élaborer une stratégie de réglementation satisfaisante.

2. ENJEU/OBJECTIF :

Nous nous proposons, dans le présent document, de fournir une base en vue de l'élaboration d'une stratégie de réglementation qui conduira à la rédaction de lignes directrices pour les produits médicamenteux dont le potentiel photo-co-cancérigène est jugé inquiétant. Il faudra notamment déterminer : 1) les circonstances dans lesquelles il convient d'examiner la PCC ou de rendre obligatoire les évaluations précliniques de la PCC dans le cadre du profil toxicologique du médicament; 2) les méthodes acceptables pour déterminer si un médicament est un agent photo-co-cancérigène; 3) les facteurs dont il faut tenir compte dans l'analyse risques-avantages et la gestion des risques des produits pour lesquels les tests précliniques de PCC ont donné des résultats positifs.

3. RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX ET ANALYSE DE LA SITUATION :

L'exposition de la peau au rayonnement ultraviolet (rayons UV) entraîne à elle seule des effets indésirables, allant de la brûlure au cancer de la peau. Certaines substances (notamment des produits pharmaceutiques), présentes sur ou dans la peau au moment de l'exposition au rayonnement ultraviolet, peuvent amplifier les effets des rayons UV sur la peau. Les substances qui amplifient l'irritation de la peau attribuable à l'exposition aux rayons UV sont généralement considérées comme des substances photosensibilisantes. Les substances qui favorisent l'apparition de tumeurs cutanées induites par les rayons UV sont considérées comme des agents photo-co-cancérigènes. Les données obtenues chez les animaux et les humains suggèrent qu'au moins certaines substances photosensibilisantes peuvent être photo-co-cancérigène en présence de rayons UV.

On a émis l'hypothèse que la PCC pourrait s'expliquer par le processus direct de photoactivation, la substance est activée par l'exposition aux rayons UV ou par des mécanismes indirects, la substance altère les caractéristiques physiologiques ou structurales de la peau. Parmi ces altérations pourraient figurer l'inhibition des mécanismes de réparation de la peau, un

ÈBAUCHE. NON DESTINÉE À ÊTRE MISE EN OEUVRE

amincissement de la peau ou un affaiblissement du système immunitaire. Il importe de souligner que deux conditions sont essentielles à l'apparition de la photosensibilité ou de la PCC : la présence ou l'activité de la substance sur ou dans la peau et l'exposition de la peau à des rayonnements de longueur d'onde appropriée.

On croit que les réactions classiques de photosensibilité sont dues à l'activation ou à l'excitation du composé par les photons des rayons UV ou de la lumière visible. Par conséquent, la mesure du spectre d'absorption devrait permettre de déterminer quelles sont les substances qui peuvent induire des réactions de photosensibilité. Toutefois, une telle activation n'est pas une condition préalable à l'existence d'une photo-co-cancérogénicité, car les mécanismes indirects susmentionnés peuvent entrer en jeu. Vu l'existence de ces divers mécanismes indirects, aucun test simple ne pourrait permettre de prévoir l'activité photo-co-cancérogène potentielle.

Actuellement, les lignes directrices en matière de toxicologie du PPT rendent obligatoire l'évaluation préclinique du risque de **photosensibilité ou une photoallergie** des **produits appliqués sur la peau**. On a proposé que des modifications soient apportées afin de rendre obligatoire l'évaluation préclinique de la photosensibilité des produits médicamenteux **administrés par voie générale**, lorsque le promoteur ne peut fournir une justification satisfaisante à l'appui d'une demande d'exemption.

Il n'existe pas pour l'instant de politiques du PPT sur la réglementation des produits ayant un potentiel **photo-co-cancérogène**.

On sait que les antibiotiques faisant partie des fluoroquinolones, en tant que classe de médicaments, entraînent des réactions de photosensibilité aussi bien chez les animaux que chez les humains, et que certains favorisent l'apparition de tumeurs induites par les rayons UV dans une étude effectuée sur la souris sans poils. À ce titre, ils sont considérés comme des agents photo-co-cancérogènes. Mis à part les psoralènes, il s'agit de la première classe de médicaments ayant fait l'objet d'une évaluation approfondie de ce type d'activité. Bien qu'il soit connu que d'autres classes de médicaments provoquent des réactions de photosensibilité dans un contexte clinique, on ignore si ces produits sont photo-co-cancérogènes, parce qu'aucune évaluation préclinique de la PCC n'a été effectuée ou parce que les données n'ont pas été rendues publiques.

ÈBAUCHE. NON DESTINÉE À ÊTRE MISE EN OEUVRE

La réglementation des fluoroquinolones a posé des problèmes nouveaux. Ainsi, il n'existe pas de lignes directrices établies précisant si des études précliniques de toxicité de la photo-co-cancérogénicité seront ou devraient être effectuées. En outre, aucun guide d'interprétation n'indique quel est le type d'information considéré comme important dans l'évaluation et la gestion des risques associés à ces produits médicamenteux. Il a été proposé que le PPT élabore une stratégie et un guide de réglementation dans ce domaine pour tous les produits pharmaceutiques, car les fluoroquinolones ne sont probablement pas les seuls produits à avoir un potentiel photo-co-cancérogène.

Le PPT a mis sur pied un groupe de travail (GT), qui a été chargé de recueillir et d'examiner les données scientifiques existantes concernant la PCC. Le groupe a analysé les diverses options possibles en matière de stratégie de réglementation des produits pharmaceutiques ayant un potentiel photo-co-cancérogène. Il a conclu que l'élaboration d'une stratégie ou d'un guide de réglementation du PPT s'inscrirait dans l'ensemble des initiatives et des approches internationales actuelles.

Un récent symposium (novembre 1997) sur la photobiologie des fluoroquinolones, qui s'est tenu en Virginie (États-Unis), a mis en évidence l'absence actuelle de consensus international en ce qui concerne la stratégie de réglementation ou les exigences relatives à l'évaluation de la photo-co-cancérogénicité des fluoroquinolones ou de toute autre classe de médicaments.

La CIH n'a pas encore abordé la question de la photo-co-cancérogénicité. Le GT n'a pas réussi à obtenir des directives en bonne et due forme établies par d'autres organismes de réglementation.

4. ANALYSE DES OPTIONS

Le défi à relever consiste actuellement à élaborer une stratégie et un guide de réglementation dans un domaine qui n'avait pas, jusqu'à récemment, retenu particulièrement l'attention des organismes de réglementation des produits pharmaceutiques. Voici les options qui ont été examinées :

OPTION 1. Maintenir le *statu quo*, c'est-à-dire l'absence de stratégie ou de guide sur la réglementation des produits ayant un potentiel photo-co-cancérogène

Le GT s'est dit très inquiet de la possibilité que des

ÈBAUCHE. NON DESTINÉE À ÊTRE MISE EN OEUVRE

produits pharmaceutiques soient des agents photo-co-cancérigènes. Comme nous l'avons dit plus haut, des études sur les animaux ont mis en évidence le pouvoir photo-co-cancérigène de la PUVA thérapie, et les psoralènes sont considérés comme des agents cancérigènes connus chez l'humain. L'activité photo-co-cancérigène des fluoroquinolones dans un modèle animal et sa signification potentielle pour l'homme a en outre suscité de sérieuses inquiétudes. Le GT a reconnu que les fluoroquinolones n'étaient probablement pas les seuls produits à avoir un potentiel photo-co-cancérigène et souligné l'absence de données à ce sujet pour la plupart des autres produits pharmaceutiques.

Vu la gravité du problème et l'insuffisance des données, le GT a jugé inacceptable le maintien du *statu quo*; il a estimé qu'il fallait s'attaquer au problème de la photo-co-cancérogénicité des produits pharmaceutiques. Selon le GT, tout projet de stratégie de réglementation devrait viser l'ensemble des produits pharmaceutiques régis par le Bureau de l'évaluation des produits pharmaceutiques (BEPP) et pourrait aussi mettre à contribution d'autres Bureaux du PPT.

Le GT a jugé que l'élaboration d'une stratégie et d'un guide de réglementation serait utile pour le PPT et pour l'industrie pharmaceutique. Elle permettrait en outre aux professionnels de la santé d'avoir accès à des données cruciales supplémentaires, ce qui contribuerait à accroître la sécurité des patients.

OPTION 2. Élaborer une stratégie et un guide de réglementation

Le GT a considéré que l'élaboration initiale de la stratégie de réglementation devrait mettre principalement l'accent sur **la nécessité de l'évaluation préclinique de la photo-co-cancérogénicité**. Voici les options possibles : a) rendre obligatoire l'évaluation de la PCC pour tous les produits pharmaceutiques; b) permettre aux promoteurs de demander une exemption de l'évaluation de la PCC; c) rendre obligatoire l'évaluation de la PCC des produits médicamenteux qui ne bénéficient pas d'une exemption; d) n'imposer aucune exigence relativement à l'évaluation de la PCC.

OPTION 2(a). Rendre obligatoire l'évaluation préclinique de la PCC pour tous les médicaments nouveaux en cours de développement

Pour l'instant, l'étude de la PCC sur une souris sans poils,

ÈBAUCHE. NON DESTINÉE À ÊTRE MISE EN OEUVRE

effectuée récemment par Forbes et coll. (1993), est considérée comme le meilleur modèle existant pour évaluer la PCC d'un composé. En peu de mots, l'épreuve donne lieu à des expositions répétées de la souris aux rayons UV et à la substance à l'étude. Différents groupes de souris reçoivent différentes doses de la substance, et on fait appel à des groupes témoins appropriés (médicament et rayons UV). L'épreuve repose sur la prémisse selon laquelle l'exposition régulière des animaux aux rayons UV entraînera l'apparition de tumeurs cutanées chez ces animaux dans un délai donné; l'épreuve vise à déterminer si la présence du composé sur ou dans la peau au moment de l'exposition aux rayons UV a une incidence sur le délai qui précède l'apparition de ces tumeurs induites par les rayons UV. Ce test pourrait permettre de déceler les substances qui amplifient la photocancérogénèse liée aux rayons UV, indépendamment du mécanisme en cause.

Bien que l'interprétation et l'application aux humains de cette évaluation de la PCC chez la souris sans poils pose certains problèmes, on a jugé que ce test avait fourni des données critiques dans l'établissement de la toxicité des fluoroquinolones en tant que classe de médicaments. En conséquence, le GT a jugé que cette évaluation de la PCC pourrait également servir à évaluer d'autres classes de médicaments.

L'évaluation de la PCC est une étude de longue durée, qui exige de nombreuses ressources. Il n'existe pour l'instant aucune méthodes établies et valides qui permettraient d'évaluer le potentiel photo-co-cancérogène d'une substance. Si l'on rendait obligatoire l'évaluation de tous les produits pharmaceutiques en cours de développement, cela entraînerait une augmentation des coûts liés à la mise au point des médicaments, dont l'industrie pharmaceutique devrait faire les frais. Aussi faut-il s'assurer que les résultats de toute épreuve d'évaluation de la PCC sont une valeur ajoutée au profil toxicologique du médicament en cours de développement et seraient considérées comme ayant une incidence sur les recommandations relatives à l'utilisation du médicament.

Dans le débat entourant la question de savoir si les études sur la PCC seraient une valeur ajoutée, il faut prendre en considération les critères de base qui permettent de déterminer si un produit peut être un agent photo-co-cancérogène. Dans le cas d'un médicament ayant un potentiel photo-co-cancérogène découlant d'un mécanisme direct de photoactivation, le produit doit être présent sur ou dans la peau au moment de l'exposition aux rayons UV. Dans la même

ÈBAUCHE. NON DESTINÉE À ÊTRE MISE EN OEUVRE

veine, pour qu'un médicament ait un potentiel photo-co-cancérigène découlant d'un mécanisme indirect de photoactivation, tel qu'une altération de la structure ou de la physiologie de la peau, il faut que cette altération soit présente au moment de l'exposition aux rayons UV.

Dans un contexte clinique, on pourrait avancer que, dans le cas des médicaments photosensibilisants, il peut arriver que le médicament ne soit présent ni sur la peau ni dans la peau au moment de l'exposition potentielle aux rayons UV. De même, dans le cas des médicaments non photosensibilisants, il se peut qu'il n'y ait pas d'altérations de la peau au moment de l'exposition aux rayons UV. Il est également possible que la peau ne soit jamais exposée aux rayons UV pendant l'utilisation clinique du médicament. Si l'une ou l'autre de ces situations devaient se produire, théoriquement, on pourrait considérer que les résultats d'une évaluation préclinique de la PCC auraient une valeur restreinte dans l'évaluation de l'innocuité d'un produit chez l'humain.

On a en outre souligné qu'il pourrait s'avérer inutile d'exiger l'évaluation de la PCC lorsque le médicament en cours de développement appartient à une classe de médicaments dont on sait qu'elle contient des agents photo-co-cancérogènes (p. ex. les fluoroquinolones). Dans ce cas, une telle évaluation, qui exige beaucoup de ressources, permettrait uniquement de confirmer un effet connu d'une classe de médicaments.

Dans cet optique, on a jugé qu'il ne convenait pas de rendre obligatoire l'évaluation de la PCC pour tous les produits médicamenteux nouveaux et qu'une application judicieuse de l'évaluation préclinique de la PCC serait l'option à privilégié.

OPTION 2(b). Permettre aux promoteurs de demander une exemption de l'évaluation de la PCC

Tel qu'indiqué au point 2 a), ci-dessus, on a jugé que, dans certains cas, la réalisation d'une évaluation préclinique de la PCC ne serait pas une « valeur ajoutée » au profil toxicologique de certains médicaments en cours de développement. Dans ces circonstances, on a proposé que les promoteurs aient la possibilité de demander une exemption de l'évaluation de la PCC, mais soient tenus d'apporter une justification à l'appui de leur demande.

Actuellement, la Division de l'infection et de l'immunologie

ÈBAUCHE. NON DESTINÉE À ÊTRE MISE EN OEUVRE

(DII) du BEPP dispose d'un mécanisme de gestion du risque qui coïncide avec cette option. Dans le cas des fluoroquinolones nouveaux, la DII exempte le promoteur de l'obligation d'effectuer des études sur la PCC à la condition qu'il inclue la mise en garde suivante dans les renseignements à l'usage des prescripteurs.

« Pendant le traitement à [nom du médicament] et pendant plusieurs jours après la fin du traitement, il faut éviter l'exposition directe ou indirecte à la lumière du soleil, même si l'on utilise des filtres ou des écrans solaires, ou au rayonnement ultraviolet artificiel (p. ex. les lampes solaires). Il est établi que certains produits appartenant à la classe des fluoroquinolones (à laquelle [nom du médicament] appartient) provoquent l'apparition de tumeurs cutanées chez la souris sans poils (Skh-1), mais seulement lorsque celle-ci est exposée quotidiennement aux rayons UVA pendant 16 semaines. Dans ce modèle, la souris traitée aux fluoroquinolones, en l'absence d'exposition aux rayons UVA, n'a pas développé de tumeurs cutanées. La signification clinique de ces résultats, en particulier dans les cas d'utilisation de courte durée, est inconnue. Aucune étude relative à la photocancérogénicité n'a encore porté sur [nom du médicament]. »

Ce mécanisme de gestion des risques repose sur la prémisse selon laquelle les antibiotiques de la classe des fluoroquinolones sont généralement utilisés au cours d'une période de courte durée, pendant laquelle il est possible d'éviter complètement l'exposition aux rayons UV.

On pourrait notamment envisager une exemption dans les circonstances suivantes :

- 1) Le médicament est appliqué sur une région cutanée qui n'est pas destinée à être exposée à la lumière ou ne l'est habituellement pas, et il n'occasionne pas une absorption générale.
- 2) Le médicament est utilisé pendant une courte période et dans des conditions contrôlées, permettant d'éviter complètement l'exposition à la lumière.
- 3) Le médicament est administré une seule fois le soir, et le profil pharmacocinétique indique qu'il ne sera plus présent dans la peau ni dans l'oeil en matinée.

ÈBAUCHE. NON DESTINÉE À ÊTRE MISE EN OEUVRE

- 4) Vu le profil toxicologique du médicament, les résultats de l'évaluation préclinique de la PCC ne constitueraient pas une « valeur ajoutée » à l'évaluation globale risques-avantages.
- 5) Le médicament appartient à une classe de médicaments dont le potentiel photo-co-cancérogène a été mis en évidence dans un modèle animal, et la réalisation d'une étude sur la PCC ne serait pas une « valeur ajoutée » au profil toxicologique. Dans ce cas, le promoteur devrait être tenu d'inclure une mise en garde en caractères gras sur l'étiquette du médicament, précisant que ce dernier appartient à une classe de médicaments dont le potentiel photo-co-cancérogène est connu, ainsi que les précautions à prendre.
- 6) Des données satisfaisantes indiquent que le médicament n'est pas présent dans la peau ni dans l'oeil après avoir été administré par voie orale ou parentérale.

Le GT a considéré que les promoteurs devraient avoir la possibilité de demander une exemption de l'évaluation de la PCC. Les promoteurs devraient fournir une justification scientifique à l'appui de leur demande d'exemption. La décision d'accorder ou de refuser l'exemption devrait être prise au cas par cas.

OPTION 2(c). Rendre obligatoire l'évaluation de la PCC des produits médicamenteux qui ne bénéficient pas d'une exemption

La photo-co-cancérogénicité pourrait être préoccupante lorsqu'un produit médicamenteux ne bénéficie pas d'une exemption, et c'est vrai aussi bien pour les médicaments qui provoquent des réactions de photosensibilité que pour ceux qui n'en provoquent pas, car divers mécanismes pourraient contribuer à amplifier la photocancérogénèse induite par les rayons UV.

Les médicaments qui sont des agents photosensibilisants connus peuvent avoir un potentiel photo-co-cancérogène découlant de leur activité photodynamique. L'utilisation clinique a permis de découvrir le pouvoir photosensibilisant de plusieurs classes de médicaments, mais il n'existe pas de données permettant de déterminer si ces médicaments seraient également des agents photo-co-cancérogènes. Parmi les classes de médicaments qui ont un pouvoir photosensibilisant

ÈBAUCHE. NON DESTINÉE À ÊTRE MISE EN OEUVRE

chez l'humain, citons : certains agents antinéoplasiques, antidépresseurs, antihypertenseurs, antimicrobiens, antiparasitaires, neuroleptiques, diurétiques, hypoglycémiantes, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), antihistaminiques et filtres solaires.

Des médicaments qui ne sont pas des agents photosensibilisants peuvent avoir un potentiel photo-co-cancérigène découlant d'un mécanisme non lié à une activité photodynamique. Parmi ces médicaments peuvent figurer les médicaments ayant un pouvoir immunosuppresseur, les médicaments qui altèrent les propriétés physiques de la peau, les médicaments qui altèrent la vitesse de régénération cellulaire de la peau et les médicaments qui altèrent les propriétés optiques de la peau ayant une incidence sur la pénétration des rayons UV dans la peau.

Comme nous l'avons indiqué précédemment, c'est la souris sans poils qui constitue actuellement le meilleur modèle animal pour évaluer la photo-co-cancérogénicité. Cette méthode permettrait de déceler l'activité photo-co-cancérogène des substances, qui découle d'un mécanisme direct ou indirect. Il est toutefois reconnu que beaucoup de travail reste encore à accomplir pour normaliser le test, et que l'interprétation de ce modèle et son application à l'homme posent de nombreux problèmes.

Quoi qu'il en soit, la Division de l'infection et de l'immunologie du BEPP a utilisé les résultats de cette évaluation de la PCC dans la gestion des risques des antibiotiques de la classe des fluoroquinolones. Les résultats des évaluations de la PCC ont eu une influence critique sur l'approbation de certains fluoroquinolones et ont eu une incidence sur l'étiquetage et les conditions d'utilisation d'autres produits. **C'est en gardant présent à l'esprit ce précédent que le GT a jugé que, pour certains produits médicamenteux, l'évaluation préclinique de la PCC pourrait être une « valeur ajoutée » au profil toxicologique, toutefois, en se fondant sur la littérature existante, le GT n'est pas en mesure de recommander un test normalisé pour l'évaluation de la PCC.**

OPTION 2(d). N'imposer aucune exigence relativement à l'évaluation de la PCC.

En l'absence de données sur la PCC, il pourrait être impossible de mener une évaluation risques-avantages

ÈBAUCHE. NON DESTINÉE À ÊTRE MISE EN OEUVRE

complète du médicament pour usage humain. C'est pourquoi le GT a considéré que l'application judicieuse de l'évaluation appropriée de la PCC serait une « valeur ajoutée » et favoriserait la mise au point de médicaments sûrs.

OPTION RETENUE :

Tel qu'indiqué, l'option retenue consiste à recommander l'utilisation judicieuse de l'évaluation de la PCC. On estime qu'elle favoriserait la mise au point de médicaments sûrs. Cela supposerait une combinaison des options 2 b) et 2 c), soit

- Permettre aux promoteurs de demander une exemption de l'évaluation de la PCC
- Rendre obligatoire l'évaluation de la PCC des produits médicamenteux qui ne bénéficient pas d'une exemption

L'option 2 b) confère une certaine latitude, car elle permet aux promoteurs de demander à être exemptés de l'évaluation de la PCC. Cette option permettra de s'attaquer au problème de la PCC, mais de reconnaître également que, dans certains cas, les résultats de l'évaluation de la PCC ne seraient pas une « valeur ajoutée » au profil toxicologique et à l'évaluation risques-avantages. Dans ce cas, chaque médicament serait évalué au cas par cas, par l'unité responsable au sein du BEPP. Étant donné que l'évaluation de la PCC est un test coûteux, exigeant de nombreuses ressources, dont le coût est assumé par le promoteur, cette option permettra au promoteur d'affecter plutôt ces ressources à des éléments qui sont des « valeurs ajoutées ».

En vertu de l'option 2 b), il faudrait également qu'une mise en garde soit incluse sur l'étiquette d'un produit appartenant à une classe de médicaments dont l'activité photo-co-cancérogène est connue. Cette étiquette permettra de s'assurer que les professionnels de la santé et les patients sont informés du potentiel photocancérogène du médicament et prennent les mesures voulues pour éviter l'exposition au soleil.

La sécurité du patient ne doit pas être compromise.

L'option 2 c) consiste à rendre obligatoire l'évaluation de la PCC des produits médicamenteux qui ne bénéficient pas d'une exemption. Elle s'appliquerait aussi bien aux médicaments qui provoquent des réactions de photosensibilité qu'à ceux qui n'en provoquent pas. Mis à part les psoralènes et

ÈBAUCHE. NON DESTINÉE À ÊTRE MISE EN OEUVRE

certaines fluoroquinolones, on ne connaît guère le potentiel photo-co-cancérigène des autres médicaments. L'évaluation de la PCC permettrait de reconnaître la PCC comme un facteur potentiel de toxicité dans une classe ou un groupe de médicaments donné.

Dans ces circonstances, les résultats de l'évaluation de la PCC seraient une « valeur ajoutée » importante au profil toxicologique; en conséquence, les résultats pourraient avoir une incidence sur l'approbation d'un médicament ou sur l'évaluation risques-avantages et les recommandations relatives à l'utilisation du médicament. La sécurité générale des patients pourraient s'en trouver accrue.

Dans l'ensemble, les deux options permettront de s'attaquer à la question de la PCC et d'avoir accès au profil toxicologique le plus satisfaisant et le plus complet possible pour l'évaluation risques-avantages globale du médicament à usage humain.

5. CONSULTATIONS

5.1 Comité consultatif d'experts

Le Comité consultatif d'experts (CCE) sur les nouvelles substances actives de la Direction des produits thérapeutiques a été mis sur pied et chargé de se pencher sur le problème de la phototoxicité et de la photocancérogénicité des produits pharmaceutiques. Le CCE a recommandé a) d'inclure des tests appropriés de phototoxicité dans l'évaluation préclinique de tous les médicaments présentés pour homologation; b) de rendre obligatoire l'évaluation préclinique de la photocancérogénicité pour tous les médicaments topiques photoactifs appliqués sur des régions cutanées exposées au soleil et pour certains médicaments photoactifs administrés par voie générale. La détermination des exigences applicables à ce dernier groupe de médicaments sera faite au cas par cas. Se fondant sur ces recommandations, le GT a conclu que le CCE jugeait très préoccupant les risques potentiels de phototoxicité et de photo-co-cancérogénicité et reconnaissait la valeur des évaluations précliniques de la PCC.

6. CONSIDÉRATIONS :

Il convient encore une fois de souligner que le GT n'a pas été en mesure d'obtenir de lignes directrices en bonne et due forme sur la PCC établies par d'autres organismes de réglementation. Le GT n'a pas non plus entendu dire que la CIH se pencherait actuellement sur cette question. Pour le moment, il semble que si des lignes directrices officielles étaient rédigées par le PPT,

ÈBAUCHE. NON DESTINÉE À ÊTRE MISE EN OEUVRE

elles seraient les premières du genre.

7. RECOMMANDATIONS :

Le Groupe de travail recommande d'envisager les options 2 b) et 2 c), c'est-à-dire :

- Permettre aux promoteurs de demander une exemption de l'évaluation de la PCC
- Rendre obligatoire l'évaluation de la PCC des produits médicamenteux qui ne bénéficient pas d'une exemption

8. PLAN DE MISE EN OEUVRE ET D'ÉVALUATION

Les recommandations formulées par le GT devraient servir de base à la stratégie de réglementation.

Si la stratégie proposée fait l'unanimité, on procédera à l'élaboration de directives. La mise en oeuvre passera soit par des modifications apportées aux directives actuelles du PPT en matière de toxicologie, soit par la rédaction d'un guide d'interprétation distinct.

Référence :

P.D. Forbes, C.P. Sambuco and R.E. Davies. Photocarcinogenesis safety testing.
J. Am. Coll. Toxicol. 12 (4), 1993