



AVIS

Notre référence: 06-124711-745

Diffusion de la version finale de la ligne directrice de Santé Canada : Document des questions et réponses de Santé Canada concernant les lignes directrices ICH S7B et E14

Le 5 avril 2006, Santé Canada a adopté les deux lignes directrices ci-après de la International Conference on Harmonisation (ICH):

- ICH S7B : Évaluation non-clinique du risque de repolarisation ventriculaire retardée (allongement de l'intervalle QT) par des produits pharmaceutiques à usage humain
- ICH E14 : Évaluation clinique de l'allongement de l'intervalle QT/QTc et de l'effet pro-arrhythmique des médicaments non antiarythmiques

Santé Canada a élaborer les documents d'orientation régionaux suivants afin de faciliter l'interprétation et la mise en oeuvre de ces lignes directrices.

- Document des questions et réponses de Santé Canada concernant les lignes directrices ICH S7B et E14
- Guide pour l'analyse et l'examen des données sur l'intervalle QT/QTc
- Allongement de l'intervalle QT/QTc : Contenu des monographies de produit

Le document de Santé Canada intitulé Document des questions et réponses de Santé Canada concernant les lignes directrices ICH S7B et E14 vise à préciser nos attentes régionales en matière de réglementation en ce qui concerne les lignes directrices ICH S7B et E14.

Ce document remplace l'ébauche du document portant le même titre. Les suggestions et les commentaires présentés à la consultation sur l'ébauche de ce document d'orientation ont été examinés et pris en compte dans l'établissement de la version définitive de ce document. Un tableau résumant les commentaires reçus pendant la consultation externe et les résultats de la discussion de Santé Canada sur les commentaires est disponible sur demande.

Si vous avez des questions et des commentaires sur le contenu de la présente, veuillez communiquer avec:

Bureau des politiques, sciences et programmes internationaux
Direction des produits thérapeutiques
1600 rue Scott
Holland Cross, Tour B
2^{ième} étage, A.L. 3102C5
Ottawa, ON K1A 0K9

Fax: (613) 941-1812
Courriel: Policy_Bureau_Enquiries@hc-sc.gc.ca



Document des questions et réponses de Santé Canada concernant les lignes directrices ICH S7B et E14

Question 1 : *Quelle est la position de Santé Canada concernant les études S7B sur la batterie d'études de base (c'est-à-dire essai de mesure d'hERG/I_{Kr} et essai *in vivo* de mesure de l'intervalle QT) eu égard aux essais cliniques effectués pour la première fois chez l'humain?*

Réponse 1 : Les résultats de l'essai *in vitro* de mesure d'hERG/I_{Kr} et de l'essai *in vivo* de mesure de l'intervalle QT devraient être disponibles pour étayer les demandes d'essais cliniques en vue de la mise à l'essai pour la première fois chez l'humain de médicaments expérimentaux assujettis aux lignes directrices ICH S7A et S7B (voir les paragraphes 1.3 des lignes directrices ICH S7A et S7B et le paragraphe 2.9 de la ligne directrice ICH S7A).

Question 2 : *Si les études de pharmacologie ICH S7B sur l'innocuité n'apportent pas de preuves soulevant des interrogations, est-ce que cela aurait une influence sur la position de Santé Canada concernant la nécessité de procéder à une étude QT/QTc approfondie chez l'humain?*

Réponse 2 : Une étude de pharmacologie clinique visant à évaluer les effets sur l'électrocardiogramme (ECG), telle que décrite au paragraphe 2.2 de la ligne directrice ICH E14, sera jugée nécessaire pour la quasi-totalité des médicaments, même si les études de pharmacologie non cliniques sur l'innocuité qui servent à évaluer le risque de repolarisation ventriculaire retardée n'apportent pas de preuves soulevant des interrogations.

Question 3 : *La ligne directrice ICH E14 contient l'énoncé suivant : «une « étude approfondie du QT/QTc » est dite négative lorsque la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 % calculé pour le principal effet moyen apparié dans le temps de l'effet du médicament sur l'intervalle QTc exclus 10 ms.» Comment Santé Canada entend-elle appliquer ce seuil?*

Réponse 3 : Le seuil de 10 ms pour la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 % pour le principal effet moyen apparié dans le temps est destiné à être utilisé pour évaluer l'intensité de l'évaluation ECG de l'innocuité au cours des dernières étapes de la mise au point d'un médicament. Ce seuil ne serait envisagé que pour les groupes de traitement recevant des expositions suprathérapeutiques substantielles, non des expositions thérapeutiques ou des sous-multiples de celles-ci. Idéalement, l'exposition obtenue à la dose suprathérapeutique dans l'étude d'évaluation ECG devrait être suffisante pour représenter et dépasser l'exposition clinique maximale prévue dans la population de patients cible et chez des sujets présentant des problèmes d'élimination (p. ex., interactions médicamenteuses, difficultés de métabolisation, personnes âgées, insuffisance rénale, insuffisance hépatique). S'il est impossible de mettre à l'essai des expositions suffisamment élevées pour des raisons d'innocuité ou de tolérabilité ou parce qu'il y aurait saturation de l'absorption, le fait de ne pas observer de changements à l'ECG liés au médicament dans l'étude du QT/QTc approfondie ne serait pas nécessairement rassurant, et le promoteur devrait poursuivre son évaluation attentive de l'innocuité à l'ECG au cours des essais de phase II et III.

Lorsqu'un risque d'allongement de l'intervalle QT/QTc a été mis en évidence au cours d'essais cliniques, les décisions réglementaires concernant l'approbation et la documentation posologique s'appuieront sur une évaluation rigoureuse des données pertinentes émanant de tous les stades du développement d'un médicament, une attention adéquate étant portée aux données suivantes : dépendance par rapport à la dose, lien avec la concentration et tendance temporelle; analyses de la tendance centrale de l'ampleur de l'effet (p. ex. moyennes et intervalles de confiance); analyses catégorielles des valeurs aberrantes; anomalies morphologiques; arrêts et réductions de la posologie en raison d'un allongement de l'intervalle QT/QTc; et événements indésirables avant et après la mise sur le marché évoquant une proarythmie.

L'ampleur de l'effet d'allongement de l'intervalle QT/QTc correspondant à un traitement pharmacologique lors d'une étude particulière dépend de nombreux facteurs, notamment, sans que l'énumération ci-après soit limitative, les suivants :

- les doses étudiées
- l'exposition obtenue (p. ex. C_{max} , SSC)
- la population de sujets (p. ex. caractéristiques démographiques)
- les points temporels auxquels les ECG ont été enregistrés
- le matériel d'électrocardiographie
- la méthode de lecture des ECG
- les méthodes utilisées pour définir l'intervalle QT/QTc de base
- les points terminaux utilisés pour déterminer l'allongement maximal de l'intervalle QT/QTc
- les méthodes de correction utilisées pour tenir compte de la fréquence cardiaque.

L'ampleur de l'effet qui sert de seuil aux fins de la réglementation peut donc varier en fonction des conditions expérimentales et des méthodes utilisées pour l'acquisition, la lecture et l'analyse des données.

Question 4 : *La ligne directrice ICH E14 contient l'énoncé suivant : « Si l'« étude approfondie du QT/QTc » est négative (voir section 2.2), l'enregistrement d'ECG de base et périodiques durant le traitement, conformément aux pratiques expérimentales actuelles dans chaque domaine thérapeutique, constitue presque toujours une évaluation suffisante durant les stades ultérieurs de développement de médicaments ». Comment Santé Canada interprète-t-elle cet énoncé?*

Réponse 4 : Des preuves de l'allongement de l'intervalle QT/QTc constitueront un élément important lors de la détermination de l'intensité de la surveillance des ECG au cours des essais cliniques subséquents. Au nombre des facteurs autres que l'allongement de l'intervalle QT/QTc qui pourraient également avoir une influence à cet égard, mentionnons les suivants (l'énumération ci-après n'est pas limitative) : effets pharmacodynamiques notoires ou suspectés sur la fréquence cardiaque, tension artérielle, conduction cardiaque, thrombose, certains paramètres de laboratoire (p. ex. électrolytes, lipides, glucose), ou encore expression ou régulation des canaux ioniques cardiaques.