

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

00-003532

Aux Associations, Ordre des pharmaciens, Corporation professionnelle des médecins du Québec :

J'ai le plaisir de vous informer de la publication de la ligne directrice de l' *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*/Programme des produits thérapeutiques, intitulée **Durée des essais de toxicité chronique chez les animaux (Essais de toxicité chez les rongeurs les autres animaux) ICH thème S4A.**

Cette ligne directrice a été élaborée par un groupe d'experts de l'ICH et a fait l'objet de consultations, menées par les organismes de réglementation, conformément au processus de l'ICH. Le Comité directeur de l'ICH en a approuvé la version finale et en a recommandé l'adoption par les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis.

En adoptant cette ligne directrice de l'ICH, le Programme des produits thérapeutiques (PPT) fait siens les principes et les pratiques qui y sont énoncés. Ce document doit être lu en parallèle avec cette lettre d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices applicables du Programme.

Le Programme est conscient que la portée et l'objet de ses lignes directrices actuelles peuvent ne pas toujours correspondre en totalité à ceux des lignes directrices de l'ICH qui sont introduites dans le cadre de l'engagement du PPT envers l'harmonisation à l'échelle internationale et le Processus de l'ICH. Dans de tels cas, les lignes directrices de l'ICH adoptées par le PPT auront préséance. Présentement, le Programme des produits thérapeutiques examine la possibilité d'apporter les changements nécessaires aux lignes directrices *Essais de toxicité*, édition 1990.

.../2

Le PPT a pris l'engagement d'éliminer ces incohérences par la mise en oeuvre d'un plan de travail graduel qui examinera l'impact lié à l'adoption des lignes directrices de l'ICH. Ce processus aboutira à la modification ou, si les révisions à apporter sont trop nombreuses, au retrait de certaines lignes directrices du PPT.

Plusieurs lignes directrices, incluant celle-ci, sont disponibles sur le site Internet du Programme des produits thérapeutiques (PPT) (<http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut>). Pour accéder à la liste des "copies papier" des lignes directrices du Programme des produits thérapeutiques disponibles, veuillez consulter la liste qui apparaît sur les bons de commande de publication et de directives (publiés sur le site Internet du PPT), ou veuillez communiquer avec le coordonnateur / coordonnatrice des publications<sup>1</sup>.

Si vous avez des questions concernant cette ligne directrice, veuillez communiquer avec

D. Peter Grosser  
Programme des essais cliniques et accès spécial  
Bureau de l'évaluation des produits pharmaceutiques  
Programme des produits thérapeutiques  
Santé Canada  
L.A. 0202C1  
Immeuble Finance, Pré Tunney  
OTTAWA, Ontario  
K1A 1B6

Téléphone : (613) 941-2132

Télécopieur : (613) 941-2121

Veuillez agréer, Monsieur (*ou Madame*), l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Directeur général

(Original signé par)

Dann M. Michols

Pièce jointe

---

<sup>1</sup> Tel: (613) 954-6466; courrier électronique: [publications\\_coordinator@hc-sc.gc.ca](mailto:publications_coordinator@hc-sc.gc.ca)

## **Avertissement**

Le document ci-joint a été préparé sous la direction de la Programme des produits thérapeutiques, Santé Canada. Aucune modification n'est permise.



# LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE

Durée des essais de toxicité chronique chez les animaux  
(Essais de toxicité chez les rongeurs et les autres animaux)  
ICH thème S4A

Publication autorisée par le  
ministre de la Santé

Date d'approbation par le PPT	1999/12/16
Date d'entrée en vigueur par le PPT	2000/03/24

Programme des produits thérapeutiques



Notre Mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.

*Santé Canada.*

Notre Mission: Faire en sorte que les médicaments, les instruments médicaux et les autres produits thérapeutiques disponibles au Canada soient sûrs, efficaces et de grande qualité et que les stupéfiants et drogues d'usage restreint ne fassent l'objet d'aucun abus et ne soient pas détournés de leurs usages légitimes.

*Programme des produits thérapeutiques*

**LE SITE WEB DU PROGRAMME DES PRODUITS THÉRAPEUTIQUES  
(Web-PT)**

**LAISSEZ VOTRE ORDINATEUR FAIRE LES RECHERCHES!**

...Vous voulez savoir comment commercialiser un nouveau médicament?

...Vous souhaitez obtenir des renseignements au sujet du processus de réglementation des médicaments?

...Vous voulez connaître quels sont les médicaments les plus récemment autorisés au Canada?

...Vous souhaitez avoir un accès direct à nos formulaires et à nos politiques?

...Vous voulez connaître sont les contraintes en matière d' étiquetage des médicaments?

Vous pouvez obtenir ces renseignements et plusieurs autres en consultant

**le site web du programme des produits thérapeutiques  
à**

[www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut](http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut)

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2000

Disponible au Canada par l'entremise de  
Santé Canada - Publications  
Edifice Brooke Claxton, L. A. #0913A  
Pré Tunney  
OTTAWA (Ontario)  
K1A 0K9

téléphone : (613) 954-5995

télécopieur : (613) 941-5366

***also available in English under the following Title:*** Duration of Chronic Toxicity Testing in Animals ( Rodent and Non Rodent Toxicity Testing)

N° de catalogue H42-2/67-17-1999F  
ISBN 0-662-84258-8

## AVANT-PROPOS

La présente ligne directrice a été élaborée par un groupe d'experts de l'ICH et a fait l'objet de consultations, menées par les organismes de réglementation, conformément au processus de l'ICH. Le Comité directeur de l'ICH en a approuvé la version finale et en a recommandé l'adoption par les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis.

En adoptant cette ligne directrice de l'ICH, le Programme des produits thérapeutiques (PPT) fait siens les principes et les pratiques qui y sont énoncés. Ce document doit être lu en parallèle avec la lettre d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices applicables du Programme.

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la **façon** de se conformer aux politiques du PPT et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel du PPT lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer le mandat du Programme d'une façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas de force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document **pourraient être** remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être examinées préalablement en consultation avec le Programme pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Corollairement à ce qui précède, il importe également de mentionner que le Programme se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice, et ce, afin d'être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Le PPT s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

## **1. OBJECTIF**

L'objectif des présentes lignes directrices est d'établir les considérations qui s'appliquent aux essais de toxicité chronique chez les rongeurs et les autres animaux dans le cadre de l'évaluation de l'innocuité d'un produit médical. Étant donné que les lignes directrices n'a pas force obligatoire, un demandeur peut tenter de justifier une autre approche.

## **2. PORTÉE**

Les présentes lignes directrices vise la mise au point de produits médicaux, sauf ceux déjà visés par les lignes directrices de l'ICH sur les études de l'innocuité des produits biotechnologiques, p. ex les anticorps monoclonaux et les protéines issues de l'ADN recombinant.

## **3. CONTEXTE**

Lors de la première Conférence internationale sur l'harmonisation en, 1991, on a révisé les pratiques en matière d'étude de la toxicité chronique dans les 3 régions (CE, Japon et É.-U.). On a obtenu un consensus scientifique au sujet d'une durée harmonisée de 6 mois pour les essais de la toxicité chronique chez les rongeurs. Toutefois, dans le cas des essais de la toxicité chronique chez d'autres animaux, les approches variaient en ce qui concerne la durée des essais.

L'absence d'une durée harmonisée a obligé les entreprises pharmaceutiques à répéter partiellement des études pour des durées de 6 et de 12 mois dans la mise au point de nouveaux produits médicaux. Étant donné que l'ICH s'est donnée comme objectif de réduire ou d'éliminer la nécessité de répéter les essais durant la mise au point de produits médicaux afin d'assurer une utilisation plus économique du matériel, des animaux et des ressources humaines tout en continuant à protéger la santé du public, on a poussé plus loin l'évaluation scientifique.

Les autorités réglementaires de la CE, du Japon et des É.-U. ont entrepris une étude pour déterminer s'il était possible d'en arriver à une durée unique des essais de toxicité chronique chez d'autres animaux que les rongeurs. On a déterminé que dans 16 cas, il fallait effectuer une évaluation plus détaillée des données de 6 mois comparativement à celles de 12 mois. Les autorités compétentes des 3 régions ont effectué conjointement cette évaluation.

Dans certains cas analysés lors des réunions tripartites, on n'a observé rien de nouveau au bout de 12 mois. Dans d'autres cas, les autorités réglementaires n'étaient pas toutes d'accord pour affirmer que le protocole expérimental et les expériences elles-mêmes étaient suffisamment comparables pour que des différences dans les données de 6 mois et de 12 mois puissent être attribuées uniquement à la durée du traitement.

Dans un certain nombre de cas, on a obtenu des résultats après 12 mois que l'on n'avait pas obtenus après 6 mois. On a conclu que ces résultats auraient ou pourraient avoir été détectés dans une étude d'une durée de neuf mois. Les autorités étaient préoccupées à divers degrés par les différences observées entre les études dont la durée était différente. Elles ne se sont pas entendues sur l'importance clinique de ces résultats.

Les études de 12 mois ne sont habituellement pas nécessaires et celles d'une durée de moins de 9 mois peuvent se révéler suffisantes. Dans la CE, les études de 6 mois chez les animaux autres que les rongeurs sont acceptables en vertu de la Directive du Conseil 75/318/CEE modifiée. Pour éviter le dédoublement, il n'est pas nécessaire d'effectuer une étude de 6 mois lorsqu'une étude de plus longue durée a été effectuée.

#### **4. LIGNES DIRECTRICES CONCERNANT LA DURÉE DES ESSAIS DE TOXICITÉ CHRONIQUE DANS LE CADRE DU PLAN DE DÉVELOPPEMENT TRIPARTITE**

Après une étude et une analyse poussées des données susmentionnées chez les animaux autres que les rongeurs et d'après les résultats de l'ICH pour les essais chez les rongeurs, et dans le but d'éviter les dédoublements et d'avoir un seul plan de développement pour les essais de la toxicité chronique des nouveaux produits médicaux, les études suivantes sont considérées acceptables dans les 3 régions :

- 1) Rongeurs : étude d'une durée de 6 mois;
- 2) Autres animaux : étude d'une durée de 9 mois.