



Document d'orientation de l'ARLA

# Modification des exigences en matière de données concernant les pesticides utilisés sur des animaux de compagnie

*(also available in English)*

**Le 6 décembre 2019**

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications  
Agence de réglementation de  
la lutte antiparasitaire  
Santé Canada  
2720, promenade Riverside  
I.A. 6607 D  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : [Canada.ca/les-pesticides](http://Canada.ca/les-pesticides)  
[hc.pmra.publications-arla.sc@canada.ca](mailto:hc.pmra.publications-arla.sc@canada.ca)  
Télécopieur : 613-736-3758  
Service de renseignements :  
1-800-267-6315 ou 613-736-3799  
[hc.pmra.info-arla.sc@canada.ca](mailto:hc.pmra.info-arla.sc@canada.ca)

**© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de Santé Canada, 2019**

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du Santé Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0K9.

## 1.0 Objet

Le présent document d'orientation vise à communiquer à l'industrie et aux autres parties intéressées les modifications apportées aux exigences en matière de données toxicologiques issues d'essais d'innocuité chez l'animal sur lesquelles s'appuie l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada pour évaluer les pesticides utilisés sur des animaux de compagnie (catégorie d'utilisation 24). Les nouvelles exigences en matière de données, qui entreront en vigueur à la date de publication du présent document d'orientation de l'ARLA, s'appliqueront à toutes les demandes reçues à compter de cette date.

## 2.0 Contexte

En septembre 2018, l'ARLA de Santé Canada a publié le projet de directive ([PRO2018-01](#))<sup>1</sup> intitulé *Consultation sur les exigences réglementaires proposées pour les produits antiparasitaires utilisés sur des animaux de compagnie*. Ce document résume l'analyse de 5 928 rapports d'incident chez les animaux mettant en cause des produits à traitement topique local. Au terme de l'analyse, l'ARLA de Santé Canada a reconnu que, malgré le nombre élevé de rapports d'incident impliquant des produits à traitement topique local, les produits en cause avaient une valeur sur le marché. L'ARLA de Santé Canada a considéré l'intensité des effets signalés dans les rapports d'incident (qui étaient principalement mineurs ou modérés) par rapport à la gravité des affections pouvant découler des contacts avec les organismes nuisibles (p. ex. des puces, des tiques) que les produits sont conçus pour éliminer.

L'ARLA de Santé Canada a besoin de données pour évaluer l'innocuité de ces types de produits pour les animaux traités dans le cadre de leur examen. L'étude sur la sécurité des animaux de compagnie (SAC) est la principale étude utilisée par l'ARLA de Santé Canada dans l'évaluation de l'innocuité pour les animaux. L'analyse des rapports d'incident décrite dans le document PRO2018-01 comprend une comparaison des effets signalés dans les rapports d'incident et des effets constatés dans les études sur la SAC présentées à l'appui de l'homologation des produits à traitement topique local. En raison des limites de la conception typique des études sur la SAC, les effets constatés dans ces études correspondent rarement à ceux signalés dans les rapports d'incident. Les résultats de cette analyse ont fait ressortir la nécessité de rehausser les exigences en matière de données issues d'essais d'innocuité chez l'animal visant des produits antiparasitaires destinés aux animaux de compagnie.

Le document PRO2018-01 propose de modifier les exigences en matière de données concernant les produits destinés aux animaux de compagnie et d'ajouter les effets secondaires possibles sur l'étiquette des pesticides à traitement topique local. Six ensembles de commentaires ont été reçus durant la période de consultation. Les réponses aux commentaires qui touchent spécifiquement les modifications proposées aux exigences en matière de données sont résumées à l'annexe I du

---

<sup>1</sup> Le document PRO2018-01 visait deux objectifs : 1) obtenir des commentaires sur la proposition d'obliger les titulaires et les demandeurs d'homologation de produits à traitement topique local à déclarer les effets secondaires possibles sur l'étiquette des produits; et 2) proposer de modifier les exigences en matière de données concernant les produits antiparasitaires destinés aux animaux de compagnie appartenant à la catégorie d'utilisation 24 de manière à y inclure une étude de l'innocuité clinique en plus d'une étude sur la sécurité des animaux de compagnie (CODO 4.6.9). Le présent document d'orientation de l'ARLA porte sur les exigences en matière de données concernant les animaux de compagnie. Un document d'orientation de l'ARLA distinct, *Améliorations apportées à l'étiquette des pesticides destinés à un traitement topique local sur les animaux de compagnie*, a été publié au sujet des modifications de l'étiquetage.

présent document. Ces commentaires ont été pris en compte par l'ARLA de Santé Canada, mais ils n'ont eu aucune incidence sur les modifications proposées aux exigences en matière de données concernant les produits utilisés sur des animaux de compagnie.

### 3.0 Stratégie des essais d'innocuité chez l'animal

À l'heure actuelle, les évaluations qui s'intéressent à l'innocuité des produits utilisés sur des animaux de compagnie reposent essentiellement sur les résultats des études sur la SAC<sup>2</sup>, lesquelles visent à déterminer s'il existe une marge de sécurité suffisante en cas de mauvaise utilisation des produits. Dans les études sur la SAC, des groupes d'animaux représentant la population cible sont traités par le pesticide à la dose visée figurant sur l'étiquette, ainsi qu'à des doses excessives qui sont généralement trois à cinq fois plus élevées que la dose visée figurant sur l'étiquette. Les chercheurs vérifient ensuite la présence d'effets nocifs chez les animaux traités.

À la suite de l'analyse des rapports d'incident résumée dans le document PRO2018-01, il a été déterminé que les études disponibles sur la SAC des produits antiparasitaires à traitement topique local avaient une valeur prédictive limitée, particulièrement pour ce qui est de faire ressortir les effets moins courants qui deviennent évidents uniquement à la suite d'une utilisation à grande échelle sur de nombreux animaux. Cette conclusion est due au fait que ces études ne constituent qu'un examen limité des indicateurs de toxicité et qu'elles sont réalisées dans des laboratoires sur des animaux en bonne santé qui représentent des populations plutôt homogènes. Par ailleurs, la plupart des groupes d'animaux dans les études sur la SAC se limitent à seulement quatre à six individus par sexe et par dose.

En cherchant les améliorations qui pourraient être apportées à la stratégie des essais d'innocuité chez l'animal pour les produits utilisés sur des animaux de compagnie, l'ARLA de Santé Canada a examiné les mesures prises dans d'autres pays pour réglementer des produits semblables. Les exigences actuelles de l'ARLA de Santé Canada en matière de données correspondent à celles établies par l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis à l'égard des produits semblables. Cependant, l'EPA a aussi reconnu la capacité prédictive limitée des études sur la SAC après avoir mené une analyse semblable des rapports d'incidents survenus aux États-Unis qui mettaient en cause des pesticides à traitement topique local<sup>3</sup>.

L'évaluation des médicaments vétérinaires nécessite une étude ayant un plan semblable à celui d'une étude sur la SAC : l'étude de la marge de sécurité<sup>4,5</sup>. En plus d'une étude de la marge de sécurité, une étude d'innocuité clinique est aussi requise dans le cas des médicaments vétérinaires. L'étude d'innocuité clinique, qui permet de déterminer les effets nocifs possibles de la dose visée figurant sur l'étiquette dans des conditions réelles d'utilisation, comprend généralement une évaluation de l'efficacité du médicament proposé.

---

<sup>2</sup> *Health Effects Test Guidelines: OPPTS 870.7200 Companion Animal Safety [EPA 712-C-98-349]*. Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, United States Environmental Protection Agency. August 1998.

<sup>3</sup> U.S. EPA Pet Spot-On Analysis and Mitigation Plan, March 2010; Docket EPA-HQ-OPP-2010-0229.

<sup>4</sup> Ligne directrice à l'intention de l'industrie sur la préparation des présentations de drogues nouvelles vétérinaires. Santé Canada. Direction des médicaments vétérinaires. Mars 2007.

<sup>5</sup> *Target Animal Safety for Pharmaceuticals VICH GL43*. Veterinary International Co-operation on Harmonization (of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal products – EU). July, 2008.

Comparativement aux études sur la SAC et aux études de la marge de sécurité, les études d'innocuité clinique portent sur un échantillon plus important, de sorte qu'elles font davantage ressortir les effets nocifs en plus d'utiliser un groupe de sujets plus diversifié qui représente davantage la population cible.

À l'heure actuelle, aucune étude d'innocuité clinique n'est exigée par l'ARLA de Santé Canada pour évaluer l'innocuité d'un produit antiparasitaire utilisé sur des animaux de compagnie. C'est pourquoi l'ARLA de Santé Canada a proposé dans le document PRO2018-01 d'inclure les études d'innocuité clinique dans les exigences en matière de données concernant les produits utilisés sur des animaux de compagnie. Les études d'innocuité clinique menées dans des conditions réelles d'utilisation amélioreront l'évaluation de l'innocuité de ces produits par l'ARLA de Santé Canada. Les données issues des études d'innocuité clinique s'ajouteront aux renseignements dont dispose l'ARLA de Santé Canada pour évaluer l'innocuité des produits, ainsi que pour communiquer des messages clés sur l'étiquette des produits au sujet des effets nocifs possibles, le cas échéant. De plus, cette modification des exigences en matière de données permettra à l'ARLA de Santé Canada d'harmoniser davantage sa démarche avec celle de la Direction des médicaments vétérinaires (DMV) de Santé Canada en ce qui concerne la réglementation de produits semblables.

#### **4.0 Modification des exigences en matière de données concernant les produits utilisés sur des animaux de compagnie**

Pour accroître l'efficacité de la stratégie d'essais visant les produits utilisés sur des animaux de compagnie, l'ARLA de Santé Canada modifie les exigences en matière de données concernant tout produit antiparasitaire utilisé sur des animaux de compagnie (peu importe le type de produit) de manière à ce qu'elles prévoient une étude d'innocuité clinique en plus de l'étude sur la SAC actuellement requise (CODO 4.6.9 de la catégorie d'utilisation 24).

L'ARLA de Santé Canada recommande aux demandeurs de consulter les lignes directrices et les documents d'orientation publiés par la DMV de Santé Canada<sup>6</sup> et par la Veterinary International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products<sup>7</sup> au moment de préparer des études d'innocuité clinique.

Les demandeurs sont aussi encouragés à effectuer une consultation préalable à la demande d'homologation auprès de l'ARLA de Santé Canada afin d'obtenir des recommandations spécifiques aux protocoles d'étude proposés avant la conduite de l'étude. Ces études peuvent être conçues pour évaluer en parallèle l'efficacité du produit proposé dans des conditions réelles d'utilisation.

---

<sup>6</sup> Ligne directrice à l'intention de l'industrie sur la préparation des présentations de drogues nouvelles vétérinaires. Santé Canada. Direction des médicaments vétérinaires. Mars 2007.

<sup>7</sup> *Target Animal Safety for Pharmaceuticals VICH GL43*. Veterinary International Co-operation on Harmonization (of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal products – EU). July, 2008.

## **5.0 Stratégie de mise en œuvre**

Cette nouvelle exigence en matière de données s'appliquera à toutes les demandes d'homologation de produits antiparasitaires utilisés sur des animaux de compagnie (catégorie d'utilisation 24), peu importe le type de produit, qui seront reçues par l'ARLA de Santé Canada à compter de la date de publication du présent document d'orientation de l'ARLA.

## Annexe I Commentaires et réponses

Six ensembles de commentaires ont été reçus durant la période de consultation sur le document PRO2018-01. Les auteurs des commentaires comprennent l'industrie des pesticides, des groupes d'associations non gouvernementales représentant les intérêts de la santé publique et de la santé des animaux, ainsi qu'un membre du public. La proposition d'exiger des données issues d'une étude d'innocuité clinique dans le cas des produits destinés aux animaux de compagnie a reçu un appui mitigé : deux des commentaires s'opposaient à cette exigence. Ces commentaires ont été résumés et, s'il y avait lieu, regroupés par thème. Les commentaires résumés et les réponses de l'ARLA de Santé Canada à ces commentaires sont présentés ci-dessous.

### 1. Commentaires concernant l'harmonisation des exigences en matière de données avec celles de la Direction des médicaments vétérinaires (DMV)

Un titulaire a soumis un commentaire concernant la proposition d'harmoniser les stratégies d'essais concernant les produits à traitement topique local avec celle de la DMV de Santé Canada. Selon ce titulaire, les vétérinaires ont un intérêt direct à rendre les produits plus difficiles à homologuer, car cela stimule leur commerce. Le titulaire a aussi affirmé que les vétérinaires qui prescrivent des médicaments vétérinaires ne sont pas tenus de déclarer les incidents à Santé Canada, contrairement aux fabricants, qui sont tenus de déclarer tout incident impliquant un produit homologué au titre de la *Loi sur les produits antiparasitaires*. Le titulaire a conclu que, mis à part un avis fourni par l'Association canadienne des médecins vétérinaires (ACMV), aucune preuve en faveur de l'harmonisation des exigences de l'ARLA de Santé Canada et de la DMV n'a été présentée.

#### Réponse de l'ARLA de Santé Canada :

Les modifications proposées à la réglementation des pesticides utilisés sur des animaux de compagnie n'accordent pas l'exclusivité de la vente de ces produits aux vétérinaires professionnels. De plus, les pesticides et les médicaments vétérinaires sont assujettis à des exigences semblables en ce qui concerne les rapports d'incident ou d'effet nocif. Sous le régime du *Règlement sur les aliments et drogues* et le *Règlement sur les rapports d'incident relatif aux produits antiparasitaires*, les fabricants doivent déclarer tout effet nocif à la DMV de Santé Canada et tout incident à l'ARLA de Santé Canada, respectivement. Bien qu'ils soient encouragés à le faire, les vétérinaires et les autres professionnels de la santé ne sont pas tenus de signaler à Santé Canada ces incidents et ces réactions indésirables. Les preuves étayant l'harmonisation des exigences de l'ARLA et de la DMV de Santé Canada en matière de données ne s'appuient pas sur les résultats d'une consultation auprès de l'ACMV, mais plutôt sur une analyse détaillée des rapports d'incident et des données disponibles sur l'innocuité des pesticides à traitement topique local pour les animaux traités, qui ont révélé des limites dans le cadre actuel des essais visant ces produits.

---

## **2. Commentaires concernant la capacité de détecter des effets nocifs dans une étude d'innocuité clinique**

Des commentaires ont été reçus d'un titulaire et d'une association non gouvernementale, qui sont préoccupés par la possibilité qu'une étude d'innocuité clinique ne produise pas des effets nocifs d'une nature ou d'une fréquence utiles pour l'évaluation par l'ARLA de Santé Canada de l'innocuité pour les animaux traités. Les auteurs de ces commentaires ont mentionné que l'ARLA de Santé Canada avait utilisé un taux de 1 incident pour 10 000 unités vendues dans l'analyse des rapports d'incident, et ils ont souligné qu'un échantillon de très grande taille serait nécessaire pour qu'une étude d'innocuité clinique donne des résultats informatifs.

### **Réponse de l'ARLA de Santé Canada :**

Comme énoncé dans le document PRO2018-01, le taux de 1 incident pour 10 000 unités vendues est couramment utilisé en pharmacovigilance vétérinaire comme un élément déclencheur d'une évaluation approfondie dans le cadre de l'analyse de la surveillance après la commercialisation et des données tirées des rapports d'incident. Ce taux ne s'applique pas aux études d'innocuité clinique.

L'ARLA de Santé Canada reconnaît la possibilité qu'une étude d'innocuité clinique ne fasse pas ressortir tous les effets nocifs possibles. Cela dit, les organes de réglementation responsables de l'évaluation des médicaments vétérinaires utilisent depuis de nombreuses années les études d'innocuité clinique dans le cadre de l'évaluation globale des médicaments préalable à leur homologation, et ils considèrent que ces études sont utiles pour prédire les principaux effets indésirables pouvant découler de l'utilisation des produits. L'ARLA de Santé Canada est d'avis que les résultats de ces études d'innocuité clinique, qui impliquent une supervision de la part d'un vétérinaire, ainsi que les autres données fournies par les fabricants et les renseignements publics, lui permettront de faire des décisions plus éclairées au sujet de l'acceptabilité des produits sur le marché canadien.

## **3. Commentaires concernant l'application de l'exigence d'une étude d'innocuité clinique à d'autres types de produits**

Des commentaires ont été reçus d'un titulaire et d'une association non gouvernementale selon lesquels l'analyse n'appuie pas l'application de la nouvelle exigence d'une étude d'innocuité clinique aux produits destinés aux animaux de compagnie qui ne sont pas des liquides à traitement topique local, comme les shampoings, les colliers, les poudres et les aérosols. Cette position est fondée sur le fait que l'analyse menée par l'ARLA de Santé Canada était limitée aux rapports d'incident impliquant des produits à traitement topique local.

### **Réponse de l'ARLA de Santé Canada :**

Bien que l'analyse ait été axée sur les produits à traitement topique local, les autres types de produits ont été classés sous le même profil d'emploi et la même catégorie d'utilisation (CU 24; Animaux familiers) que les liquides à traitement topique local. De plus, les limites constatées dans l'évaluation de l'innocuité pour les animaux traités (c'est-à-dire les limites en matière de prédiction des effets indésirables les plus courants) en ce qui concerne les produits à traitement topique local touchent aussi les autres types de produits.



---

Par conséquent, l'exigence d'une étude d'innocuité clinique s'appliquera à tous les produits dont l'utilisation est proposée sur des animaux de compagnie afin d'améliorer l'évaluation de l'innocuité de ces produits.

L'ARLA de Santé Canada encourage les demandeurs et les titulaires d'homologation de produits destinés aux animaux de compagnie à participer aux consultations préalables aux demandes d'homologation pour discuter des exigences en matière de données concernant l'innocuité des animaux traités. Durant ces consultations, les demandeurs et les titulaires ont l'occasion de proposer de nouvelles stratégies d'essais pour se conformer aux exigences de l'ARLA de Santé Canada en matière de données concernant l'innocuité pour les animaux traités.

Toutefois, comme pour toute autre exigence en matière de données, les demandeurs et les titulaires peuvent fournir des motifs scientifiquement valables pour étayer une demande d'exemption de présentation de données ou encore présenter une autre étude ou d'autres renseignements scientifiques pour répondre à l'exigence relative aux données. Dans les deux cas, les renseignements soumis feront l'objet d'un examen par l'ARLA de Santé Canada visant notamment à confirmer leur pertinence pour l'évaluation des risques sous-jacents.

#### **4. Commentaires concernant les solutions de rechange à l'étude d'innocuité clinique**

Un titulaire a soumis des commentaires concernant le fait que l'ARLA de Santé Canada n'a pas proposé de solutions de rechange à la nouvelle obligation de présenter une étude d'innocuité clinique.

#### **Réponse de l'ARLA de Santé Canada :**

L'ARLA de Santé Canada a établi l'obligation de présenter une étude d'innocuité clinique pour les produits utilisés sur des animaux de compagnie dans le but d'améliorer l'évaluation de ces produits. Cette étude est une exigence de base en matière de données pour les produits vétérinaires, qui sont étroitement apparentés. L'ARLA de Santé Canada encourage néanmoins les demandeurs et les titulaires d'homologation de produits destinés aux animaux de compagnie à participer aux consultations préalables aux demandes d'homologation pour discuter les exigences en matière de données concernant l'innocuité pour les animaux traités. Durant ces consultations, les demandeurs et les titulaires ont l'occasion de proposer de nouvelles stratégies d'essais pour se conformer aux exigences de l'ARLA de Santé Canada en matière de données concernant l'innocuité pour les animaux traités.

Toutefois, comme pour toute autre exigence en matière de données, les demandeurs et les titulaires peuvent fournir des motifs scientifiquement valables pour étayer une demande d'exemption de présentation de données ou encore présenter une autre étude ou d'autres renseignements scientifiques pour répondre à l'exigence relative aux données. Dans les deux cas, les renseignements soumis feront l'objet d'un examen par l'ARLA de Santé Canada visant notamment à confirmer leur pertinence pour l'évaluation des risques sous-jacents.

---

## 5. Commentaires concernant l'harmonisation des exigences en matière de données avec celles de l'EPA des États-Unis

Un titulaire a soumis des commentaires concernant le fait que les études d'innocuité clinique ne sont pas exigées par l'EPA des États-Unis. D'après le titulaire, la nouvelle exigence limitera le développement de nouveaux produits sur le marché canadien.

### Réponse de l'ARLA de Santé Canada :

Comme l'ARLA de Santé Canada, l'EPA des États-Unis a analysé en détail les données concernant les incidents impliquant des produits à traitement topique local. L'EPA a indiqué, dans le cadre de son projet de stratégie d'atténuation, qu'elle envisageait la prise de mesures pour harmoniser ses exigences en matière de données avec celles de la Food and Drug Administration (FDA) pour les produits semblables<sup>8</sup>. Bien que l'EPA n'ait pas encore publié sa décision finale au sujet de cette harmonisation possible, il a été souligné que l'harmonisation favoriserait l'uniformité dans le régime de réglementation de la FDA concernant les médicaments vétérinaires semblables, qui prévoit des essais cliniques, et qu'elle permettrait à l'EPA d'évaluer en plus grand détail l'innocuité de ces produits. Par ailleurs, les exigences proposées en matière de données correspondent aux données qui sont soit exigées, soit recommandées à l'égard de produits semblables par la DMV de Santé Canada, par l'Autorité australienne des pesticides et des médicaments vétérinaires (APVMA) et par le Comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA).

---

<sup>8</sup> U.S. EPA Pet Spot-On Analysis and Mitigation Plan, March 2010; Docket EPA-HQ-OPP-2010-0229.