



LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L' INDUSTRIE

Degré d'exposition de la population pour l'évaluation de
l'innocuité des médicaments destinés au traitement à long
terme d'états ne menaçant pas la vie
ICH thème E1

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

1995

Direction générale des produits de santé et des aliments

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

Santé Canada

Le mandat de la DGPSA est d'adopter une approche intégrée à la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments:

- en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et des Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de la santé et des aliments;
- et en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé.

Direction générale des produits de santé et des aliments

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 quelles sont les contraintes en matière d' étiquetage des médicaments?

Vous pouvez obtenir ces renseignements et plusieurs autres en consultant

le site web de la direction des produits thérapeutiques / direction des produits biologiques et des thérapies génétiques / direction des produits de santé commercialisés

à

<http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/>

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 1995

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: The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended for Long-Term Treatment of Non-Life-Threatening Conditions

N° de catalogue H42-2/67-7-1995F

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, Santé Canada fait siens les principes et les pratiques qui y sont énoncés. Ce document devrait être lu en parallèle avec l'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

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 et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer les mandats d'une façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas 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 concerné 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 Santé Canada 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 que le ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

La présente ligne directrice vise à présenter un ensemble accepté de principes d'évaluation de l'innocuité des médicaments destinés au traitement à long terme (usage chronique ou intermittent durant plus de six mois) de maladies ne menaçant pas la vie. L'évaluation de l'innocuité réalisée au cours du développement d'un médicament devrait permettre de caractériser et de quantifier le profil d'innocuité d'un médicament pendant une période raisonnable, définie en fonction de l'usage à long terme prévu. En conséquence, lorsqu'on doit définir la taille de la base de données qui permettra d'atteindre de tels objectifs, il faut tenir compte de facteurs importants comme la durée de l'exposition au médicament et sa relation à la fois avec l'ampleur des effets indésirables et avec le moment de leur survenue.

Aux fins de la présente ligne directrice, il est utile de faire la distinction entre les données cliniques sur les effets indésirables des médicaments (EIM) recueillies au cours d'études portant sur l'exposition à plus court terme et celles qui proviennent d'études de plus longue durée qui, souvent, sont des études contrôlées en différé. On peut s'attendre à ce que les taux d'EIM à court terme (incidence cumulative d'environ 1 % sur trois mois) soient bien caractérisés. Par ailleurs, les EIM dont le taux de survenue varie au cours d'une longue période pourraient devoir être caractérisés selon leur gravité et leur importance par rapport à l'évaluation risques-avantages du médicament. On ne s'attend pas à ce que l'évaluation de l'innocuité réalisée au cours du développement du médicament permette de détecter des effets indésirables rares, par exemple, ceux qui se manifestent chez moins d'un patient sur mille.

La conception des études cliniques peut influencer grandement sur la pertinence des liens de causalité susceptibles d'être établis entre un médicament et les effets indésirables. Un essai contrôlé contre placebo permet de comparer directement le taux d'effets indésirables observé dans le groupe traité et le taux «normal» de ce type d'effets observé dans la population de patients à l'étude. Même si une étude comprenant un témoin actif ou positif permet de comparer les taux d'effets indésirables du médicament à l'essai et du médicament témoin, il est impossible d'évaluer directement le taux de base dans la population à l'étude. Lorsqu'une étude ne comporte pas de groupe témoin simultané, il est plus difficile d'évaluer la relation causale entre les effets indésirables observés et le médicament à l'essai.

Les points suivants ont fait l'unanimité:

1. Une norme réglementaire harmonisée permet de déterminer l'importance et la durée du traitement nécessaire à l'élaboration d'une base de données sur l'innocuité des médicaments destinés au traitement à long terme d'états ne menaçant pas la vie. Même si la présente norme englobe de nombreuses indications et classes de médicaments, elle comporte des exceptions.

2. Les normes de réglementation applicables à l'évaluation de l'innocuité des médicaments devraient reposer sur des données existantes relatives à la survenue et à la détection d'effets indésirables des médicaments, des facteurs statistiques ayant trait à la probabilité de détecter des fréquences précises d'EIM, et des considérations d'ordre pratique.
3. L'information sur la survenue d'EIM en fonction de la durée du traitement pour différentes classes de médicaments est incomplète, et il faudrait effectuer d'autres travaux pour obtenir les données manquantes.
4. Selon l'information disponible, la plupart des EIM surviennent d'abord, et le plus souvent, au cours des tout premiers mois de la pharmacothérapie. Le nombre de patients traités pendant six mois à des niveaux posologiques correspondant à l'usage clinique prévu devrait être suffisant pour permettre de caractériser le profil des effets indésirables dans le temps.

Pour atteindre cet objectif, la cohorte de sujets exposés doit être suffisamment nombreuse pour que les chercheurs puissent déterminer si les effets les plus fréquents augmentent ou diminuent avec le temps, et si des effets tardifs surviennent à une fréquence raisonnable (p. ex. entre 0,5 et 5,0 %). En règle générale, une cohorte de 300 à 600 patients pourrait convenir.

5. On craint que, même s'ils sont probablement rares, certains EIM puissent devenir plus fréquents ou plus graves avec le temps, ou que certains EIM graves ne surviennent qu'après une exposition de plus de six mois. En conséquence, certains patients devraient recevoir le médicament durant 12 mois. En l'absence de données supplémentaires sur la relation entre les EIM et la durée du traitement, le nombre précis de patients devant être suivis pendant un an sera dans une large mesure fonction de la probabilité de détecter une fréquence donnée d'EIM et de considérations d'ordre pratique.

On considère qu'il est acceptable d'inclure dans la base de données sur l'innocuité les résultats obtenus auprès d'un groupe de 100 sujets exposés pendant au moins un an. Ces données devraient provenir d'études prospectives conçues de manière que les sujets aient été exposés au médicament pendant au moins un an, à des niveaux posologiques correspondant à l'usage clinique prévu. Lorsqu'aucun EIM grave n'est observé au cours d'une exposition d'un an, ce nombre de patients peut fournir une assurance raisonnable que l'incidence annuelle cumulative réelle ne dépasse pas 3 %.

6. On prévoit que le nombre total de personnes traitées par le médicament à l'essai, y compris les cas d'exposition brève, sera d'environ 1500. Au Japon, on accepte actuellement un nombre de patients variant entre 500 et 1500; la possibilité d'utiliser un échantillon plus petit est liée aux exigences de surveillance après la mise en marché, le nombre réel de patients étant déterminé en fonction des données recueillies sur le médicament et la classe pharmacologique à laquelle il appartient.
7. Il peut arriver que les normes générales harmonisées sur l'évaluation de l'innocuité des médicaments ne s'appliquent pas à une situation particulière. Les raisons de ces exceptions et quelques exemples figurent ci-dessous. On s'attend à relever d'autres exceptions. Il faut également reconnaître que la base de données cliniques requise pour l'évaluation de l'efficacité d'un médicament pourrait parfois être plus importante ou s'étendre sur une période d'observation plus longue que ce qui est prévu dans la présente ligne directrice.

Exceptions:

- a. Lorsqu'on craint que le médicament ne cause des effets indésirables tardifs ou des effets indésirables dont la gravité ou la fréquence augmentent avec la durée de l'exposition, la base de données sur l'innocuité devrait être plus importante ou s'étendre sur une plus longue période. Ces craintes pourraient être fondées sur les faits suivants:
 - des données provenant d'études portant sur des animaux;
 - des données cliniques relatives à des agents de structure chimique ou de classe pharmacologique apparentées;
 - des propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques réputées être reliées à de tels EIM.
- b. Une base de données à long terme plus importante peut être requise lorsqu'il faut quantifier le taux de survenue d'un EIM escompté précis et peu fréquent, par exemple, lorsqu'un médicament similaire a entraîné un EIM grave précis, ou lorsqu'un incident grave pouvant constituer une mise en garde est observé dès le début des essais cliniques.

- c. Des bases de données de plus grande envergure peuvent être nécessaires pour la prise de décisions sur les risques et avantages d'un médicament lorsque l'avantage que procure ce médicament: (1) est faible (p. ex. amélioration des symptômes d'une maladie de faible gravité); (2) ne touche qu'une fraction des patients traités (p. ex. dans le cas de certaines thérapies préventives administrées à des populations autrement en bonne santé); ou (3) présente une importance incertaine (p. ex. détermination de l'efficacité à partir d'un résultat autre que celui qui est recherché).
 - d. Lorsqu'on craint que le médicament ne fasse augmenter un certain taux de base de morbidité ou de mortalité déjà significatif, il peut être nécessaire de concevoir les essais cliniques de manière à englober un nombre suffisant de patients afin d'offrir l'efficacité statistique convenable pour détecter des augmentations prédéterminées du taux de morbidité ou de mortalité par rapport au taux de base.
 - e. Dans certains cas, un petit nombre de patients pourrait suffire, par exemple, lorsque le nombre de personnes potentiellement visées par le traitement est faible.
8. Il est habituellement possible de présenter une demande d'approbation à partir de données sur des patients traités pendant six mois. Les données sur les patients traités pendant 12 mois doivent être soumises aussitôt que possible, et avant l'approbation, aux États-Unis et au Japon, mais peuvent l'être après dans les pays de l'Union européenne. Aux États-Unis, la présentation initiale des médicaments désignés comme des médicaments d'intérêt prioritaire doit inclure les données sur l'exposition des patients pendant 12 mois.