Health Canada Santé Canada

Directives de la Programme des produits thérapeutiques

PRÉPARATION D'UNE PRÉSENTATION DE DROGUE NOUVELLE À USAGE HUMAIN

Publication autorisée
par le ministre
de la Santé

1991

Pour de plus amples informations, veuillez communiquer avec la :

Programme des produits thérapeutiques
Direction générale de la protection de la santé
Santé Canada Immeuble de la Protection de la santé
Parc Tunney
Ottawa (Ontario) K1A 0L2

Disclaimer

The material herein was prepared under the direction of the Drugs Programme, Health Canada. No changes are permitted.

Avertissement

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

Canada

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

LE SITE WEB DE LA PROGRAMME DES PRODUITS THERAPEUTIQUES (Web-PT)

LAISSEZ VOTRE ORDINATEUR FAIRE LES RECHERCHES!

...Vous voulez savoir comment mettre sur le marché canadien un nouveau médicament?
...Vous souhaitez obtenir de l'information sur le processus d'approbation des médicaments?
...Vous voulez savoir quels sont les médicaments les plus récents sur le marché canadien?
...Vous souhaitez avoir un accès direct à nos formulaires et à nos politiques?
...Vous aimeriez connaître les exigences en matière d'étiquetage des médicaments?

Vous pouvez obtenir ces renseignements et plus en consultant

le site web de la Programme des produits thérapeutiques
à
www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut

Gestionnaire du site web pour la Programme des produits thérapeutiques :
Pete Nilson
téléphone - (613) 941-1601
télécopieur - (613) 941-0825

© Ministre d'Approvisionnements et Services Canada 1991

Disponible au Canada par l'intermédiaire de
Santé Canada Publications
Édifice Broole Claxton, localisateur postal 0913A
Parc Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Téléphone: (613)954-5995
Télécopieur: (613)941-5366

Internet: www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut
tp_webmaster@inet.hwc.ca

Also available in English under the title:
Preparation of Human New Drug Submissions

N°. de catalogue H42-2/38-1990-IN

TABLE DES MATIERES

1 INTRODUCTION 1

2 EXIGENCES RÉGLEMENTAIRES 2

3 STRUCTURE DE LA PRÉSENTATION 3
3.1 Format 3
3.2 Langue 3
3.3 Lisibilité et dimensions 5
3.4 Reliure 5
3.5 Étiquetage 5
3.6 Pagination 6
3.7 Données 6

4 CONTENU D'UNE PRÉSENTATION DE DROGUE NOUVELLE À USAGE HUMAIN 7
4.1 Partie 1 : Volume principal 7
4.2 Partie 2 : Chimie et fabrication 11
4.3 Partie 3 : Sommaire général 14
4.4 Partie 4 : rapports de section 24
4.5 Partie 5 : Données brutes 37

ANNEXE A 38

STRUCTURE D'UNE PRÉSENTATION DE DROGUE NOUVELLE À USAGE HUMAIN 38

1 INTRODUCTION

La présente directive doit servir à la préparation des présentations de drogue nouvelle a usage humain qui sont soumises à la Direction des médicaments conformément aux dispositions du titre 8 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*. Ces exigences visent à garantir que le contenu des présentations soit factuel, pertinent et complet et que leur structure soit uniforme, logique et facilite une évaluation efficace et rapide de l'information.

La présente directive n'est ni exhaustive, ni rigide. Tout en respectant le cadre de référence défini, on peut l'adapter en fonction du type de produit pharmaceutique et des données disponibles.

Dans le cadre de la préparation d'une présentation de drogue nouvelle à usage humain, il peut être utile de consulter d'autres directives, notamment *Monographies de produits et Essais de toxicité*.

2 EXIGENCES RÉGLEMENTAIRES

Quiconque observe les présentes directives se conforme, en principe, aux articles C.08.002, C.08.003 et C.08.005.1 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

Des dérogations à ces directives pourraient être admissibles si elles ont fait l'objet de discussions préalables avec la division compétente du Bureau chargé de l'examen de la présentation. Toute dérogation, insertion ou omission, autorisée ou non, doit être expliquée soit dans les remarques préliminaires, soit dans chaque section pertinente de la présentation, selon ce qui convient le mieux.

3 STRUCTURE DE LA PRÉSENTATION

Sont exposées ci-après les conditions à remplir pour soumettre une présentation de drogue nouvelle à usage humain à l'évaluation de la Direction générale de la protection de la santé (DGPS - Bureau des produits biologiques, Bureau des médicaments humains prescrits, Bureau de la surveillance pharmaceutique et Bureau des médicaments en vente libre).

3.1 Format

Les présentations de drogue nouvelle à usage humain devraient comporter les cinq parties dont il est question au tableau 1 (page 4). Les détails concernant le contenu et la forme de chaque partie sont exposés au chapitre 4 de la présente directive. Le format d'une présentation de drogue nouvelle à usage humain, y compris les rubriques de chaque partie, figure à l'annexe A.

Dans certains cas, la présentation peut exiger un format spécial ou unique. Il faudra alors obtenir l'accord préalable de la division et du bureau compétents.

3.2 Langue

Tous les documents doivent être rédigés soit en français ou en anglais. Les documents présentés en langue étrangère doivent être accompagnés d'une traduction française ou anglaise, à l'exception, éventuellement, des comptes rendus d'observations, sur accord préalable du bureau compétent.

TABLEAU 1

Structure de la présentation

Partie	Contenu	Renvoi à la partie	Couleur de la reliure	Nombre d'exem -plaires*
1	VOLUME PRINCIPAL Certification de la présentation Formulaire de demande Table des matières Bref résumé Monographie de produit Une ébauche de chacune des étiquettes destinées à la drogue nouvelle Liste des présentations antérieures connexes Dépliants de conditionnement étrangers	3,4	Rouge	2
2	CHIMIE ET FABRICATION		Bleu	2
3	SOMMAIRE GÉNÉRAL	4	Brun ou jaune	2
4	RAPPORTS DE SECTION	5	Vert	1
5	DONNÉES BRUTES travaux de recherche) Études cliniques	4	Noir ou sur microfiche	1

***** Dans le cas des médicaments liés à un instrument, il faut fournir une copie supplémentaire des parties 1, 2 et 3.

3.3 Lisibilité et dimensions

Tous les documents doivent être lisibles et présentés sur des feuilles de dimension uniforme (y compris les tableaux).

3.4 Reliure

Les volumes de la présentation doivent être reliés de façon que les données soient facilement accessibles. Les reliures à trois anneaux répondent à ce critère et devraient être utilisés au moins pour les parties 1, 2, 3 et 4 de la présentation. Ces reliures devraient être de couleurs différentes (comme celles suggérées au tableau 1), sans quoi les étiquettes figurant au dos des reliures devront être colorées selon le même code (à l'exception de la partie 5, qui doit porter des étiquettes blanches).

3.5 Étiquetage

Chaque volume doit porter le nom du médicament (y compris, selon le cas, le nom de commerce, la dénomination commune et le nom de code), le nom du fabricant et la numérotation de chaque partie (p. ex., 2.1, 3.1, 4.1 ... 4.12). Ces renseignements doivent figurer aussi bien au dos que sur le dessus de chaque reliure.

Avant de soumettre une présentation ou un supplément de données à une présentation, tous les volumes doivent être clairement numérotés dans l'ordre, à partir du chiffre 1 en montant, au dos et sur la couverture. Ces dispositions servent uniquement à faciliter le réceptionnement, la manipulation, la transmission et le stockage des documents par la DGPS.

3.6 Pagination

La pagination doit être à numérotation séquentielle pour l'ensemble de la présentation ou par volume. Les différentes sections de chaque sommaire général et rapport doivent être identifiées de façon appropriée non seulement au moyen du système décimal, mais également selon le titre correct, comme le suggère la présente directive. Les renvois croisés doivent comprendre le volume et le numéro de page.

3.7 Données

Les données portant sur différentes formes posologiques et du médicament proposé destinées à différentes voies d'administration devraient être présentées dans un document distinct ou exposées séparément sous les rubriques pertinentes des différentes parties de la présentation.

4 CONTENU D'UNE PRÉSENTATION DE DROGUE NOUVELLE À USAGE HUMAIN

4.1 Partie 1 : Volume principal

1.1 Certification de la présentation

La certification de la présentation doit être conforme aux exigences de l'article C.08.005.1 du *Règlement sur les aliments et drogues*. Bien que cela ne soit pas obligatoire, il serait préférable que les fabricants présentent ce document sur papier à en-tête.

La certification de la présentation doit être signée par le gestionnaire principal du fabricant au Canada et par le directeur médical ou scientifique du fabricant. Elle doit également porter la signature de tout agent autorisé du fabricant qui a préparé la certification ou une partie importante de celle-ci.

1.2 Formulaire de demande

Le formulaire approprié de la DGPS pour les présentations de drogue nouvelle à usage humain doit être dûment rempli, signé et inclus dans cette section.

1.3 Table des matières

Présenter le contenu de la présentation, en se servant des rubriques et de la classification décimales indiquées à l'annexe A. Chacune des parties 1 à 5 de la présentation doit être clairement identifiée. Il faut indiquer le titre complet de chaque étude figurant dans une partie et, au besoin, un sous-titre précis et descriptif afin de préciser la nature des renseignements. Le volume et les numéros de page correspondant à chaque rubrique doivent être indiqués. Chaque volume de la présentation doit être assorti de sa propre table des matières.

1.4 Bref résumé

Cette section consiste en un résumé d'environ 300 à 500 mots (ou plus, au besoin) donnant les renseignements suivants :

1.4.1 Nom du requérant

1.4.2 Formule de la structure de la drogue nouvelle (si elle est connue), nom chimique, formule moléculaire et poids moléculaire

1.4.3 Autres noms ou désignations de la drogue nouvelle

1.4.4 Relation pharmacologique ou chimique a d'autres médicaments

1.4.5 Référence historique mise au point du médicament (facultatif)

1.4.6 Classification thérapeutique

1.4.7 Voie d'administration

1.4.8 Indications et contre-indications

1.4.9 Posologie et administration

1.4.10 Brève description des principales caractéristiques positives et négatives de la drogue nouvelle

1.5 Monographie de produit

La directive intitulée *Monographies de produits*, disponible auprès de la Direction des médicaments de la Direction générale de la protection de la santé, indique la nature des renseignements à inclure dans une monographie de produit. Afin de faciliter la discussion de ce document avec le requérant, le texte doit être dactylographié à double interligne et comporter une marge de droite de 6 cm. Si on envisage d'inclure un dépliant à l'intention du malade, il faut également en communiquer le texte intégral.

Le texte du document de travail doit comporter des renvois à la documentation de soutien présentée dans le sommaire général (partie 3) et aux rapports de section (partie 4). Il faut également joindre un exemplaire supplémentaire non annoté de la monographie.

Les références et les renvois doivent être numérotés dans le texte et présentés dans le style de Vancouver, que l'on peut résumer de la façon suivante :

Articles

Nom et initiales de tous les auteurs, titre complet de l'article, nom de la revue, abrégé selon les abréviations de *l'Index Medicus*, année, volume, premier et dernier numéros de page. Par exemple :

McCormack WM, Brown P, Lee Y-H, Kass E.H. The genital mycoplasmas. New Engl. J. Med. 1973; 288 : 78-9.

Ouvrages

Nom et initiales des auteurs, titre complet du chapitre, nom et initiales du ou des rédacteurs précédés de : « Dans : » nom complet de l'ouvrage, ville, nom de l'éditeur, année de publication, première et dernière pages. Par exemple :

Taylor-Robinson D, McCormack WM. Mycoplasmas in human genitourinary infections. Dans : Tully JC, Whitcomb RF, rédacteurs. The mycoplasmas, volume 2. Human and animal mycoplasmas. New York Academic Press, 1979;307-66.

À l'exception de la première lettre, les titres des articles doivent être en lettres minuscules.

1.6 Une ébauche de chacune des étiquettes destinées à la drogue nouvelle

Des ébauches d'étiquettes dactylographiées ou non sont acceptables aux fins d'examen.

Les étiquettes, c'est-à-dire les étiquettes intérieure et extérieure et les dépliants, doivent être préparées conformément aux règlements applicables (voir la directive intitulée *Étiquetage des médicaments à l'usage des humains*).

1.7 Liste des présentations antérieures connexes

Indiquer les présentations antérieures liées au médicament dans le cadre desquelles ont été effectuées les recherches signalées dans la documentation, ou qui sont citées ou font l'objet d'un renvoi dans le dossier. Préciser la partie du dossier dans laquelle ces présentations sont mentionnées (volume et numéro de page) :

1.7.1 Présentations de drogues nouvelles de recherche (PDNR)

1.7.2 Présentations de drogues nouvelles (PDN)

1.7.3 Suppléments aux présentations de drogues nouvelles (S/PDN)

1.7.4 Fiches maîtresses

1.8 Dépliants de conditionnement étrangers

Dans le cas où un médicament donné est déjà vendu à l'extérieur du Canada, on encourage le requérant à communiquer les renseignements suivants : le nom du ou des pays concernés, la date d'autorisation de mise sur le marché, la monographie ou le dépliant de conditionnement des principaux pays.

4.2 Partie 2 : Chimie et fabrication

L'information de cette partie de la présentation devrait être présentée aux rubriques suivantes recommandées dans la directive intitulée *Chimie et fabrication-Drogues nouvelles* que l'on peut obtenir auprès de la Direction des médicaments.

2.1 Substance pharmaceutique

2.1.1 Noms

2.1.2 Source

2.1.3 Méthode de fabrication

2.1.4 Élucidation et confirmation de la structure

2.1.5 propriétés physicochimiques

2.1.6 Impuretés

2.1.7 Étalon de référence

2.1.8 Spécifications et méthodes d'analyse

2.1.9 Analyses de lots

2.1.10 Stabilité

2.2 Formes posologiques

2.2.1 Noms

2.2.2 Source

2.2.3 Détails des procédés de mise au point

2.2.4 Formule et méthode de fabrication

2.2.5 Spécifications des excipients

2.2.6 Spécifications et méthodes d'analyse

2.2.7 Conditionnement

2.2.8 Stabilité

2.3 Produits biologiques-annexe

2.3.1 Description des installations de fabrication

2.3,2 Diagramme séquentiel des opérations

2.3.3 Autres médicaments préparés dans le même local et dans les locaux adjacents

2.3.4 Preuves de la capacité de fabriquer un produit de qualité constante (sur plusieurs lots consécutifs du médicament)*

2.3.5 Projet de protocole de mise en circulation des lots du produit*

2.3.6 Caractéristiques du produit

- Innocuité
- Activité
- Pyrogénicité
- Identité
- Stérilité
- Teneur en protéines
- Teneur en humidité
- Présence de particules solides
- Absence de protéines sanguines et de dérivés sanguins exogènes*

2.3.7 Études d'immunisation active et passive

* Ces caractéristiques ne sont pas toujours exigées; prière de vérifier auprès du Bureau des produits biologiques de la Direction des médicaments avant de déposer la présentation.

4.3 Partie 3 : Sommaire général

Le sommaire général est considéré comme le document clé du processus d'évaluation. Il doit comporter une description factuelle et concise de la méthodologie, des résultats, des conclusions et de l'évaluation de chaque travail de recherche et étude clinique pertinente. Le sommaire doit être suffisamment circonstancié pour permettre une évaluation indépendante des propriétés, de l'innocuité, de l'efficacité, de la posologie et des conditions d'emploi du médicament. Il est essentiel d'indiquer clairement et sans aucune ambiguïté les formules chimique et pharmaceutique utilisées dans chaque étude.

Le sommaire devrait comprendre des discussions et des évaluations séparées de l'importance de chaque domaine d'étude, ainsi qu'une appréciation intégrée du contenu global des renseignements disponibles concernant l'innocuité et l'efficacité du produit dans les conditions d'emploi proposées.

Le sommaire général doit contenir de nombreux renvois croisés aux rapports de section (partie 4).

Le sommaire doit être dactylographié à simple interligne sur une seule face de la feuille. Il doit être relié à gauche et comporter une marge de droite de 6 cm. La méthode et les résultats doivent être présentés sous forme de tableaux ou point par point.

Selon le type de présentation et la quantité de données soumises, la plupart des sommaires comprendront de 20 à 200 pages. Les sommaires d'un peu plus de 200 pages seront acceptés dans certains cas, sur entente préalable avec le chef de division compétent.

3.1 Travaux de recherche

3.1.1 Pharmacologie

Lorsque des essais standard sont utilisés, on peut résumer chaque étude pharmacologique en indiquant :

- le nom et la nature de l'essai,
- l'espèce, le nombre, le sexe, l'âge, le poids et la souche des animaux,
- la forme posologique, la formule ou les deux,
- les voies d'administration
- le régime thérapeutique et la durée du traitement,
- les paramètres évalués,

- les principales observations et conclusions, et

- les résultats obtenus avec leur degré d'importance statistique.

Les dates des études, ainsi que les noms des laboratoires les ayant exécutées, doivent être précisés. Le nom et l'adresse des laboratoires travaillant sous contrat doivent être mentionnés. Les unités employées pour la posologie doivent être les mêmes dans toutes les études.

On peut également présenter les mêmes renseignements sous forme de tableaux.

Des renseignements plus complets doivent être fournis lorsque les travaux sont effectués au moyen de méthodes nouvelles. Les études devraient être groupées en fonction des catégories ci-après (3.1.1.1 à 3.1.14)

3.1.1.1 Activité thérapeutique principale

Ces études constituent la principale base des essais cliniques du médicament.

3.1.1.2 Activité thérapeutique secondaire

Ces études démontrent les actions pharmacologiques secondaires ayant un rapport avec l'utilisation prévue ou les effets indésirables de la drogue nouvelle.

3.1.1.3 Métabolisme

Ces études ont trait à l'absorption, à la distribution, au métabolisme et à l'élimination du médicament.

3.1.1.4 Autres études

Présenter les autres études ayant trait à l'efficacité ou à l'innocuité de la drogue nouvelle.

3.1.2 Toxicologie

Le type et la portée des renseignements qui doivent être soumis à l'évaluation de la DGPS sont décrits dans la directive intitulée *Essais de toxicité*.

Le résumé des études toxicologiques doit être présenté de préférence sous forme de tableaux indiquant :

a) l'espèce, le nombre, le sexe, l'âge, le poids et la souche des animaux utilisés,

b) la forme posologique, la formule ou les deux,

c) les voies d'administration,

d) le régime thérapeutique et la durée du traitement,

e) les paramètres évalués,

f) les principales observations et conclusions, et

g) les résultats obtenus avec leur degré d'importance statistique.

Les dates des études, ainsi que les noms des laboratoires les ayant exécutées, doivent être précisés. Le nom et l'adresse des laboratoires travaillant sous contrat doivent être mentionnés. Il faut fournir des renseignements aux rubriques suivantes (3.1.2.1 à 3.1.2.7)

3.1.2.1 Toxicité aiguë

3.1.2.2 Toxicité à long terme (subaiguë et chronique)

3.1.2.3 Cancérogénicité

3.1.2.4 Mutagénicité

3.1.2.5 Reproduction et tératologie

3.1.2.6 Capacité de créer une dépendance (le cas échéant)

3.1.2.7 Autres études

3.1.3 Microbiologie

Fournir des résumés de toutes les études microbiologiques pertinentes, y compris les méthodes employées, ainsi qu'une discussion et une évaluation des résultats. Il est hautement recommandé de présenter des tableaux cumulatifs de la concentration inhibitrice minimale (CIM). Les études peuvent être groupées de la façon suivante (3.1.3 à 3.1.3.3) :

3.1.3.1 Études <u>in</u> <u>vitro</u>

3.1.3.2 Études d'interprétation et de validation des disques de sensibilité

3.1.3.3 Études in vivo
(y compris les études d'efficacité effectuées sur des modèles animaux)

3.1.4 Articles publiés ou inédits

Il faut inclure sous forme de bibliographie une liste de tous les comptes rendus, documents, rapports ou « lettres à la rédaction » publiés ou inédits, ayant trait à tout aspect de la recherche sur le médicament. La liste doit indiquer le volume et la page des rapports de section (partie 4) où l'on peut trouver le texte intégral. Un résumé de chaque document saillant doit accompagner la liste.

3.1.5 Discussion et évaluation des travaux de recherche

Cette section doit contenir une évaluation globale des risques potentiels, de l'efficacité potentielle et des propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques du médicament, d'après les résultats obtenus sur des animaux de laboratoire ou à l'aide de systèmes *in vitro*.

Les observations pharmacologiques ou toxicologiques inhabituelles ou importantes, ainsi que leurs effets cliniques potentiels, doivent être discutés de façon circonstanciée. Il serait également utile de justifier le plan de certaines études animales et le choix des espèces animales, du régime thérapeutique et des paramètres évalués, et de discuter des conclusions.

3.2 Études cliniques

Les études cliniques doivent être présentées sous forme de tableaux ou de résumés. Chaque résumé doit fournir des renseignements sur les méthodes employées, les résultats obtenus, les effets secondaires et l'interprétation des résultats. Il faut fournir suffisamment de renseignements pour permettre une évaluation scientifique indépendante de l'étude. Chaque résumé doit comporter des renvois aux rapports de section (partie 4).

Lorsque les chercheurs fournissent une analyse et une discussion des résultats de leur étude, la résumé doit en faire état, et il faut indiquer le volume et les numéros de page où l'on peut trouver le texte intégral de leur contribution.

3.2.1 Pharmacologie clinique

3.2.1.1 Pharmacodynamie

Cette rubrique doit comporter des résumés des études à dose unique et à doses multiples effectuées sur des volontaires, des études portant sur les limites de la posologie, des études des effets du médicament sur diverses fonctions organiques (elles peuvent être regroupées par étude individuelle ou par principal phénomène ou activité), des études sur les interactions pharmaceutiques, etc.

3.2.1.2 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique comprend les études sur le métabolisme. Discuter des corrélations et des différences établies à partir de données analogues tirées d'études sur l'animal, y compris des concentrations sanguines comparatives et de l'importance des résultats.

3.2.1.3 Biodisponibilité

Les présentations de drogue nouvelle à usage humain pour les produits pharmaceutiques « génériques » doivent inclure des données appropriées, suffisantes et validées d'études de biodisponibilité comparée.

Ces études doivent se servir du produit canadien correspondant comme étalon de référence.

3.2.2 Essais cliniques

Les essais cliniques effectués pour chaque allégation ou indication proposée doivent être résumés séparément. Chaque résumé devrait présenter des preuves favorables et défavorables.

Chaque résumé doit comporter des renseignements sur :

- le chercheur,
- le lieu de l'étude,
- le nombre de sujets ayant participé à l'étude et l'ayant terminée,
- la durée de l'étude,
- les diagnostics (critères), y compris la gravité et le stade de la maladie,
- des données démographiques sur les malades,
- les formes posologiques et les schémas thérapeutiques,
- les critères d'efficacité,
- le contrôle clinique et en laboratoire de l'innocuité,
- les résultats,

- les conclusions statistiques, et

- l'interprétation des résultats.

Les données essentielles sur chaque sujet concernant l'efficacité et l'innocuité du médicament doivent être incorporées à chaque résumé.

3.2.2.1 Essais clés

Il s'agit d'études de haute qualité scientifique qui permettent d'obtenir des données fondamentales en vue de déterminer l'efficacité, les propriétés et les conditions d'utilisation du médicament. Le terme « essais clés » implique des études bien planifiées, bien conçues et habituellement strictement contrôlées, dont les résultats sont recueillis, enregistrés et analysés au moyen de tests statistiques appropriés. Les essais clés doivent être effectués par des chercheurs compétents, aux doses recommandées, avec la formule proposée et pour les indications alléguées. Ces essais peuvent fournir des indices favorables et défavorables.

Les essais contrôlés sont des études dont la variation potentielle a été stratifiée et randomisée de façon à permettre une comparaison directe et efficace entre deux ou plusieurs traitements.

Les études d'efficacité qui ne peuvent être effectuées et interprétées qu'à partir de valeurs de contrôle non concomitantes (dans le temps) doivent présenter une justification prédéterminée et claire des valeurs de contrôle choisies et de leur applicabilité.

3.2.2.2 Essais accessoires

Sous cette rubrique doivent être groupés les résumés des essais qui, de l'avis du promoteur, permettent d'obtenir un complément d'information utile sur l'efficacité et l'innocuité de la drogue nouvelle.

3.2.2.3 Essais cliniques particuliers

Inclure sous cette rubrique les études spéciales non résumées ailleurs (p. ex., les études cliniques visant à déterminer si le médicament peut créer une dépendance).

3.2.2.4 Autres essais cliniques

Mentionner sous cette rubrique toutes les études cliniques comprises dans la présentation et non résumées à la section 3.2, y compris des études qui ont pris fin prématurement pour des raisons sans rapport avec les effets du médicament ou des études qui ne sont pas jugées utiles à l'évaluation du médicament. L'inopportunité et l'abandon de l'étude doivent être expliqués.

3.2.3 Articles cliniques publiés ou inédits

Le promoteur du médicament (c.-à-d., le fabricant, l'université ou autre) devrait commenter le contenu des renvois des rapports de section (partie 4). Il devrait aussi discuter de la pertinence des renvois et de leur relation avec la présentation.

3.2.4 Discussion et évaluation des résultats cliniques

La discussion et l'évaluation des données cliniques doivent être divisées en deux parties efficacité et innocuité.

3.2.4.1 Efficacité

Lorsque l'on présente un nombre considérable d'études pour chaque allégation ou indication, il est recommandé de disposer tous les résultats sous forme de tableaux ou de listes. Ils doivent comprendre des renseignements essentiels sur chaque étude, notamment :

a) le chercheur clinique,

b) le plan de l'étude,

c) le nombre de malades,

d) le diagnostic,

e) la posologie,

f) la durée de l'étude,

g) le nombre de malades qui terminent l'étude, et

h) les résultats, leur degré de signification statistique et leur signification clinique.

Dans certains cas, la préparation de divers tableaux récapitulatifs peut faciliter l'évaluation générale de l'efficacité. Les résultats favorables et défavorables devraient être comparés et discutés.

Les études effectuées sur des médicaments anti-infectieux doivent être résumées selon le type d'organisme et le siège de l'infection, ainsi que selon la gravité de la maladie, la posologie ou la voie d'administration, le cas échéant.

3.2.4.2 Innocuité

Cette section doit présenter des tableaux de tous les effets secondaires ou défavorables, y compris les interactions médicamenteuses et autres résultats de laboratoire inhabituels, qu'ils soient considérés ou non comme attribuables au médicament. Ces effets doivent également être présentés sous forme de tableaux ventilés selon le sexe, l'âge, la forme posologique, la dose administrée, la formule ou tout autre facteur nécessaire. Il faut prendre en considération le plus grand nombre possible de renseignements lorsqu'on essaie de classifier les effets nocifs selon les catégories suivantes liés au médicament, possiblement liés au médicament ou non liés au médicament.

La gravité et l'incidence des réactions nocives doivent également être classées selon le système organique. Les principaux effets nocifs doivent être discutés individuellement du point de vue de leur incidence, de leur gravité, de leur rapport à la dose et d'autres facteurs liés à leur manifestation, leur prévention et leur prise en charge. Il faut essayer d'établir des corrélations entre les résultats obtenus sur l'animal et les résultats issus des études cliniques.

3.2.5 Conclusions générales tirées des études cliniques

Cette section doit contenir une discussion des avantages et des risques liés au médicament dans ses conditions d'emploi recommandées, fondée sur une évaluation des données de recherche disponibles.

3.2.5.1 Acceptabilité des risques

Comparer les avantages cliniques prévus aux effets défavorables possibles. Déterminer l'acceptabilité des risques.

3.2.5.2 Rapport risques-avantages

Évaluer et comparer le rapport risques-avantages du médicament relativement aux médicaments apparentés ou autres utilisés comme étalons dans les essais cliniques contrôlés.

3.2.5.3 Rapport entre la dose et les réactions novices

Indiquer les posologies (mg/kg) pour lesquelles on a observé des effets défavorables sur l'animal et les comparer aux doses pour lesquelles ces effets ont été observés dans les études cliniques.

3.2.5.4 Posologie clinique efficace et recommandée

Selon les résultats des études cliniques, préciser, de la façon la plus appropriée, la plage posologique clinique efficace et recommandée. Elle doit être généralement exprimée en mg/kg[1,2] et inclure la fréquence et le mode d'administration d'après les facteurs cliniques.

[1] Exprimée on millicuries pour les produits radiopharmaceutiques, en mL ou mL/kg pour les milieux de contraste administré par vole parentérale.
[2] Ou exprimée en mg/m^2 de surface.

3.3 État de la recherche et du développement du médicament

3.3.1 Dates limites

Indiquer la date limite pour l'inclusion des données sur la recherche et le développement dans la présentation. Lorsqu'il y a différentes dates limites pour différentes séries de données, (p. ex., données sur la fabrication, données de recherche et données cliniques), veuillez le préciser.

3.3.2 Travaux de recherche canadiens

Énumérer les travaux de recherche canadiens en cours sur ce médicament et préciser brièvement la nature des études et les dates d'achèvement prévues.

3.3.3 Études cliniques canadiennes

Énumérer les études cliniques canadiennes effectuées sur le médicament et préciser brièvement la nature des études, qu'elles soient terminées ou non, ou la date d'achèvement prévue.

4.4 Partie 4 : rapports de section

Cette partie de la présentation doit comporter une description circonstanciée de chacune des études cliniques et de chacun des travaux de recherche terminés.

Les rapports de section doivent refléter les données quantitatives et qualitatives à l'état brut. À cette fin, il faut compiler des tableaux et des graphiques récapilutatifs qui montrent les diverses étapes du processus de réduction et d'analyse des données, et établir les renvois en conséquence. L'ensemble des données particulières sous forme de tableaux ainsi que les graphiques et tableaux récapitulatifs intermédiaires doivent être inclus sous forme d'annexe.

Il faut tout mettre en oeuvre pour quantifier les résultats et présenter les données sous forme de tableaux et de graphiques lisibles indiquant les statistiques appropriées sur les groupes traités et les groupes témoins (p. ex., le nombre d'observations, la moyenne définie, le degré de variabilité et le niveau de signification statistique). Il faut expliquer le choix de la méthode statistique. Le cas échéant, les valeurs normales du laboratoire effectuant les analyses doivent être précisées.

Les modifications et dérogations aux protocoles doivent être exposées en détail et expliquées. Il faut inclure les comparaisons des groupes de traitement (évaluées du point de vue de chacune des variables fondamentales pertinentes ou combinaison de variables) ainsi que l'uniformité des effets du médicament sur les sous-groupes appropriés.

Dans le cas d'études conjointes d'envergure nationale ou internationale ou d'études réalisées par plusieurs chercheurs ou cliniques, présenter les variables individuelles d'efficacité et d'innocuité pour chacun des chercheurs ou cliniques et, dans la mesure du possible, les analyser séparément.

Si l'on doit évaluer globalement les données de certains ou de tous les chercheurs ou cliniques, il faut recourir aux analyses statistiques qui permettent de distinguer l'effet attribuable à un chercheur ou clinique de ceux liés au traitement et à d'autres facteurs. L'analyse statistique commune des données doit faire l'objet d'un justificatif.

Le modèle statistique qui sous-tend l'analyse doit être présenté de façon précise et complète. Un résumé statistique doit être présenté afin de permettre à l'évaluateur du dossier de vérifier rapidement et facilement les résultats de l'analyse (c.-à-d., les données ayant servi à l'analyse statistique doivent être accessibles). On présentera, au besoin, la puissance statistique par rapport à des possibilités précises, on particulier en ce qui concerne les tests qui ne permettent pas de rejeter l'hypothèse « sans effets ». Il va de soi que ces exigences n'ont pas pour effet d'exclure la présentation de textes descriptifs.

Chaque rapport de section doit comprendre les renseignements suivants :

a) le nom des chercheurs ou des cliniques,

b) le plan et la méthodologie de l'étude,

c) les résultats et les analyses appropriées, et

d) une discussion et une interprétation des résultats.

Le protocole et le rapport biostatistique doivent être ajoutés sous forme d'annexes.

Les curriculum vitae des chercheurs doivent être présentés sous forme d'annexe à la fin de chaque rapport de section ou peuvent être réunis dans un volume distinct à la fin de la partie 4.

4.1 Travaux de recherche

4.1.1 Pharmacologie

Inclure les rapports de toutes les études in vitro et sur l'animal sous les rubriques qui suivent (4.1.1.1 à 4.1.1.4).

4.1.1.1 Actions principales

Cette section comprend les études se rapportant aux actions pharmacologiques représentant le fondement des essais cliniques proposés. Les études peuvent aussi démontrer la dose minimale efficace, le cas échéant, mais elles doivent fournir avant tout une description adéquate des rapports dose-effet qui donnent lieu à des réactions pharmacologiques chez chacune des espèces animales étudiées.

4.1.1.2 Actions secondaires

Cette section comprend des études portant sur les actions pharmacologiques secondaires de la drogue nouvelle et qui peuvent avoir un rapport avec l'utilisation prévue ou les effets nocifs du médicament.

4.1.1.3 Métabolisme, absorption, distribution et élimination

Présenter des études relatives au métabolisme (ou détoxication), à l'absorption, à la distribution, à l'induction enzymatique, à l'excrétion et à la pharmacocinétique du médicament.

4.1.1.4 Autres études

Présenter des renseignements sur les activités pharmacologiques du médicament, susceptibles d'avoir un rapport avec l'innocuité et avec l'essai clinique proposé. Les études peuvent porter sur d'autres actions mises en évidence dans le cadre de la recherche des propriétés, c'est-à-dire, effets sur le système nerveux central, le système cardiovasculaire, l'appareil respiratoire, le tube digestif, etc.

4.1.2 Toxicologie

Se reporter à la directive intitulée Essais de toxicité.

4.1.2.1 Toxicité aiguë

Les études de toxicité aiguë doivent être résumées (sous forme de tableaux) en fonction des espèces et de la voie d'administration. Indiquer pour chaque étude : les doses utilisées, le nombre d'animaux pour chaque dose, ainsi que le poids, le sexe, l'âge et la souche des animaux.

Il n'est nécessaire d'ajouter une brève description de la méthode employée que si elle présente un aspect important inhabituel.

Les valeurs de DL_{50}, lorsqu'on les soumet, ainsi qu'une description de la méthode de calcul utilisée, devraient être indiquées avec les limites de confiance à un niveau de probabilité déterminé « 1-α » habituellement de 0, 95. Les signes de toxicité, le moment du décès et toute autre information pertinente doivent être déclarés. Au besoin, on indiquera le rapport des DL_{50} à la dose maximale proposée pour l'être humain, en postulant un poids de 50 kg.

4.1.2.2 Toxicité à long terme

Toute les études de toxicité subaiguë et chronique doivent être présentées de façon complète en fonction de l'espèce et de la voie d'administration.

Indiquer pour chaque étude les doses utilisées, la périodicité (c.-à-d., sept jours par semaine) et la durée du traitement, la souche, le nombre et l'âge des animaux utilisés pour chaque dose. Indiquer également le sexe, les poids initial, intermédiaire et final des animaux, et la méthode et la fréquence d'administration de la drogue nouvelle. Lorsque le médicament est administré dans la nourriture, la dose quotidienne doit être précisée en mg/kg. Tous les paramètres étudiés, y compris les examens de laboratoire et les examens anatomopathologiques, doivent être signalés et les données recueillies doivent être analysées. Il faudrait inclure les résultats, assortis de leur signification statistique. Tous les autres aspects significatifs du plan et de la méthodologie de l'étude doivent être signalés.

Distinguer, dans la mesure du possible, les modifications attribuables à l'action pharmacologique du médicament de celles considérées comme étant liées à la toxicité. Indiquer, dans la mesure du possible, une estimation des doses maximales tolérées pour certains effets toxiques particuliers et leur rapport à la dose maximale proposée pour l'être humain.

4.1.2.3 Cancérogénicité

Le résumé des études de cancérogénicité devrait comprendre un bref exposé des études métaboliques et de toxicité ayant motivé le choix des espèces, des souches et des schémas posologiques utilisés. La dose maximale proposée pour l'être humain doit également être indiquée, de même que la durée maximale possible du traitement chez l'humain.

Il faudrait préciser le nombre d'animaux par sexe et par groupe de traitement, les schémas posologiques et les voies d'administration, ainsi que la durée du traitement.

Il faut indiquer également les écarts observés quant au moment de l'apparition de l'effet, des tailles et des caractéristiques de croissance de toute masse palpable ainsi que toutes les autres signes cliniques.

Les résultats des examens macroscopiques et microscopiques des tissus doivent être résumés de façon globale et présentés, au besoin, sous forme de tableaux. Les résultats des examens d'histopathologie doivent être répartis en fonction des lésions observées lors des mises à mort de contrôle, des lésions néoplasiques et des lésions non néoplasiques apparentées. Les résultats des analyses statistiques (avec description de la ou des méthodes employées et indication du degré de signification statistique) doivent être présentés et, au besoin, incorporés aux tableaux.

Lorsque des analyses de laboratoire ont été effectuées, les résultats et leur interprétation doivent être présentés dans le rapport et, au besoin, mis sous forme de tableaux.

Les conclusions des chercheurs doivent être présentées et la documentation fournie doit être suffisamment complète pour permettre une évaluation indépendante.

4.1.2.4 Mutagénicité

Le choix des épreuves, y compris le choix des espèces, des souches ou des types de cellules et des témoins positifs, doit être brièvement justifié.

a) *Épreuves* in vitro

Fournir un résumé de la méthodologie utilisée, y compris la manière dont les épreuves ont été exécutées, le nombre d'épreuves exécutées en parallèle, les différentes concentrations employées, l'utilisation d'activateurs métaboliques, la durée de l'exposition à la substance à expertiser, la durée d'incubation et la méthode d'observation des résultats. Ces derniers doivent être résumés de façon complète et faire état des conclusions se rapportant aux épreuves et de celles concernant l'extrapolation à l'être humain, compte tenu des études métaboliques effectuées sur l'animal, des taux sanguins et de la concentration du médicament ou de ses métabolites dans le tissu germinal.

b) *Études sur l'animal*

Détailler des considérations analogues à celles concernant les études sur des prokaryocytes ou des cultures cellulaires (c.-à-d., les paramètres équivalents), en tenant compte du fait qu'il s'agit d'études *in vivo* (p. ex., concentration sur plaques, dose chez l'animal).

4.1.2.5 Reproduction et tératologie

Les études de reproduction et de tératologie doivent être présentées en fonction de l'espèce et de la voie d'administration. Pour chaque étude, il faut préciser les doses administrées, la période d'administration du médicament relativement au stade de la gestation, les paramètres de la gestation étudiés et les méthodes d'examen du jeune.

Le rapport des résultats doit comprendre une description des effets de la drogue nouvelle sur la fécondité, la mère, la gestation, le foetus et le développement postnatal. Il faudra discuter de la relation entre les doses administrées dans les études de reproduction et de tératologie, et les doses toxiques connues pour la même espèce et les doses proposées pour l'être humain.

4.1.2.8 Capacité de créer une dépendance
(le cas échéant)

4.1.2.7 Autres études

Cette section doit comprendre un résumé de toutes les études qui n'ont pas été présentées dans les sections relatives à la toxicité, à la cancérogénicité, à la reproduction, à la tératogénicité et à la mutagénicité. Par exemple, il peut s'agir d'études d'irritation des

tissus, de sensibilisation de la peau, d'effets toxiques particuliers, d'une comparaison des propriétés de différentes formules ou d'autres études de toxicité décrites dans la directive intitulée *Essais de toxicité* et pouvant être appliquées au médicament expertisé. Un grand nombre de ces études exigent le recours à des témoins positifs comparatifs.

4.1.3 Microbiologie

4.1.3.1 Études in vitro

Les renseignements suivants doivent être présentés :

a) le spectre antimicrobien;

b) les concentrations inhibitrices minimales (valeurs CIM-estimations déterminées sur des isolats cliniques pertinents et des souches standard de laboratoire);

c) les preuves expérimentales démontrant l'activité bactéricide ou bactériostatique;

d) l'évaluation de la résistance (études visant à déterminer l'incidence de la résistance des micro-organismes à différentes concentrations du médicament);

e) la concentration bactéricide minimale (CBM);

f) l'effet de la taille de l'inoculum sur la détermination de la CM et de la CBM;

g) les études de fixation aux protéines;

h) les études sur l'apparition de la résistance;

i) les études de régression visant à mettre en évidence l'importance de la zone d'inhibition par rapport à la CIM, de façon à déterminer la sensibilité d'un agent pathogène à un antibiotique particulier; et

j) les études de résistance croisée et d'autres interactions avec d'autres agents antimicrobiens.

4.1.3.2 Études d'interprétation et de validation des disques de sensibilité

Présenter les corrélations entre le diamètre de la zone et la CIM *in vitro* et la justification clinique des points critiques retenus

4.1.3 Études in vivo

Les renseignements suivants doivent être présentés :

- les épreuves de protection, faisant appel à des animaux infectés expérimentalement et visant à déterminer l'efficacité thérapeutique du médicament;

- l'apparition de la résistance *in vivo* (études visant à mettre en évidence toute modification des caractéristiques de l'agent infectieux induite par le médicament), et

- les modifications à la flore organique (études exigeant des techniques de culture microbienne des tissus et des liquides organiques et visant à déterminer l'effet du médicament sur la flore naturelle de l'organisme, une attention particulière étant accordée au phénomène de surcroissance et de surinfection).

4.1.4 Comptes rendus de recherche publiés et inédits

Fournir des exemplaires des comptes rendus publiés et inédits des travaux de recherche.

4.2 Études cliniques

Pour chacune des études cliniques présentées, le requérant doit communiquer les renseignements suivants, s'ils sont disponibles :

a) les nom, titre universitaire, affiliation à un établissement universitaire et adresse du chercheur;

b) la date du début et de la fin de l'étude;

c) le plan de l'étude (protocole présenté sous forme d'annexe);

d) des renseignements pertinents sur la forme posologique utilisée au cours de l'étude et la durée du traitement exprimée en moyenne et en limites;

e) l'utilisation de produits de référence (placebo, médicaments de référence, ou autres); indiquer les résultats, s'il en est, de l'administration antérieure d'un traitement analogue;

f) les diagnostics (ou les diagnostics primaire et secondaire), y compris la gravité et le stade de la maladie, sa durée, le nombre de patients, leur sexe, la distribution par âge et la méthode de sélection, aussi bien pour les patients des groupes traités que pour les sujets du groupe témoin;

g) toute thérapie concomitante doit être indiquée et comprendre non seulement les autres médicaments utilisés mais aussi les autres traitements susceptibles de faire varier et d'influer sur les résultats de l'étude (p. ex., intervention chirurgicale ou débridement d'un foyer infectieux);

h) les critères d'efficacité objectifs et subjectifs utilisés au cours de l'étude (description complète des méthodes employées, fréquence des observations ou des examens pratiqués sur les malades);

i) les périodes d'administration du produit à expertiser et du produit de contrôle et observations qualitatives et quantitatives effectuées dans chaque cas;

j) un rapprochement du nombre de sujets admis à participer à l'étude et du nombre de sujets l'ayant terminée (c.-à-d., description circonstanciée des sujets ayant abandonné l'étude, avec indication des raisons);

k) les résultats (positifs, négatifs ou non concluants) se rapportant à l'action pharmacologique et à ou aux effets cliniques éventuels de la drogue nouvelle, y compris les résultats de toutes les épreuves de laboratoire, des diagnostics et des contrôles;

l) les résultats concernant les effets indésirables de la drogue nouvelle; et

m) les analyses statistiques des résultats, avec indication des méthodes employées.

4.2.1 Pharmacologie clinique

4.2.1.1 Études pharmacodynamiques

Dans le cadre de cette rubrique, présenter les rapports des études à dose simple et à doses multiples effectuées chez des volontaires, des études concernant la plage posologique, des études des effets du médicament sur diverses fonctions organiques, des études sur les interactions médicamenteuses, etc.

4.2.1.2 Études pharmacocinétiques

Sous cette rubrique, inclure les rapports portant sur les sites de fixation, la demi-vie biologique, l'élimination, les études pharmacocinétiques, etc. Inclure également les études portant sur l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'induction enzymatique et l'excrétion du médicament et de ses métabolites actifs, le cas échéant.

4.2.1.3 Études de biodisponibilité

4.2.2 Essais cliniques

Les essais cliniques doivent être groupés selon les catégories suivantes (4.2.2.1 à 4.2.2.5)

4.2.2.1 Essais clés

Prière de se reporter à la rubrique 3.2.2.1 pour la définition des essais clés.

4.2.2.2 Essais accessoires

4.2.2.3 Essais cliniques particuliers

4.2.2.4 Essais cliniques non terminés

4.2.2.5 Autres essais cliniques

Les « autres essais cliniques » comprennent l'utilisation du médicament dans différentes préparations pour des indications ou des doses qui ne font pas l'objet d'allégations. Des essais effectués à l'aide d'une méthode qui laisse à désirer pourraient être présentés dans cette section.

4.2.3 Comptes rendus cliniques publiés et inédits

Il faut inclure sous forme de bibliographie une liste de tous les comptes rendus, documents, rapports ou « lettres à la rédaction » publiés ou inédits, ayant trait à tout aspect de la recherche sur le médicament. La liste doit indiquer le volume et la page des rapports de section (partie 4) où l'on peut trouver le texte intégral. Un résumé de chaque document saillant doit accompagner la liste.

4.3 Curriculum vitae
(de chaque chercheur et formulaIre approprié de la DGPS)

4.5 Partie 5 : Données brutes

Cette partie de la présentation devrait être divisée on deux : les travaux de recherche et les études cliniques.

5.1 Travaux de recherche

Cette section doit comprendre les données brutes relatives aux travaux de recherche, si elles n'ont pas déjà été incluses dans les rapports de section (section 4.1 de la présentation).

5.2 Études cliniques

Si le sujet d'une étude inclue dans la présentation meurt ou ne complète pas l'étude à cause de conditions nocives, que ces conditions soient graves ou inattendues, il faut fournir une copie de chaque compte rendu d'observations individuelles du sujet en question, peu importe la cause du décès ou de la condition nocive.

Les comptes rendus d'observations devraient être groupés par travail de recherche et par étude, et les études groupées par allégation.

Tout autre compte rendu d'observations qui n'appartient pas à une des catégories susmentionnées doit être conservé en vue de sa présentation, à la demande de l'organisme compétent, dans les délais réglementaires ou administratifs prévus.

Les comptes rendus d'observations individuelles doivent être signés et datés par le chercheur principal.

ANNEXE A

STRUCTURE D'UNE PRÉSENTATION DE DROGUE NOUVELLE À USAGE HUMAIN

PARTIE 1 : VOLUME PRINCIPAL

1.1 Certification de la présentation

1.2 Formulaire de demande

1.3 Table des matières

1.4 Bref résumé

- 1.4.1 Nom du requérant
- 1.4.2 Formule de la structure de la drogue nouvelle développée (si elle est connue), nom chimique, formule moléculaire et poids moléculaire
- 1.4.3 Autres noms ou désignations de la drogue nouvelle
- 1.4.4 Relation pharmacologique ou chimique à d'autres médicaments
- 1.4.5 Référence historique à la découverte et à la mise au point du médicament (facultatif)
- 1.4.6 Classification thérapeutique
- 1.4.7 Voie d'administration
- 1.4.8 Indications et contre-indications
- 1.4.9 Posologie et administration
- 1.4.10 Brève description des principales caractéristiques positives et négatives de la drogue nouvelle

1.5 Monographie de produit

1.6 Ébauche de chacune des étiquettes destinées à la drogue nouvelle

1.7 Liste des présentations antérieures connexes

- 1.7.1 Présentation de drogues nouvelles de recherche (PDNR)
- 1.7.2 Présentation de drogues nouvelles (PDN)

1.7.3 Suppléments aux présentations de drogues nouvelles (S/PDN)

1.7.4 Fiches maîtresses

1.8 Dépliants de conditionnement étrangers

PARTIE 2 : CHIMIE ET FABRICATION

2.1 Substance pharmaceutique

2.1.1 Noms

2.1.2 Source

2.1.3 Méthode de fabrication

2.1.4 Élucidation et confirmation de la structure

2.1.5 Propriétés physicochimiques

2.1.6 Impuretés

2.1.7 Étalon de référence

2.1.8 Spécifications et méthodes d'analyse

2.1.9 Analyses de lots

2.1.10 Stabilité

2.2 Forme posologique

2.2.1 Noms

2.2.2 Source

2.2.3 Détails des procédés de mise au point

2.2.4 Formule et méthode de fabrication

2.2.5 Spécifications des excipients

2.2.6 Spécifications et méthodes d'analyse

2.2.7 Conditionnement

2.2.8 Stabilité

2.3 Produits biologiques-annexe

2.3.1 Description des installations de fabrication

2.3.2 Diagramme séquentiel des opérations

2.3.3 Autres médicaments préparés dans le même local et dans les locaux adjacents

2.3.4 Preuves de la capacité de fabriquer un produit de qualité constante sur plusieurs lots consécutifs de la drogue

2.3.5 Projet de protocole de mise en circulation des lots du produit

2.3.6 Caractéristiques du produit

2.3.7 Études d'immunisation active et passive

PARTIE 3 : SOMMAIRE GÉNÉRAL

3.1 Travaux de recherche

3.1.1 Pharmacologie

3.1.1.1 Activité thérapeutique principale

3.1.1.2 Activité thérapeutique secondaire

3.1.1.3 Métabolisme

3.1.1.4 Autres études

3.1.2 Toxicologie

3.1.2.1 Toxicité aiguë

3.1.2.2 Toxicité à long terme

3.1.2.3 Cancérogénicité

3.1.2.4 Mutagénicité

3.1.2.5 Reproduction et tératologie

3.1.2.6 Capacité de créer une dépendance

3.1.2.7 Autres études

3.1.3 Microbiologie

3.1.3.1 Études in vitro

3.1.3.2 Études d'interprétation des disques de sensibilité et de validation

3.1.3.3 Études in vivo

3.1.4 Articles publiés ou inédits

3.1.5 Discussion et évaluation des travaux de recherche

3.2 Études cliniques

3.2.1 Pharmacologie clinique

3.2.1.1 Pharmacodynamie

3.2.1.2 Pharmacocinétique

3.2.1.3 Biodisponibilité

3.2.2 Essais cliniques

3.2.2.1 Essais clés

3.2.2.2 Essais accessoires

3.2.2.3 Essais cliniques particuliers

3.2.2.4 Autres essais cliniques

3.2.3 Articles cliniques publiés ou inédits

3.2.4 Discussion et évaluation des résultats cliniques

3.2.4.1 Efficacité

3.2.4.2 Innocuité

3.2.5 Conclusions générales tirées des études cliniques

3.2.5.1 Acceptabilité des risques

3.2.5.2 Rapport risques-avantages

3.2.5.3 Rapport entre la dose et les réactions novices

3.2.5.4 Posologie clinique efficace et recommandée

3.3 État de la recherche et du développement du médicament

3.3.1 Dates limites

3.3.2 Travaux de recherche canadiens

3.3.3 Études cliniques canadiennes

PARTIE 4 : RAPPORTS DE SECTION

4.1 Travaux de recherche

4.1.1 Pharmacologie

4.1.1.1 Actions principales

4.1.1.2 Actions secondaires

4.1.1.3 Métabolisme, absorption, distribution et élimination

4.1.1.4 Autres études

4.1.2 Toxicologie

4.1.2.1 Toxicité aiguë

4.1.2.2 Toxicité & long terme

4.1.2.3 Cancérogénicité

4.1.2.4 Mutagénicité

4.1.2.5 Reproduction et tératologie

4.1.2.6 Capacité de créer une dépendance (le cas échéant)

4.1.2.7 Autres études

4.1.3 Microbiologie

4.1.3.1 Études in vitro

4.1.3.2 Études d'interprétation et de validation des disques de sensibilité

4.1.3.3 Études in vivo

4.1.4 Comptes rendus de recherche publiés et inédits

4.2 Études cliniques

4.2.1 Pharmacologie clinique

4.2.1.1 Études pharmacodynamiques

4.2.1.2 Études pharmacocinétiques

4.2.1.3 Études de biodisponibilité

4.2.2 Essais cliniques

4.2.2.1 Essais clés

4.2.2.2 Essais accessoires

4.2.2.3 Essais cliniques particuliers

4.2.2.4 Essais cliniques non terminés

4.2.2.5 Autres essais cliniques

4.2.3 Comptes rendus cliniques publiés et inédits

4.3 Curriculum vitae des chercheurs

PARTIE 5 : DONNÉES BRUTES

5.1 Travaux de recherche

5.2 Études cliniques

DIRECTIVES DE LA PROGRAMME DES PRODUITS THÉRAPEUTIQUES

PRÉPARATION D'UNE PRÉSENTATION DE DROGUE NOUVELLE À USAGE HUMAIN

Supplément

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Pour de plus amples renseignements, prière de communiquer avec la:

Programme des produits thérapeutiques
Santé Canada
Parc Tunney
Ottawa (Ontario)

1992

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

SITE WEB DE LA PROGRAMME DES PRODUITS THÉRAPEUTIQUES
(TP-Web)

LAISSEZ VOTRE ORDINATEUR EFFECTUER LA RECHERCHE!
... Vous voulez savoir comment commercialiser une drogue nouvelle au Canada?
... Vous souhaitez des renseignements sur le processus réglementaire applicable aux médicaments?
Vous aimeriez savoir quelles sont les médicaments les plus récents sur le marché canadien?
... Vous souhaitez accéder directement aux formulaires et aux énoncés de politiques?
... Vous aimeriez connaître les exigences en matière d'étiquetage des médicaments?

Tous ces renseignements et d'autres encore sont disponibles dans le

site Internet de la programme des produits thérapeutiques
à l'adresse
www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut

Responsable du site web de la Programme des produits thérapeutiques :
Pete Nilson
Téléphone (613) 941-1601

© Ministre des Travaux publics et des Services gouvernementaux Canada 1998

Disponible au Canada par l'intermédiaire de
Santé Canada Publications
Édifice Brooke Claxton, localisateur postal 0913A
Parc Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Téléphone: (613)954-5995
Télécopieur: (613)941-5366

Internet : www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut
tp_webmaster@hwc.ca
Also available in English under the title:
Preparation of Human New Drug Submissions - Supplement

Catalogue n° H42-2-38-1998F

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION i

TEXTE EXPLICATIF
PARTIE 3 : Sommaire général 1
PARTIE 4 : Rapports de section 5

TABLEAUX
1. Sommaire des effets pharmacologiques 8
2. Liste des études de toxicité/cancérogenicité à doses multiples 9
3. Liste des études sur la reproduction 10
4. Résultats des études de toxicité 11
5. Paramètres de laboratoire 12
6. Format applicables aux données des études de cancérogénicité 13
7. Nombre d'animaux porteurs d'une tumeur 14
8. Sommaire du nombre d'animaux morts et sacrifiés 15
9. Liste des études pharmacocinétiques 16
10. Sommaire des données pharmacocinétiques 17
11. Relations entre les concentrations plasmatiques et les manifestations de toxicité/réactions indésirables 18
12. Liste des études et caractéristiques de leur plan expérimental 19
13. Exemple de présentation exhaustive des données sur l'efficacité d'un agent anti-infectieux 20
14. Nombre et taux de réactions indésirables 22
15. Fréquence d'un événement indésirable cliniquement grave sleon le moment où il se produit pour les sujets étudiés 23
16. Nombre total (en pourcentage)de décè ou d'abandons pour cause de réaction indésirable dans les études cliniques contrôlées 24
17. Sommaire des anomalies en laboratoire clinique 25
18. Feuille couverture du protocole 27
19. Devenir des patients 29
20. Liste des patients ayant abandonné l'étude 30
21. Nombre de patients exclus de l'analyse de l'efficacité 31
22. Réaction indésirable: nombre et fréquence, avec identification des patients 32
23. Liste des événements indésirables 33
24. Épreuves en laboratoire clinique 34
25. Variables démographiques principales, caractéristiques principales, caractéristiques de base et variables de sélection 35

FIGURES
1. Schéma séquentiel du devenir des patients 26
2. Schéma séquentiel de l'étude 28

INTRODUCTION

Le présent document est un supplément de la directive « Préparation d'une présentation de drogue nouvelle à usage humain » (1991) de la Direction des médicaments. Les requérants y trouveront un ensemble structuré de recommandations, illustrées par des tableaux, concernant la présentation de certaines données précliniques et cliniques. Le format recommandé est celui du tableau présenté en exemple; toutefois, une autre présentation des données pourrait être acceptable dans la mesure où le tableau exprime avec concision les mêmes informations.

La présentation des données recommandée devrait faciliter l'examen de la demande. Le supplément doit être considéré comme un ajout à la directive; il ne remplace aucune des exigences contenues dans cette dernière.

PARTIE 3 : SOMMAIRE GÉNÉRAL

3.1.1. Pharmacologie

Les données disponibles doivent être présentées sous forme de tableaux (se référer au **tableau 1** à titre d'exemple) afin de faciliter l'examen de la portée de l'évaluation pharmacologique, du profil de la drogue nouvelle, de la marge posologique à l'intérieur de laquelle elle est efficace, de l'efficacité comparée de son administration par voie orale ou parentérale, des étalons utilisés, etc... On doit indiquer les doses efficaces par ordre croissant, en commençant par l'espèce et les conditions expérimentales ayant servi pour établir la dose minimale efficace (DME). En ce qui concerne l'activité thérapeutique secondaire, il faut distinguer deux catégories d'épreuves : celles qui ont été effectuées pour déterminer l'innocuité de la drogue, et celles qui ont révélé des effets secondaires potentiels. Les résultats des études de liaison *in vitro* doivent également être présentés sous forme de tableaux, dans lesquels on doit indiquer les étalons utilisés en précisant s'ils exercent, le cas échéant, une activité pharmacologique dans un modèle expérimental donné. Les références doivent permettre de consulter rapidement la partie pertinente des rapports de section qui décrivent la méthodologie et fournissent des données détaillées.

3.1.2. Toxicologie

Pour permettre d'évaluer la portée des essais de toxicité, il faut mentionner et décrire brièvement toutes les études effectuées. On trouvera des exemples aux **tableaux 2 et 3**. Les études doivent être regroupées par espèce et être présentées par ordre croissant de durée et par voie d'administration. Doivent également être indiqués dans chaque tableau l'espèce et la souche animale, la taille initiale du groupe par sexe, la voie et le mode d'administration (par ex., gavage, alimentation), les doses désignées, la durée de l'étude exprimée en nombre de semaines, le moment où sont effectués les sacrifices en cours d'étude, le cas échéant, ainsi que le nom du laboratoire ayant effectué l'étude et le numéro de rapport avec un renvoi à l'étude (tant dans le volume principal que dans les rapports de section). Toute divergence procédurale par rapport aux recommandations formulées dans la directive « Évaluation toxicologique » de la Direction des médicaments doit être mentionnée.

Les résultats des études de toxicité doivent être résumés sous forme tabulaire. Les tableaux doivent être regroupés par type d'étude, par ex., étude de toxicité aiguë, subaiguë ou chronique, de cancérogénicité, de la reproduction, etc. Le titre du tableau doit préciser le type d'étude dont il s'agit, tandis qu'on doit retrouver dans le corps du tableau les renseignements suivants : l'espèce, le nombre, le sexe et l'âge des animaux utilisés, la posologie, la voie d'administration, la durée du traitement, les paramètres évalués et les principales observations.

Appartiennent à cette dernière catégorie les changements de comportement et de poids, la pathologie clinique et les aspects microscopiques/histopathologiques dans les études de toxicité et, dans les études sur la reproduction, les effets maternels (effets paternels dans les études du segment I) et les effets de la drogue sur les foetus et les nouveau-nés jusqu'au sevrage. Le **tableau 4** est un exemple d'une telle présentation tabulaire.

Le **tableau 5** donne un exemple de la manière appropriée de présenter les données de laboratoire moyennes sur l'innocuité. En vue de faciliter l'examen de ces données, il faut indiquer sur la même page toutes les valeurs obtenues durant l'étude pour un paramètre

donné. Les intervalles normaux des paramètres de laboratoire doivent être indiqués de manière bien visible, soit au début des tableaux, soit dans le haut de chaque page. Les différences statistiquement significatives entre les groupes doivent être marquées par un astérisque, tandis que toutes les valeurs anormales doivent être clairement identifiées par un soulignement, des crochets, etc.

Afin de faciliter l'examen des données sur la cancérogénicité, on doit produire des tableaux séparés présentant les données sur les tumeurs observées chez les animaux de sexes mâle et femelle de chaque espèce utilisée dans l'étude, qui respectent les exigences suivantes :

a) La période (par ex., semaine) à l'intérieur de laquelle la tumeur a été découverte doit être indiquée par ordre dans chaque groupe (témoin, dose faible, intermédiaire, élevée). Il faut également donner le numéro de l'animal, préciser si celui-ci a été sacrifié ou s'il est mort et indiquer le siège de la tumeur, le type de tumeur et sa malignité (**tableau 6**).

b) Il faut produire un tableau récapitulatif du nombre de tumeurs survenues, en combinant le nombre d'animaux morts et sacrifiés, par appareil organique, par organe, par type de tumeur et par schéma posologique (incluant les témoins historiques et positifs, le cas échéant) (**tableau 7**). On doit retrouver dans le corps du tableau le nombre total d'animaux porteurs de tumeurs du type précisé, quel que soit le moment de leur découverte. Il faut également indiquer le nombre d'animaux traités et le nombre d'animaux examinés dans chaque groupe.

De tels tableaux faciliteront les comparaisons d'un groupe de traitement à l'autre.

Pour toutes les études de cancérogénicité et de toxicité à long terme, il faut présenter le nombre d'animaux morts et sacrifiés sous forme de tableaux récapitulatifs où sont indiqués pour chaque période (par ex., semaine) et pour chaque groupe de traitement, le nombre d'animaux au début de la période, le nombre d'animaux morts, le nombre d'animaux sacrifiés, ainsi que le nombre d'animaux ayant subi une nécropsie complète ou partielle (**tableau 8**).

3.1.1.3. et 3.2.1.2. Pharmacocinétique

Toutes les études de biodisponibilité et de pharmacocinétique qui ont été menées à terme, incluant celles effectuées chez l'animal, doivent être mentionnées (voir **tableau 9**). Tel qu'indiqué dans le tableau, chaque étude doit être identifiée par un numéro de rapport et par un renvoi à l'endroit de la présentation où se trouve le rapport complet. Doivent également être indiqués les renseignements sur les sujets, la posologie, la voie d'administration, le plan expérimental, la formulation et d'autres données de base.

Les principaux paramètres pharmacocinétiques qui caractérisent la drogue nouvelle doivent être résumés. Les informations fournies dans le **tableau 10** devraient faciliter l'identification des facteurs (sexe, âge, stade de la maladie, régime posologique, interaction médicamenteuse ou alimentaire, etc.) susceptibles de modifier le temps d'absorption de la drogue ou sa concentration dans le sang. Cette présentation permet également de déceler facilement les similarités et les différences entre les animaux et l'humain. Les paramètres pharmacocinétiques, tant chez l'adulte que dans des populations particulières de patients, doivent être déterminés pour toutes les valeurs de la marge posologique clinique recommandée.

Le **tableau 11** permet à l'examinateur de comparer les taux sanguins qui ont été associés chez l'animal à des anomalies ou à des manifestations toxiques, avec ceux qui ont été associés chez l'humain à des réactions indésirables. Le tableau met en lumière l'importance a) d'intégrer des études de pharmacocinétique aux évaluations toxicologiques, afin d'assurer la disponibilité des informations pharmacocinétiques pour la même espèce et aux mêmes doses que celles utilisées dans les études de toxicité et b) d'établir une corrélation entre le profil des réactions indésirables de la drogue nouvelle et les taux sanguins observés aux doses recommandées au niveau clinique.

3.2.1. Pharmacologie clinique et 3.2.2. Essais cliniques

Toutes les études cliniques, incluant les études de pharmacologie clinique, les essais clés, les essais accessoires et les essais cliniques particuliers, doivent être présentées dans des tableaux distincts où le titre identifie clairement le type d'étude dont les résultats sont résumés (un exemple est donné au **tableau 12**). On doit y retrouver le nom des chercheurs et les identificateurs de l'étude (incluant le numéro de protocole et la citation dans une publication, le cas échéant, ainsi que la date de début et l'état d'avancement de l'étude). Dans la colonne « Référence », on doit indiquer à quel endroit se trouve le rapport. Doivent également être mentionnés le plan expérimental de l'étude (randomisée, à double insu, parallèle, croisée, etc.), le traitement témoin, la concentration et la formulation utilisées, la marge posologique, le schéma posologique, et la durée de l'administration. Enfin, il faut préciser le nombre de patients admis et le nombre de patients évaluables pour les fins de l'analyse de l'efficacité, ainsi que le groupe d'âge auquel ils appartiennent et leur répartition selon le sexe.

À l'heure actuelle, le présent supplément à la directive « Préparation d'une présentation de drogue nouvelle à usage humain » de la Direction des médicaments ne contient pas de tableau pour la présentation des données concernant les évaluations de l'efficacité, en raison de la complexité des nombreuses classes de drogues dont s'occupent les bureaux. Toutefois, un exemple est fourni pour les agents anti-infectieux (voir le **tableau 13**).

Il convient de comptabiliser clairement tous les patients qui ont été admis dans l'étude. Il faut également indiquer le nombre de patients admis qui ont mené à bien chaque phase de

l'étude, ou chaque semaine/mois de l'étude, ainsi que les motifs de tout abandon post-randomisation (comme l'illustre la **figure 1**).

3.2.4.2. Innocuité

Le **tableau 14** est un exemple d'informations intégrées sur l'innocuité obtenues par des études contrôlées contre placebo et contre étalon, ainsi que par des études non contrôlées. Les informations obtenues par le biais d'études cliniques clés et accessoires doivent être présentées sous la forme de tableaux distincts; de même, seules les études ayant une durée d'action similaire peuvent être combinées. Les réactions indésirables doivent être regroupées par appareil organique. Lorsque l'on combine les données provenant de plusieurs études différentes, il est important d'utiliser des termes normalisés sous un seul terme primaire. À l'intérieur de chaque appareil organique, les termes primaires doivent apparaître par ordre décroissant de fréquence.

Dans le but de définir le risque d'un événement indésirable grave sur le plan clinique en relation avec la durée du traitement médicamenteux, il faut présenter un tableau de fréquence cumulative (**tableau 15**). Dans la colonne du nombre d'événements, un indice supérieur doit être placé en regard de chaque valeur et renvoyer à une liste des événements indésirables graves. On peut produire des tableaux similaires pour les études non contrôlées.

Il faut résumer sous forme de tableau le nombre de décès et d'abandons pour cause de réaction indésirable ainsi que la fréquence de ces événements (**tableau 16**). Les événements indésirables doivent être regroupés par appareil organique et, à l'intérieur de chaque appareil, par type général de réaction.

Pour chaque paramètre de laboratoire clinique ayant montré durant le traitement des tendances à prendre des valeurs anormalement élevées ou anormalement basses (par rapport à l'intervalle normal), les données peuvent être présentées de la manière illustrée au **tableau 17**. Les valeurs numériques dans le tableau ont trait au nombre de patients. L'interprétation des données dans cet exemple de tableau est la suivante :

parmi les patients dont les paramètres de laboratoire étaient normaux avant l'étude, 70 ont conservé des valeurs normales, tandis que 20 ont obtenu des valeurs anormalement élevées durant le traitement; parmi les patients dont les paramètres de laboratoire étaient anormalement élevés avant l'étude, trois se sont normalisés tandis que quatre sont restés élevés.

PARTIE 4 : RAPPORTS DE SECTION

4.2. Études cliniques

- Les tableaux et les figures subséquents doivent être intégrés dans les études individuelles.

- Le protocole sous sa forme intégrale doit toujours être inclus sous forme d'annexe; toutefois, une « page couverture de protocole » (voir par exemple le **tableau 18**) permettrait à l'examinateur de prendre rapidement connaissance des principales caractéristiques du plan expérimental de l'étude. Cette feuille couverture du protocole devrait être suivie d'un schéma séquentiel (voir la **figure 2**) décrivant le plan global de l'étude. Doivent notamment être décrits les aspects suivants : les traitements (drogues et doses) comparés, la population de patients, le niveau et la méthode d'anonymat (par ex., étude non contrôlée, à double insu, à simple insu, quelques observateurs aveugles et d'autres participants non aveugles, etc.), la configuration de l'étude (parallèle, croisée, etc.), ainsi que l'ordre de succèssion et la durée de toutes les périodes de l'étude, incluant s'il y a lieu une période de retrait d'un traitement antérieur, une période à simple insu contrôlée contre placebo ou non contrôlée pour établir les conditions de base, la période de traitement (incluant parfois une période de titration et une période à dose fixe), une période de retrait du traitement ou d'observation post-traitement, et toute autre période définie.

- Tous les patients admis à participer à l'étude doivent être comptabilisés. Le nombre de sujets qui ont été admis et ont mené à terme chaque semaine/mois de l'étude doit être précisé pour tous les groupes (**tableau 19**). Il faut également donner une liste patient par patient, par groupe de traitement, indiquant le numéro de patient, la raison de l'interruption du traitement, le traitement administré (drogue et dose), ainsi que la durée du traitement avant la fin de la participation (**tableau 20**). Il peut également être utile d'inclure d'autres informations telles que les données démographiques essentielles (âge, sexe), l'administration concomitante d'autres médicaments et les principales variables de réponse à la fin du traitement. Dans le cas d'une étude multicentrique, les données doivent être produites pour chaque centre.

- Il faut définir avec précision quels patients sont inclus dans l'analyse de l'efficacité, par ex., tous les patients visés par une observation d'efficacité ou par un nombre minimum d'observations, seulement les patients qui terminent l'étude, tous les patients visés par une observation à l'intérieur d'une période donnée, seulement les patients présentant un degré spécifié d'observance, etc. Le nombre de patients exclus des analyses d'efficacité à différents moments et les motifs de l'exclusion doivent être indiqués (voir le **tableau 21**).

- Les événements indésirables, c.-à-d. ceux qui ne sont pas observés avant l'étude ou, s'ils étaient présents, se sont aggravés, et que l'on appelle parfois les signes et symptômes apparaissant durant le traitement, doivent faire l'objet de tableaux donnant la liste de chaque événement indésirable rapporté, le nombre de patients dans chaque groupe de traitement chez qui l'événement est survenu, et le taux de survenue dans chaque groupe de traitement. Les événements indésirables doivent être regroupés par appareil organique

et chaque événement doit être divisé en différentes catégories selon sa gravité (par ex., bénin, modéré, grave). Dans les tableaux, on peut également distinguer les événements indésirables que l'on considère reliés à l'usage de la drogue et ceux que l'on juge indépendants (**tableau 22**). On peut également utiliser d'autres schémas de causalité (par ex., éloignée, possible, probable, certaine). Les patients chez qui se produit un événement indésirable donné peuvent être identifiés par numéro de patient, dans certaines ou dans toutes les études clés. Pour faciliter les renvois, on peut présenter le tableau sans numéro identifiant les patients; dans un tel cas, les groupes de traitement et témoins peuvent être indiqués sur la même page. Les tableaux sans numéro d'identification des patients doivent être inclus dans le rapport principal, tandis que ceux avec les numéros de patient se retrouvent dans l'annexe.

- La liste des événements indésirables pour chaque patient doit être présentée dans un format tabulaire et ces informations doivent être produites sous forme d'annexe. Doivent être incluses les observations en laboratoire assimilées à un événement indésirable (anomalie à l'ECG suggérant un infarctus, arythmie grave, etc.) (voir le **tableau 23**). On doit indiquer dans le tableau le nom du chercheur ainsi que le numéro du patient, les variables démographiques (par ex., âge, sexe), le traitement, la dose et la durée du traitement au moment de la survenue de l'événement indésirable, la durée et la gravité de l'événement (par ex., bénin, modéré, grave), les mesures prises (aucune, modification de

la dose, interruption ou cessation du traitement, etc.), le résultat (par ex., rétablissement, pas d'effet résiduel; persistance mais pas de traitement; persistance et traitement; effet résiduel traité; effet résiduel, pas de traitement; décès) ainsi que les relations avec la drogue mise à l'épreuve.

- Les résultats des épreuves en laboratoire sur l'innocuité effectuées sur chaque patient doivent être présentés dans un tableau et les informations doivent être produites sous forme d'annexe. Dans le format suggéré (**tableau 24**), chaque rangée représente une visite d'un patient où une épreuve de laboratoire a été effectuée, les patients étant regroupés par étude et, à l'intérieur d'une étude, par chercheur (si plus d'un) et par groupe de traitement. Dans chaque groupe de traitement, les patients doivent être indiqués par ordre numérique de numéro d'identification. Les informations essentielles sur chaque patient, par exemple le nombre de visites ou le nombre de jours après le début de l'étude au moment de l'examen, la dose, l'âge, le sexe et le poids, doivent être fournies. Dans les autres colonnes du tableau, il faut indiquer les résultats de chaque épreuve de laboratoire, une colonne par épreuve. Les valeurs normales de laboratoire doivent être clairement indiquées au début des tableaux ou dans la partie supérieure de chaque page et les différences entre les laboratoires doivent être notées. Certains moyens peuvent être utilisés pour faire ressortir toutes les valeurs anormales, par exemple soulignement, crochets, etc.

  Enfin, les caractéristiques démographiques et de référence de tous les patients randomisés, et tout autre facteur observé durant l'étude susceptible de modifier la réponse, doivent être présentés sous forme de tableau et être inclus dans l'annexe. Ces variables doivent être présentées par patient, à l'intérieur de chaque groupe de traitement et par chercheur; un exemple d'un tel tableau est donné au **tableau 25**.

Tableau 1. SOMMAIRE DES EFFETS PHARMACOLOGIQUES

	Expérience	Espèce	Drogue nouvelle Voie d'administration	Dose mg/kg	Étalon	Résultats/ observations
Effets principaux	1. Antagonisme des convulsions du pentylènetétrazole *Référence (vol./page)*	Souris	ip	0,25[a]	+	
	2. Comportement de conflit *Référence (vol./page)*	Rats	ip po	1,25 2,5	-	
	3. . . .					
Effets secondaires	1. Études cardiovasculaires	Chats anesthésiés	iv	1,0		
		Rats souffrant d'hypertension spontanée	fr	10,0		
	2. Analgésie	Souris	po	>20		
	3. . . .					

a = DME (dose minimale efficace);
les effets pharmacologiques doivent être indiqués par ordre décroissant d'efficacité
+ = actif
- = inactif

Tableau 2. LISTE DES ÉTUDES DE TOXICITÉ/CANCÉROGÉNICITÉ À DOSES MULTIPLES

Espèce	Souche	Groupe initial	Mode d'adminis-tration	Doses mg/kg/jour	Durée (sem.)	Sacrifices en cours d'étude (sem.)	Laboratoire	Rapport n°/ renvoi
Souris	C57B1/6	20M + 20F	Alimentation	0,10,50,100	6	-	PDQ Labs	xxx/vol. 5, p.1
	C57B1/6	50M + 50F	Alimentation	0,5,10,50	96	-	PDQ Labs	xxx/vol. 5, p. 85
Rat	Wistar	10M + 10F	Gavage	0,10,50,100	2	-	New Drug Co.	yyy
	Wistar	20M + 20F	Gavage	0,10,30,60	13	-	New Drug Co.	yyy
	Wistar	35M + 35F	Alimentation	0,10,30,60	52	-	New Drug Co.	yyy
	Fisher344	70M + 70F	Alimentation	0,5,20,50	104	52	PDQ Labs	yyy
Chien	Beagle	2M + 2F	Capsule	0,2,5,10	2	-	New Drug Co.	yyy
	Beagle	4M + 4F	Capsule	0,1,3,6	13	-	New Drug Co.	yyy
	Beagle	5M + 5F	Capsule	0,1,3,6	52	26	New Drug Co.	yyy
							(EZI Labs-Path)	zzz
Singe	Rhesus	3M + 3F	Gavage	0,2,5,10	13	-	New Drug Co.	xxx

Tableau 3. LISTE DES ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION

Segment	Espèce	Souche	Groupe initial	Mode d'administration	Doses mg/kg/jour	Durée (jours ou sem.)	Laboratoire	Rapport n°/ renvoi
II Tératologie	Rats	Wistar	20F	Gavage	0,5,20,50	6 à 15 semaines de gestation	New Drug Co.	xxx/vol. 6, p.1

TABLEAU 4. RÉSULTATS DES ÉTUDES DE TOXICITÉ[a]

Rapport n°/ renvoi	Caractéristiques de l'étude	Paramètres évalués	Résultats/ observations
	Espèces Durée du traitement Doses, mg/kg/jour Voie d'administration Nombre, sexe, âge		

a : fait référence aux études sur la reproduction, la cancérogénicité et la toxicité aiguë et à long terme

Tableau 5. PARAMÈTRES DE LABORATOIRE

(Étude; numéro de rapport/renvoi)

(Exemple de format requis)

Mâles

Épreuve	Groupe	Valeur de référence	Mois 1	3	6	9	12
ALT (SGPT)	témoin						
	faible						
	moyenne						
	élevée						
AST (SGOT)	témoin						
	faible						
	moyenne						
	élevée						
Phosphatase alcaline	témoin						
	faible						
	moyenne						
	élevée						

Nota : Il faut indiquer les plages et les valeurs normales de laboratoire

Tableau 6. FORMAT APPLICABLES AUX DONNÉES DES ÉTUDES DE CANCÉROGÉNICITÉ

1) Exemple de liste chronologique des tumeurs

Mâles

Semaine	Groupe de traitement	Numéro de l'animal	Cause de la mort	Organe	Type de tumeur	Malignité
35	Témoin	010	D	Foie	hépatome	N
52	Témoin	024	S	Hypophyse	adénome	N
23	Moyen	052	D	Hypophyse	adénome	N
48	Moyen	063	S	Foie	hépatome	N
À terme	Moyen	058	T	Foie	hépatocarcinome	O
		(poursuivre jusqu'à la fin de l'étude)				
À terme	Élevé	080	T	Glande mammaire	adénofibrome	N

D = mort
S = moribond lors du sacrifice
T = sacrifice à la fin de l'étude

Tableau 7. NOMBRE D'ANIMAUX PORTEURS D'UNE TUMEUR

Mâles

Appareil organique Organe Type de tumeur	Témoins historiques (n_1 = 500) (n_2 = 400)	Témoins de véhicule (n_1 = 50) (n_2 = 45)	Faible (n_1 = 50) (n_2 = 49)	Moyen (n_1 = 50) (n_2 = 38)	Élevé (n_1 = 50) (n_2 = 35)	Témoins positifs (n_1 = 50) (n_2 = 48)
Appareil digestif						
Foie						
adénome	71	6	8	10	8	15
fibroadénome	32	4	9	9	13	22

n_1 = nombre de cas traités
n_2 = nombre de cas examinés

Tableau 8. SOMMAIRE DU NOMBRE D'ANIMAUX MORTS ET SACRIFIÉS

(Nom et nature de l'étude; numéro de rapport/renvoi)

Mâles

	Témoins					Faible dose					Dose moyenne					Dose élevée				
Sem.	**E**	**D**	**S**	**N**	**NP**	**E**	**D**	**S**	**N**	**NP**	**E**	**D**	**S**	**N**	**NP**	**E**	**D**	**S**	**N**	**NP**
34	70	--	--	--	--	70	--	--	--	--	70	--	--	--	--	70	--	--	--	--
35	70	1	1	1	1	70	--	--	--	--	70	--	--	--	--	70	--	--	--	--
36	68	--	--	--	--	70	1	--	--	1	70	--	--	--	--	70	--	--	--	--
39	68	--	--	--	--	69	--	--	--	--	70	--	--	--	--	70	1	--	1	--
41	68	--	--	--	--	69	--	--	--	--	70	1	--	--	1	69	--	--	--	--
43	68	--	--	--	--	69	--	--	--	--	69	1	--	1	--	69	8	--	8	--
49	68	--	--	--	--	69	--	--	--	--	68	--	10	10	--	61	1	--	--	--
52*	68	--	10	10	--	69	--	10	10	--	58	--	--	--	--	60	--	10	10	--
						(poursuivre jusqu'à la fin de l'étude)														
À terme *	41	2	39	41	--	40	--	40	40	--	36	--	36	36	--	38	1	37	36	2

Nota : E = nombre au début de la période
D = mort; S = moribond lors du sacrifice
N = nécropsie complète; NP = nécropsie partielle
* = sacrifices prévus et sacrifices à la fin de l'étude

Table 9. LISTE DES ÉTUDES PHARMACOCINÉTIQUES

	Durée	Espèce/type de sujet	Âge	Sexe	n° d'administration	Voie/mode	Dose/forme posologique	Plan expéri-mental	N° de lot Usine/date de fabrication	Rapport n°/renvoi
Animaux										
Humains										

Tableau 10. SOMMAIRE DES DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES

	Durée	Espèce/ type de sujets	Voie/mode d'adminis-tration	Dose/forme posologique	T_{max}	C_{max}	SSC	$t_{½}$	Vd	Cl	Voie d'élimination	Rapport n°/ renvoi
Animaux												
Humains												

Tableau 11. RELATIONS ENTRE LES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES ET LES MANIFESTATIONS DE TOXICITÉ/RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Espèce étude voie/mode d'administration	Dose mg/kg/jour	Nombre d'animaux/ sujets	Concentrations plasmatiques approx.[a] ng/ml	Effets observés[b]	Rapport n°/ renvoi
Rat toxicité, 3 mois, voie orale *(alimentation)*	5 20 60		<15 170 >400		xxx/vol. 6, p. 25
Singe rhésus effet sur l'ECG, voie orale *(gavage)* . . .	2,5				
Homme Dose unique, voie orale[c] . . .					
Dose multiple, voie orale[c]					

[a] : C_{max} ou C_{ss}
[b] : la liste des manifestations de toxicité/réactions indésirables doit inclure les anomalies touchant : le comportement, les paramètres de laboratoire, l'histopathologie, les signes vitaux, etc.
[c] : formulation utilisée (M = commercialisé, O = autre)

Tableau 12. LISTE DES ÉTUDES ET CARACTÉRISTIQUES DE LEUR PLAN EXPÉRIMENTAL

Protocole n°, chercheurs, publications	Lieu, code de produit[a]	Stade d'avancement[b] (date de début)	Renvoi vol./page	Plan expérimental (anonymat, assignation, parallèle ou croisée, contre placebo ou étalon, avec titration ou 1re dose)	Doses de traitement	Nombre au début de l'étude	Nombre à la fin de l'étude	Âge[c] (inter-valle)	% H/F[c]	Durée du traitement pharmacologique
001 Smith, James NEJM 365: 42-48, 1984	É.-U. A, C	Terminée (6/5/88)	Vol. 1 p. 200-400	DI, randomisée, parallèle, placebo, titration	Drogue : 20-40 mg Placebo 2 f.p.j.	85 85	70 72	62 (45-65)	55/45	4 semaines
002 Douvier	France B	Terminée (6/12/87)	Vol. 7 p. 5-86	DI, randomisée, croisée, placebo, dose finale étalon	Drogue : 40 mg chaque jour Placebo Propranolol : 80 mg 2 f.p.j.	60 60 60	50 45 55	68 (55-75)	60/40	12 semaines

[a] : il faut fournir une liste séparée donnant toutes les formulations spécifiques ainsi que les tailles utilisées et indiquer un code pour chacune
[b] : indiquer si l'étude est terminée ou si elle est en cours
[c] : concerne les sujets admis

TABLEAU 13. EXEMPLE DE PRÉSENTATION EXHAUSTIVE DES DONNÉES SUR L'EFFICACITÉ D'UN AGENT ANTI-INFECTIEUX

Indication[1]	Posologie[2]	Patients admis	Patients évaluables pour les fins de l'étude d'efficacité	Taux de guérison et d'échec cliniques[3]		Taux de guérison et d'échec microbiologiques[4]		Taux de guérison sur le plan des pathogènes[5] Guérisons/évaluables et échecs/évaluable			Rapport nº/ réf.
				Guérisons / évaluables (%)	Échecs / évaluables (%)	Guérisons / évaluables (%)	Échecs / évaluables (%)	Nom du pathogène	Posologie 1	Posologie 2 etc.	
	1. 2. etc. . .										
	Commentaires[6]										

Nota : Voir les explications page suivante.

Explications des notes du tableau 13

1. Indication : indication par syndrome clinique étudié ou par tractus. Si l'indication est par tractus, fournir une liste de tous les syndromes cliniques étudiés (par ex., pneumonie, exacerbations aiguës de la bronchite chronique dans le cas des infections du tractus respiratoire inférieur) et le nombre total de patients évaluables pour chaque syndrome.

2. Posologie(s) : toutes les posologies utilisées, incluant fréquence et durée. Les thérapies témoins doivent également être incluses le cas échéant. Tous les traitements antimicrobiens concomitants de routine doivent être inclus.

3. Taux de guérison clinique : les taux de guérison doivent être calculés à partir des patients guéris. Si les patients dont l'état s'est amélioré sont inclus, ils doivent alors être représentés comme suit : guérisons + états améliorés / patients évaluables. Par exemple :

   i) S'il y a 75 patients guéris et 25 états améliorés sur 125 patients évaluables, on a alors 75 + 25 /125, avec note de bas de page explicative.
   ii) Les patients comptabilisés dans les guérisons cliniques ou les améliorations pour lesquels existent des échecs microbiologiques doivent être clairement identifiés dans la section des commentaires du tableau.

4. Taux de guérison microbiologique : les taux de guérison doivent être calculés en pathogènes éradiqués / pathogènes évaluables. Dans le cas de la présence de plusieurs pathogènes dans un même foyer, tous les pathogènes doivent avoir été éradiqués pour qu'on puisse comptabiliser une guérison. En présence de pathogènes multiples en différents foyers ou de pathogènes multiples requérant une thérapie additionnelle, ces catégories doivent être exclues. Ces patients peuvent être inclus dans un tableau récapitulatif distinct, identifié de la manière appropriée.

5. Taux de guérison à l'égard des pathogènes : Les taux de guérison doivent être calculés en pathogènes éradiqués / pathogènes évaluables. Dans le cas de la présence de plusieurs pathogènes dans un même foyer, tous les pathogènes doivent avoir été éradiqués pour qu'on puisse comptabiliser une guérison. En présence de pathogènes multiples en différents foyers ou de pathogènes multiples requérant une thérapie additionnelle, ces catégories doivent être exclues. Ces patients peuvent être inclus dans un tableau récapitulatif distinct, identifié de la manière appropriée.

6. Commentaires : cette section est réservée aux commentaires explicatifs sur la présentation des données du protocole, par ex., une brève discussion des définitions utilisées, si elles diffèrent de celles qui ont été données plus haut.

TABLEAU 14. NOMBRE ET TAUX DE RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Sommaire intégré des informations sur l'innocuité

Réaction indésirable	Étude à double insu contrôlée contre placebo				Étude à double insu contrôlée contre témoin				Étude non contrôlée	
	Études (nos 1, 2, ...)[a]				Études (nos 5,6 ...)[a]				Études (nos 11,12..)[a]	
	Placebo	Drogue mise à l'épreuve			Étalon		Drogue mise à l'épreuve		Drogue mise à l'épreuve	
	N=200	Dose 1 N=100	Dose 2 N=150	Dose 3 N=80	Dose 1 N=75	Dose 2 N=95	Dose 1 N=75	Dose 2 N=130	Dose 1 N=125	Dose 2 N=175
SNC étourdissements	22(11%)	3(3%)	13(9%)	20(25%)	2(3%)	13(14%)	4(5%)	15(12%)	3(2%)	12(7%)
.										
.										
.										
CV hypotension										
.										
.										
.										
TGI diarrhée										
.										
.										
.										
etc.										

[a] : Il faut donner la liste des études incluses dans le tableau et renvoyer à l'endroit approprié où se trouve le rapport complet

Tableau 15. FRÉQUENCE D'UN ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE CLINIQUEMENT GRAVE SELON LE MOMENT OÙ IL SE PRODUIT POUR LES SUJETS ÉTUDIÉS

Sommaire intégré des informations sur l'innocuité

Intervalle de temps de survenue (mois)	Drogue mise à l'épreuve Cumulatif			Témoin Cumulatif		
	Nombre exposés	Nombre d'événements	Fréquence	Nombre exposés	Nombre d'événements	Fréquence
0-1	50	3[a,b]				
1-2	46	6				
2-3						
3-4						
4-5						
5-6						
FRÉQUENCE BRUTE						

[a] : liste des événements indésirables graves
[b] : liste des événements indésirables graves

Tableau 16. NOMBRE TOTAL (EN POURCENTAGE) DE DÉCÈS OU D'ABANDONS POUR CAUSE DE RÉACTION INDÉSIRABLE DANS LES ÉTUDES CLINIQUES CONTRÔLÉES

Sommaire intégré des informations sur l'innocuité

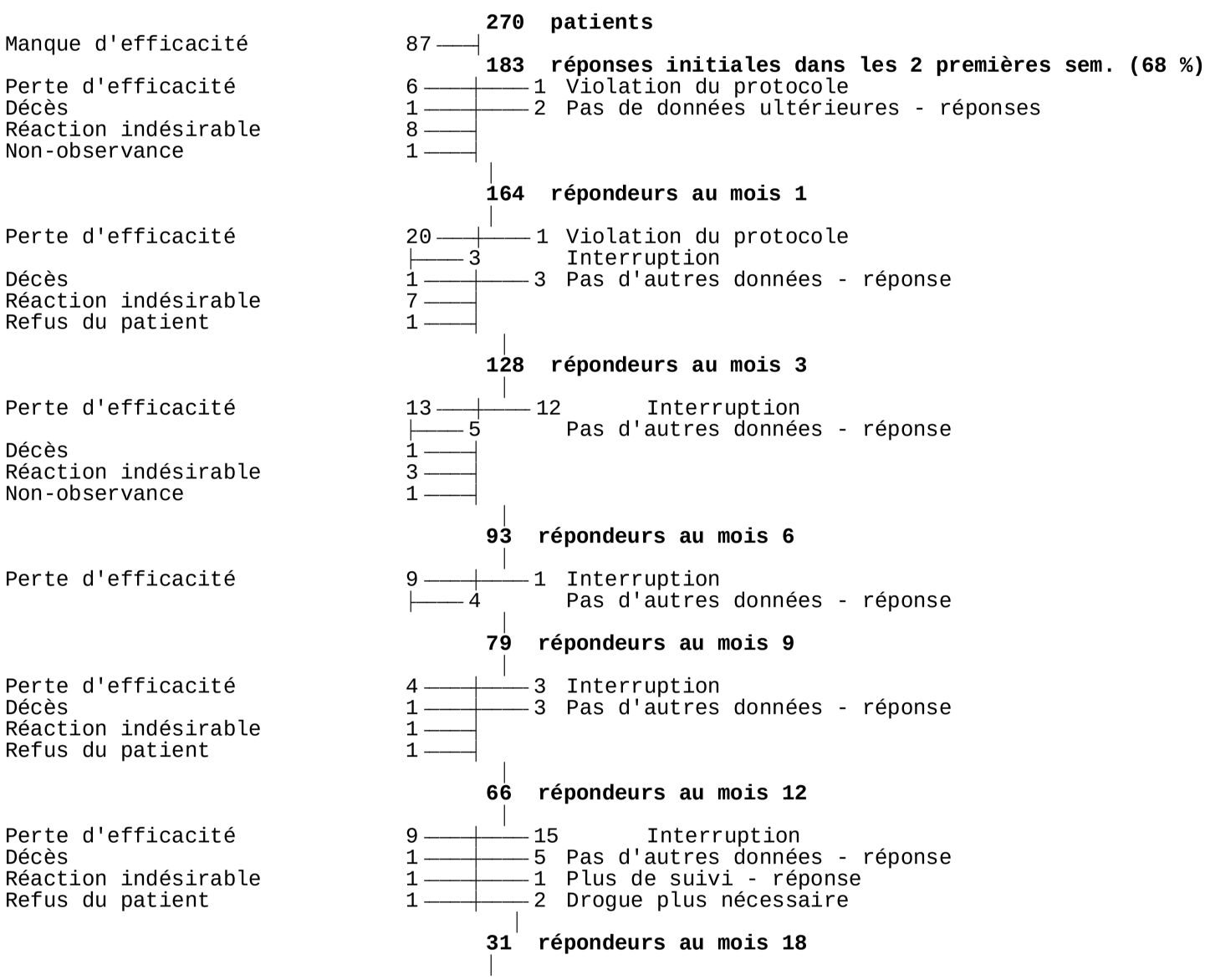
	Groupe de traitement			
	Drogue mise à l'épreuve 162 (100)	**Témoin 163 (100)**	**Valeur de P**	**Commentaires**
Décès et abandons pour cause de réaction indésirable	45 (28)	40 (25)		
Décès en fonction de la cause				
IM aigu				
Accident cérébrovasculaire				
Hémorragie du TGI				
.				
.				
.				
Abandons pour cause de réaction indésirable par système organique				
Appareil digestif				
Douleurs dans le TGI				
Dyspepsie				
.				
.				
.				
Peau et annexes tégumentaires				
Éruption cutanée				
Alopécie	63 (39)	7 (4)	0,001	
.				
.				
.				
Etc.				

TABLEAU 17. SOMMAIRE DES ANOMALIES EN LABORATOIRE CLINIQUE

Paramètre de laboratoire :

	Normal	**Faible**	**Élevé**
Normal	70	-	20
Faible	-	5	-
Élevé	3	-	4

FIGURE 1. SCHÉMA SÉQUENTIEL DU DEVENIR DES PATIENTS



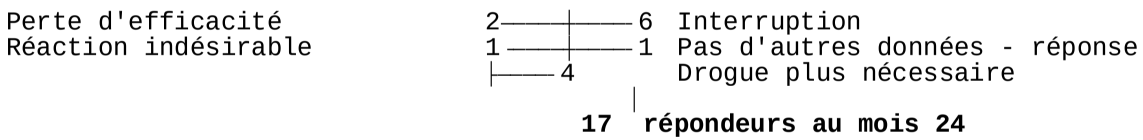

Perte d'efficacité
Réaction indésirable
2
6 Interruption
1
1 Pas d'autres données - réponse
4
Drogue plus nécessaire
17 répondeurs au mois 24

TABLEAU 18. FEUILLE COUVERTURE DU PROTOCOLE

Nom de la drogue :

Posologie(s) utilisé(s) dans l'étude : Voie d'administration :

Objectif :

Tractus et pathogènes s'il y a un pathogène cible spécifique :
(le cas échéant)

Population de patients :

Structure : Avec contrôle parallèle Durée de la période de traitement :

Croisée : Nombre de traitements : Nombre de séquences :
Nombre de périodes : Durée des périodes :
Élimination entre les périodes : Oui Non
Durée des périodes :
Autre : Spécifier :

Multicentrique : Oui Nombre de centres : Formation commune : Oui
Non Non

Anonymat : Aucun Simple insu Double insu

Méthode de répartition des patients : (randomisation : Oui Non)
Brève description :

Témoin concurrent : Aucun Placebo Aucun traitement

Actif (spécifier) Dose :

Taille totale estimée de l'échantillon : Justification statistique fournie :
Oui Non

Principales variables de l'efficacité :

Réactions indésirables : Déclaration spontanée Déclaration sollicitée Les deux

Plan pour l'analyse des données :
(méthode statistique proposée, analyses intérimaires, etc.)
Oui Non

FIGURE 2. SCHÉMA SÉQUENTIEL DE L'ÉTUDE

Étude nº

	À simple insu								**À double insu**							
	Période de sélection				**Période placebo**				**Période de traitement**					**Traitement standard**		
									25 mg C bid							
									12,5 mg C bid							
Visite	1	(7j)	2	(7j)	3	(7j)	4	(7j)	6,25 mg C bid					(1j)	(6j)	8
									Placebo bid							
									5	(7j)	6	(7j)	7			
Consentement	X															
Antécédents	X															
Examen physique	X															
Compte des capsules			X		X		X		X		X		X			X
Traitement médicamenteux concomitant			X		X		X		X		X		X			X
Évaluation de l'efficacité			X		X		X		X		X		X			X
Réactions indésirables			X		X		X		X		X		X			X
Formule sanguine	X								X				X			
Biochimie clinique	X								X				X			
Analyse d'urine	X								X				X			
Concentrations sanguines									X				X			
Renvoyer les patients non qualifiés	X		X		X		X		X							
Attribuer un numéro de patient									X							

Tableau 19. DEVENIR DES PATIENTS

Étude nº

			Nombre de patients ayant mené à terme chaque période de l'étude		
	Randomisés	**Traités**	**Semaine 1**	**Semaine 2**	**Semaine 4**
Drogue mise à l'épreuve	nº	nº (%)			
Témoin actif					
Placebo					
Total					
Essai de comparabilité (valeur p)					

Tableau 20. LISTE DES PATIENTS AYANT ABANDONNÉ L'ÉTUDE

Étude nº

Chercheur :

Traitement	Patient nº	Sexe	Âge	Dernière visite	Durée	Dose	Traitement médicamenteux concomitant	Motif
Drogue mise à l'épreuve								Réaction indésirable . . . Échec du traitement

Traitement	Patient nº	Sexe	Âge	Dernière visite	Durée	Dose	Traitement médicamenteux concomitant	Motif
Témoin actif								

Traitement	Patient nº	Sexe	Âge	Dernière visite	Durée	Dose	Traitement médicamenteux concomitant	Motif
Placebo								

(Répéter pour les autres chercheurs)

Tableau 21. NOMBRE DE PATIENTS EXCLUS DE L'ANALYSE DE L'EFFICACITÉ

Étude n°

Drogue mise à l'épreuve : N =

	Durée du traitement (semaine/mois)			
Motif	**1**	**2**	**4**	**8**
Total				

Il faut préparer des tableaux similaires pour les autres groupes de traitement, c.-à-d. placebo ou drogue étalon.

TABLEAU 22. RÉACTION INDÉSIRABLE : NOMBRE ET FRÉQUENCE, AVEC IDENTIFICATION DES PATIENTS

Groupe de traitement X N = 50

	Bénigne		Modérée		Grave		Total	
	Reliée[a]	NR*	Reliée	NR	Reliée	NR	Reliée	NR
Système organique A								
Événement 1	6(12%)	2(4%)	3(6%)	1(2%)	3(6%)	1(2%)	12(24%)	4(8%)
	005**	021	031	038	048	058		
	009	022	033		049			
	011							
	014							
Événement 2								

[a] = d'après le chercheur
NR* = non relié; cela pourrait être élaboré, par ex., définitivement, probablement, peut-être
** = numéro d'identification du patient

Tableau 23. LISTE DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Étude nº

Liste des données par patient

		Variables démographiques									
Chercheur	Patient	Âge	Sexe	Dose du traitement lors de la survenue	Temps de traitement écoulé lors de la survenue	Événement indésirable	Durée de l'événement	Gravité de l'événement	Mesure prise	Résultat	Relation avec le traitement
A	005	47	M	Drogue 40 mg							
	007	32	F	Drogue 40 mg							

TABLEAU 24. ÉPREUVES EN LABORATOIRE CLINIQUE

Étude n°

Liste des données de chaque patient

Chercheur	Traitement	Patient	Temps (semaines, mois)	Âge	Sexe	Poids	Dose	Épreuve en laboratoire	
								AST (SGOT)	ALT (SGPT)
A	Drogue mise à l'épreuve	005	0	47	M	80 kg	40 mg	..*.	....
			1					....	....
			2					....	....
			3					....	....
		007	0	32	F	55 kg	40 mg	....	....
			1					....	....
			2					....	....
			3					....	....

* = valeur d'une épreuve donnée

Tableau 25. VARIABLES DÉMOGRAPHIQUES PRINCIPALES, CARACTÉRISTIQUES DE BASE ET VARIABLES DE SÉLECTION

Étude nº

Liste des données par patient

			Variables démographiques						Traitements médicamenteux concomitants		Variables de sélection	Caractéristiques de base
Chercheur	Patient	Traitement	V1 Sexe	V2... Âge	V6 Poids	Durée de la maladie	Avant traite-ment	Maladie concomi-tante	Avant l'étude	Durant l'étude	V7... Maladie/État	V8... V11 SSBP
A	005		M	47								
	007		F	32								