



Ébauche des lignes directrices sur la collecte et l'analyse des données désagrégées dans les essais cliniques



Avant-propos

Les lignes directrices aident l'industrie et les professionnels de la santé à se conformer aux lois et aux règlements en vigueur. Elles fournissent également des conseils au personnel de Santé Canada sur la façon de réaliser des mandats et d'atteindre les objectifs fixés de façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi. Par conséquent, elles peuvent être appliquées avec souplesse. Toutefois, pour être acceptables, des approches différant des pratiques et des principes décrits dans le présent document doivent s'appuyer sur une justification adéquate. Ces approches devraient être examinées, au préalable, en consultant le secteur de programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Santé Canada se réserve le droit de demander du matériel ou des renseignements supplémentaires, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans le présent document, afin de l'aider à évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Nous nous engageons à justifier de telles demandes et à documenter clairement ces décisions.

Ce document devrait être lu conjointement avec l'avis d'accompagnement et les articles pertinents de la *Loi sur les aliments et drogues* et son Règlement et les sections d'autres lignes directrices qui s'appliquent.

1	Table des matières	
2	Aperçu.....	1
3	Contexte.....	1
4	Objectif stratégique.....	2
5	Énoncé de politique.....	2
6	Portée et application.....	2
7	Termes et définitions.....	3
8	Exigences réglementaires	1
9	Présentation des données désagrégées.....	1
10	Pratiques exemplaires en matière de données désagrégées	1
11	À propos des pratiques exemplaires en matière de données désagrégées.....	1
12	Considérations relatives à la conception du protocole.....	1
13	Évaluation de l'hétérogénéité.....	2
14	Plan sur les données désagrégées.....	4
15	Collecte et analyse des données	1
16	Sous-groupes principaux	1
17	Sexe.....	1
18	Âge.....	1
19	Ethnicité.....	2
20	Analyse et interprétation des données désagrégées et production de rapports sur celles-ci.....	3
21	Transparence.....	1
22	Arbre décisionnel des données désagrégées.....	1
23	Nous joindre.....	1
24		

25 Aperçu

26 Contexte

27 Les présentes lignes directrices aideront les promoteurs à interpréter les modifications au *Règlement sur les*
28 *aliments et drogues* (le Règlement) qui les obligent à présenter des données d'essais cliniques désagrégées
29 selon le sexe, l'âge et l'ethnicité, s'ils ont déjà été menés conformément aux lois ou aux règlements en
30 vigueur aux [États-Unis](#) ou en [Europe](#).

31 Il est de pratique courante de recueillir des données désagrégées par sous-groupes au cours du
32 développement de médicaments (pour voir un exemple, consulter les normes internationales décrites dans la
33 norme [ICH M4E\[R2\]](#)).

34 Les présentes lignes directrices :

- 35 • décrivent les attentes de Santé Canada
- 36 • appuient nos efforts de transparence
- 37 • veillent à ce que les dispositions du règlement sur les données désagrégées soient interprétées de
- 38 façon uniforme

39 La première partie de ces lignes directrices décrit la façon de se conformer aux exigences réglementaires
40 relatives à la présentation de données désagrégées. La deuxième partie fournit des renseignements et des
41 pratiques exemplaires concernant la collecte, l'analyse des données désagrégées ainsi que la production de
42 rapports de preuves cliniques, le cas échéant.

43 Les données désagrégées sont des données obtenues en ventilant des ensembles de données en sous-
44 catégories. Ces sous-catégories sont fondées sur des facteurs comme le sexe, l'âge, l'ethnicité, les
45 comorbidités ou d'autres caractéristiques démographiques des patients.

46 La désagrégation des données est une approche importante en matière de collecte et d'analyse des données
47 dans le développement de médicaments, car elle :

- 48 • permet aux promoteurs et à Santé Canada d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des médicaments dans
- 49 différents sous-groupes
- 50 • veille à la cohérence avec les résultats globaux, dans la mesure du possible
- 51 • indique lorsqu'une surveillance peut être requise pour veiller à l'innocuité et à l'efficacité des
- 52 médicaments auprès de certaines populations après l'autorisation de commercialisation au Canada.

53 La collecte et l'analyse des données désagrégées sont au cœur du [mandat de Santé Canada en matière](#)
54 [d'analyse comparative fondée sur le sexe et le genre plus \(ACFSG Plus\)](#).

55 L'ACFSG Plus est une méthode d'analyse utilisée pour évaluer :

- 56 • la façon dont les groupes diversifiés de femmes, d'hommes et de personnes non binaires peuvent
- 57 être touchés par les politiques, les programmes et les initiatives
- 58 • les différences dans la façon dont des groupes de personnes (sous-groupes) réagissent à un
- 59 médicament quant à son efficacité et à son innocuité

60

61 Le « plus » dans ACFSG Plus reconnaît que l'ACFSG va au-delà des différences biologiques (sexe) et
62 socioculturelles (genre). Il démontre l'importance de l'intersectionnalité, qui renvoie aux facteurs multiples
63 qui se recoupent pour faire de nous ce que nous sommes, notamment :

- 64 • le sexe
- 65 • l'âge
- 66 • l'ethnicité
- 67 • le genre
- 68 • l'emplacement géographique

69 Objectif stratégique

70 Les personnes qui participent aux essais cliniques devraient représenter la population qui utilisera le
71 médicament. Ce point est important, car les caractéristiques intrinsèques (génétiques, physiologiques) et
72 extrinsèques (culturelles, environnementales) d'une population, y compris l'âge, le sexe et l'ethnicité,
73 peuvent mener à des effets thérapeutiques différents. Seulement certains de ces facteurs, intrinsèques et
74 extrinsèques, pouvant influencer sur la réaction d'une personne à un médicament sont connus.

75 Les groupes de patients sont souvent hétérogènes selon de nombreux facteurs (par exemple, le sexe, l'âge et
76 l'ethnicité).

77 Ces facteurs soulignent l'importance de recruter des participants représentatifs dans le cadre d'essais
78 cliniques afin que les données puissent être désagrégées et analysées de façon significative par sous-groupes
79 d'intérêt (par exemple, le sexe, l'âge, l'ethnicité, les comorbidités, et l'utilisation de médicaments).

80 Santé Canada tire parti de l'expérience d'autres administrations en se conformant aux lois et aux règlements
81 en vigueur au sein de la U.S. Food and Drug Administration et de l'Agence européenne des médicaments
82 (EMA).

83 Pour en savoir plus sur les facteurs intrinsèques et extrinsèques, veuillez consulter les lignes directrices et les
84 études suivantes :

- 85 • [ICH E5 : Facteurs ethniques influant sur l'acceptabilité des données cliniques d'origine](#)
86 [étrangère](#) (Directive tripartite harmonisée de la CIH : Conférence internationale sur l'harmonisation
87 des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain –
88 PDF, en anglais seulement)
- 89 • [ICH E8 : Considérations générales relatives aux études cliniques](#) (PDF, en anglais seulement)

90 Énoncé de politique

91 Les modifications apportées au Règlement visent à :

- 92 • obtenir des données désagrégées et des analyses de sous-groupes qui peuvent aider à évaluer les
93 différences dans les principaux paramètres d'efficacité ou d'innocuité entre des sous-groupes
94 pronostiques pertinents sur le plan clinique
- 95 • accroître la transparence en évaluant la diversité des personnes qui participent aux essais cliniques
96 pour chaque médicament ainsi qu'en produisant des rapports à ce sujet

97 Portée et application

98 Les présentes lignes directrices s'adressent aux promoteurs qui présenteront une demande d'autorisation de
99 mise en marché d'un médicament à usage humain à Santé Canada.

100 La portée de ces lignes directrices comprend les médicaments à usage humain. Ces médicaments sont
101 réglementés par la Direction générale des produits de santé et des aliments conformément à la *Loi sur les*
102 *aliments et drogues* et son Règlement.

103 Termes et définitions

104 **Données désagrégées** : Données obtenues en divisant les ensembles de données agrégées ou à grande
105 échelle en sous-catégories, comme le sexe, l'âge et l'ethnicité, ou une combinaison de ces sous-catégories
106 (ou d'autres).

107 **Plan sur les données désagrégées** : Un plan conçu pour guider la collecte et l'évaluation des données
108 désagrégées selon l'âge, le sexe, le groupe ethnique et les covariables connexes. Le plan sert à déterminer si
109 un traitement peut agir sur le profil bénéfices-risques de sous-groupes particuliers et la façon dont il agit à
110 cette fin.

111 **Genre** : Les rôles, les comportements, les expressions et les identités que la société crée pour les filles, les
112 femmes, les garçons, les hommes et les personnes de diverses identités de genre. Le genre influence la façon
113 dont les gens se perçoivent et perçoivent les autres, leur manière d'agir et d'interagir, ainsi que la répartition
114 du pouvoir et des ressources dans la société.

115 L'identité de genre n'est ni binaire (fille/femme, garçon/homme) ni statique. Elle s'inscrit plutôt dans un
116 continuum et peut évoluer au fil du temps.

117 Il existe une grande diversité dans :

- 118 • la manière dont les personnes et les groupes comprennent, vivent et expriment le genre par les rôles
119 qu'elles adoptent
- 120 • les attentes à leur égard
- 121 • les relations avec les autres
- 122 • les manières complexes dont le genre est institutionnalisé dans la société

123 Veuillez consulter la définition des Instituts de recherche en santé du Canada pour les termes suivants :

- 124 • [Qu'est-ce que le genre?](#) [Qu'est-ce que le sexe?](#)

125 **Évaluation de l'hétérogénéité** : Une évaluation visant à déterminer si des différences quant à l'efficacité ou à
126 l'innocuité du traitement sont prévues entre les sous-groupes de l'ensemble de la population à l'étude. Cette
127 évaluation est un aspect clé de la conception du protocole d'essai clinique. Elle doit décrire les mesures prises
128 pour établir s'il y a, ou s'il peut y avoir, des différences d'importance clinique en fonction de l'âge, du sexe et
129 de l'ethnicité en réponse au traitement à l'étude.

130 **Sexe** : Un ensemble d'attributs biologiques chez les humains et les animaux. Il est principalement lié aux
131 caractéristiques physiques ou physiologiques, comme les chromosomes, l'expression génique, les niveaux
132 d'hormones et leur fonction ainsi que l'anatomie de l'appareil reproducteur.

133 On décrit généralement le sexe en termes binaires, « femme » ou « homme », mais il existe des variations
134 touchant les attributs biologiques définissant le sexe ainsi que l'expression de ces attributs.

135 Le sexe se distingue du genre, qui renvoie aux rôles, aux comportements, aux expressions et aux identités
136 que la société attribue aux filles, aux femmes, aux garçons, aux hommes et aux personnes de diverses
137 identités de genre.

138 Exigences réglementaires

139 Présentation des données désagrégées

140 Santé Canada exige maintenant que les présentations de drogue nouvelle (PDN) et les suppléments de
141 niveau I à une présentation de drogue nouvelle (SPDN) pour les médicaments à usage humain comprennent
142 des données cliniques qui ont été désagrégées.

143 Pour obtenir des renseignements sur ces exigences, veuillez consulter la page Web suivante :

- 144 • [Changements survenus après l'avis de conformité : Document sur l'innocuité et l'efficacité](#)

145 Dans un premier temps, ces exigences s'appliqueront lorsque les promoteurs :

- 146 • auront présenté des données cliniques désagrégées selon le sexe, l'âge et l'ethnicité
 - 147 ○ en fonction des exigences législatives ou réglementaires relatives à l'autorisation de mise en
 - 148 marché établies par la FDA ou l'EMA

149 Nous nous attendons à ce que les promoteurs effectuent l'analyse d'autres sous-groupes, le cas échéant (par
150 exemple, les comorbidités, l'utilisation actuelle et antérieure de médicaments). Il s'agit d'une pratique
151 courante dans la conception d'essais cliniques.

152 Actuellement :

- 153 • La FDA exige des données désagrégées selon le sexe, l'ethnicité et l'âge
- 154 • L'EMA exige des données sur le sexe et l'âge, ainsi qu'une justification si ces données ne sont pas
- 155 disponibles

156 Lorsque les 2 ensembles de données sont disponibles, nous préférons les données de la FDA sur le sexe, l'âge
157 et l'ethnicité, dans la mesure du possible.

158 Lorsque les promoteurs n'ont pas déjà présenté de données désagrégées à la FDA ou à l'EMA, nous les
159 encourageons fortement à fournir ces données à Santé Canada, dans la mesure du possible. Vous devez
160 fournir une justification si votre présentation ne comprend pas ces données. La justification doit comprendre
161 la raison pour laquelle les données désagrégées ne s'appliquent pas à la présentation actuelle ou la raison
162 pour laquelle elles n'ont pas été incluses.

163 En général, les essais cliniques ne visent pas à évaluer l'efficacité et l'innocuité dans des sous-groupes avec
164 une rigueur statistique. Ils ne comptent pas un nombre suffisant de participants pour faciliter une telle
165 évaluation. Pour ces raisons, nous comprenons que les résultats de telles analyses sont de nature descriptive
166 et exploratoire et qu'ils doivent être interprétés avec prudence.

167 Pratiques exemplaires en matière de données désagrégées

168 À propos des pratiques exemplaires en matière de données désagrégées

169 Le recrutement de participants divers aux essais cliniques et la réalisation d'analyses pertinentes de sous-
170 groupes demeurent d'une importance cruciale afin de pouvoir déterminer :

- 171 • s'il existe des différences entre les sous-groupes en fonction de l'ensemble des données cliniques
- 172 • s'il convient de procéder à une surveillance plus poussée après la mise en marché du médicament, si
173 cela est possible et applicable
- 174 • si la population des essais cliniques reflète entièrement la diversité de la population qui utilisera le
175 médicament à l'essai

176 La collecte et l'analyse des données désagrégées constituent un aspect clé de toutes les phases du cycle de
177 vie d'un produit de santé :

- 178 • Conception de l'étude
- 179 • Choix de la posologie
- 180 • Essais et évaluation
- 181 • Validation clinique
- 182 • Analyse et gestion des risques
- 183 • Transparence et production de rapports
- 184 • Surveillance de l'innocuité ultérieure à la mise en marché

185 Considérations relatives à la conception du protocole

186 Cette section présente les renseignements à prendre en compte dans la conception d'un protocole d'essai
187 clinique pour les médicaments à usage humain, en particulier les essais de phase 3 et 4. Ces renseignements
188 aideront les promoteurs à recruter des participants divers aux essais cliniques et à planifier les analyses
189 appropriées des sous-groupes.

190 Il est de pratique courante que la diversité des participants aux essais cliniques vise à refléter la population
191 qui utilisera le médicament. Avant de présenter une demande d'autorisation de mise en marché au Canada,
192 les médicaments doivent être évalués auprès de participants qui représentent l'ensemble des personnes
193 susceptibles de recevoir le médicament, dans la mesure du possible.

194 Par exemple :

- 195 • [Considérations relatives à l'inclusion des femmes dans les essais cliniques et à l'analyse des données](#)
196 [selon le sexe](#)

197 Il est également important que les résultats des essais cliniques s'appliquent aux populations susceptibles
198 d'utiliser le médicament. Les données probantes pouvant aider à évaluer les profils bénéfiques-risques de
199 sous-groupes particuliers sont générées par la collecte :

- 200 • des données désagrégées selon l'âge, le sexe et l'ethnicité des participants
- 201 • d'autres caractéristiques de base pertinentes sur le plan clinique

202 Comme mentionné, les différences quant à l'âge, au sexe et à l'ethnicité peuvent contribuer à divers profils
203 d'efficacité et d'innocuité des médicaments, par exemple :

- 204 • [Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics may impact drug safety and](#)
205 [effectiveness in some contexts](#) (en anglais seulement)

206 De même, les données provenant de divers groupes ethniques peuvent nécessiter des paramètres de
207 traitement différents. Par exemple :

- 208 • différentes recommandations de posologie pour les produits thérapeutiques, entre autres :
 - 209 ○ la diminution de la dose de départ de statines chez les [patients asiatiques](#)
 - 210 ○ des doses plus élevées de tacrolimus chez les [patients noirs](#)

211 Il est entendu que les différences ethniques dans le métabolisme des médicaments sont en grande partie
212 attribuables aux différences génétiques et génomiques. Ces différences peuvent influencer directement sur
213 l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion des médicaments.

214 Les facteurs génétiques et génomiques influencent la composition enzymatique globale d'une personne.
215 Certaines mutations ou certains variants géniques sont plus courants dans des groupes ethniques
216 particuliers. Cette situation contribue à la variabilité pharmacocinétique dans ces sous-groupes. Par exemple,
217 les variants géniques qui influent sur les protéines de transport ont une incidence sur l'innocuité et l'efficacité
218 des statines. De même, les variants géniques ont également des effets sur l'expression des enzymes, qui
219 influent à leur tour sur la biodisponibilité et l'élimination du tacrolimus.

220 Pour en savoir plus :

- 221 • [The pharmacogenomics of statins](#) (en anglais seulement)
- 222 • [Safety and efficacy of statins in Asians](#) (en anglais seulement)
- 223 • [Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics](#) (en anglais seulement)
- 224 • [Genotype-guided tacrolimus dosing in African American kidney transplant recipients](#) (en anglais
225 seulement)
- 226 • [Impact of ABCG2 and SLCO1B1 polymorphisms on pharmacokinetics of rosuvastatin, atorvastatin,
227 and simvastatin acid in Caucasian and Asian subjects: A class effect?](#) (en anglais seulement)
- 228 • [African-American race modifies the influence of tacrolimus concentrations on acute rejection and
229 toxicity in kidney transplant recipients](#) (en anglais seulement)

230 Évaluation de l'hétérogénéité

231 Une évaluation de l'hétérogénéité (EH) est une évaluation visant à déterminer si des différences quant à
232 l'efficacité ou à l'innocuité du traitement sont prévues entre les sous-groupes de l'ensemble de la population
233 à l'étude. L'EH devrait décrire les mesures prises pour établir s'il y a, ou s'il peut y avoir, des différences
234 d'importance clinique sur le plan clinique de l'âge, du sexe et de l'ethnicité en réponse au médicament à
235 l'essai.

236 La FDA décrit une approche semblable dans les lignes directrices suivantes :

- 237 • [Diversity plans to improve enrollment of participants from underrepresented racial and ethnic
238 populations in clinical trials: Draft guidance for industry](#) (en anglais seulement)

239 Pour veiller à ce que divers sous-groupes soient pris en compte de façon significative dans le développement
240 et la mise à l'essai d'un médicament, une EH globale doit être effectuée au début du programme de
241 développement clinique. Cette EH déterminera la meilleure façon d'aborder le développement clinique et la
242 conception des essais.

243 Les promoteurs devront mettre à jour l'EH, au besoin, au cours du processus de développement, à mesure
244 que des renseignements supplémentaires sur les sources d'hétérogénéité émergeront des premiers essais.
245 Ces sources supplémentaires d'hétérogénéité peuvent nécessiter d'autres données à l'appui.

246

247 Si l'EH indique qu'on ne prévoit pas de différences de traitement entre les sous-groupes, l'inscription devra
248 tout de même être vaste et tenir compte de l'épidémiologie des maladies. Une vaste inscription des
249 populations représentatives :

- 250 • permettra des analyses de sous-groupes
- 251 • pourrait permettre l'évaluation de l'uniformité des effets d'un essai à l'autre, le cas échéant

252 Pour en savoir plus :

- 253 • [ICH E9 : Principes statistiques pour les essais cliniques](#) (en anglais seulement)

254 Par ailleurs, si l'EH ou les données probantes tirées d'études antérieures ou en cours indiquent des
255 différences significatives dans l'un ou l'autre des sous-groupes étudiés, les promoteurs devront tenir compte
256 de ces différences lorsqu'ils planifient, conçoivent et analysent des études individuelles dans le cadre du
257 programme de développement clinique. Cela implique la conception de plans visant à recruter suffisamment
258 de patients représentatifs pour être en mesure d'analyser le profil bénéfices-risques dans les sous-groupes
259 pertinents, dans la mesure du possible.

260 Pour en savoir plus, veuillez consulter les lignes directrices suivantes de l'EMA :

- 261 • [Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials](#) (en anglais seulement)

262 S'il est possible d'obtenir des réponses différentes au traitement entre les sous-groupes, les promoteurs
263 devront explorer les raisons possibles de l'hétérogénéité et les décrire aux étapes de la conception des essais.
264 Les analyses devraient tenir compte de ces différences potentielles. Remarque : Dans certains cas, ce type
265 d'analyse peut être réalisable seulement lors de l'analyse de toutes les données cliniques ou de la
266 surveillance après la mise en marché.

267 Les facteurs connus qui peuvent avoir une incidence sur l'innocuité et l'efficacité du médicament entre les
268 sous-groupes devraient éclairer l'EH. Les promoteurs devraient tenir compte de la physiopathologie de la
269 maladie, des facteurs prédictifs ou pronostiques déjà relevés, de la plausibilité biologique, de l'épidémiologie
270 de la maladie ou de la catégorie de médicaments thérapeutiques.

271 Les renseignements sur certaines maladies sont parfois limités, de sorte qu'il peut être difficile d'évaluer
272 l'hétérogénéité potentielle propre à un sous-groupe. Pour compléter leur EH, les promoteurs devraient
273 trouver des sources de données pertinentes dans la littérature universitaire ou chercher des données
274 probantes du monde réel.

275 Les promoteurs peuvent utiliser des études non cliniques pour fournir des données complémentaires. Par
276 exemple, les études de pharmacologie et de toxicologie menées sur des animaux mâles et femelles peuvent
277 indiquer des différences potentielles liées au sexe en matière de concentration-réponse, d'innocuité ou
278 l'efficacité.

279 Pour comprendre la façon dont les études non cliniques peuvent appuyer et éclairer les données probantes
280 des essais cliniques, veuillez consulter les directives harmonisées de l'ICH pour les essais cliniques,
281 notamment :

- 282 • [ICH E8](#) : Considérations générales relatives aux études cliniques (en anglais seulement)
- 283 • [ICH S9](#) : Évaluation non clinique des produits pharmaceutiques anticancéreux (en anglais seulement)
- 284 • [ICH S11](#) : Tests non cliniques sur l'innocuité à l'appui du développement de produits
285 pharmaceutiques pédiatriques (en anglais seulement)
- 286 • [ICH M3\(R2\)](#) : Directive sur les études d'innocuité non cliniques requises pour les études cliniques
287 chez l'humain (en anglais seulement)

288 À mesure que l'EH oriente la conception de l'étude et le plan d'inscription, les promoteurs devraient l'inclure
289 dans leur matériel de présentation pour les demandes d'essai clinique ou d'autorisation de mise en marché.

290 Il convient de noter que le contenu des lignes directrices actuelles s'applique au document précédent,
291 notamment :

- 292 • [Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques](#) (en
293 anglais seulement)

294 Plan sur les données désagrégées

295 Un plan sur les données désagrégées (PDD) sert à déterminer les paramètres de la collecte de données
296 désagrégées et des analyses subséquentes. En appuyant la collecte et l'évaluation de données désagrégées
297 selon l'âge, le sexe, les groupes ethniques et d'autres covariables connexes, le PDD aide les promoteurs à
298 déterminer si un traitement peut avoir une incidence sur le profil bénéfices-risques de sous-groupes
299 particuliers et la façon dont il peut l'influencer.

300 Le contenu du PDD devrait être fondé sur les conclusions de l'EH. Pour soutenir l'analyse des sous-groupes,
301 les promoteurs devraient chercher à inscrire une proportion de personnes dont l'âge, le sexe et l'ethnicité
302 sont représentatifs de la population qui utilisera le médicament, ou encore, selon les proportions indiquées
303 par l'EH.

304 Autrement, les promoteurs devraient :

- 305 • justifier la façon dont les critères d'inscription assurent une représentation acceptable de la
306 population visée
- 307 • expliquer si un facteur autre que l'âge, le sexe, l'ethnicité est un facteur principal de l'hétérogénéité
308 sur lequel le plan sur les données désagrégées devrait être fondé

309 De façon générale, ces recommandations s'appliquent à tous les essais. Cependant, elles visent plus
310 directement les études de phases 3 et 4, car ces essais comprennent généralement plus d'inscriptions de
311 patients que les essais antérieurs.

312 Le PDD et la soumission des données doivent décrire :

- 313 • le nombre prévu de participants à chaque étude
 - 314 ○ la façon dont le promoteur recueillera les données du sous-groupe tout au long du cycle de
315 vie du médicament
- 316 • la façon dont l'âge, le sexe et l'ethnicité ainsi que d'autres covariables connexes seront évalués
- 317 • la façon dont les différences potentielles seront prises en compte
 - 318 ○ par exemple, par une inscription enrichie ou restreinte (en sélectionnant ou en limitant
319 certaines caractéristiques des patients), en menant des essais de confirmation et ainsi de
320 suite, le cas échéant

321 Cette description optimisera les discussions préliminaires sur les sous-groupes et établira une stratégie pour
322 tenir compte de ces divers sous-groupes avant le début des essais, au besoin. Par exemple :

- 323 • si l'on sait, dès le début, que le traitement n'est efficace que dans certains sous-groupes, l'inscription
324 à l'essai pourrait alors être limitée à ces populations
- 325 • si l'on sait qu'un facteur ayant une incidence sur les sous-groupes montre une valeur pronostique, les
326 groupes de traitement pourraient alors être répartis en fonction de ce facteur à l'étape de la
327 randomisation, au moyen de la stratification

328 Les promoteurs devraient indiquer les détails de l'EH et du PDD, y compris les stratégies d'inscription, dans
329 les sections appropriées du protocole d'étude clinique et du plan d'analyse statistique (PAS). Les résultats, les
330 analyses et la discussion applicables doivent figurer dans le rapport d'étude clinique (REC).

331 Pour les données soumises dans le REC, les promoteurs devraient :

- 332 • saisir des données désagrégées sur les participants inscrits et ayant terminé l'essai
 - 333 ○ préciser l'âge et le sexe en tant que covariables dans les analyses pharmacocinétiques de la
 - 334 population, comme il est d'usage
 - 335 ○ inclure l'ethnicité, qui peut avoir une incidence sur l'interprétation de l'efficacité ou de
 - 336 l'innocuité des médicaments dans les sous-groupes, ainsi que sur les paramètres cliniques
 - 337 d'utilisation
 - 338 ○ ajouter la modélisation et les analyses pharmacométriques est conseillé
- 339 • présenter des données clés sur l'efficacité et l'innocuité selon l'âge, le sexe et l'ethnicité et décrire si
- 340 des modifications au traitement (par exemple, la dose ou le régime de dosage) sont nécessaires pour
- 341 les sous-groupes
 - 342 ○ les constatations cliniques pertinentes peuvent être pris en compte dans l'étiquetage des
 - 343 produits, conformément à la [ligne directrice sur les monographies de produit](#) de Santé
 - 344 Canada

345 Nous encourageons les promoteurs à discuter avec la direction générale pertinente de Santé Canada dès le
346 début du processus. Les promoteurs peuvent également demander une rétroaction au cours des réunions
347 préalables à la présentation d'une demande d'essai clinique ou pendant les réunions préalables à la
348 présentation d'une PDN ou d'un SPDN.

349 La ligne directrice suivante contient de plus amples renseignements sur les réunions préalables à la PDN ou
350 au SPDN :

- 351 • [Gestion des présentations et des demandes de drogues](#)

352 Collecte et analyse des données

353 Les facteurs déterminants pour la collecte et l'analyse des données désagrégées comprennent les sous-
354 groupes et les paramètres clés pour l'analyse, l'interprétation et la production de rapports.

355 Les promoteurs devraient préciser la stratégie d'inscription et d'évaluation des données des sous-groupes
356 dans le protocole avant d'inscrire les participants aux essais cliniques.

357 Sous-groupes principaux

358 Les variables à prendre en compte lors de la conception d'essais cliniques sont spécifiques au domaine
359 thérapeutique particulier dans lequel l'étude est menée. Toutefois, il y a des facteurs clés à prendre en
360 considération afin d'inclure aux essais cliniques des participants dont le sexe, l'âge ou l'ethnicité sont
361 diversifiés. Il est entendu que l'inscription représentative en fonction de l'âge, du sexe et des sous-groupes
362 ethniques peut poser des défis.

363 Les promoteurs devraient tenir compte des raisons possibles pouvant expliquer leurs difficultés à recruter
364 certaines populations. Dans un tel cas, vous devriez élaborer des stratégies pour améliorer l'inscription et la
365 conservation dans les sous-groupes d'intérêt, selon les besoins.

366 Pour en savoir plus, veuillez consulter les lignes directrices suivantes de la FDA :

- 367 • [Enhancing the diversity of clinical trial populations - Eligibility criteria, enrollment practices and trial](#)
368 [designs](#) (en anglais seulement)

369 Sexe

370 Incorporez un nombre représentatif de femmes et d'hommes dans les essais cliniques, selon la population
371 visée qui utilisera le médicament.

372 Afin de cerner les différences potentielles liées au sexe et d'en tenir compte lors de la planification des essais
373 cliniques, nous recommandons que les femmes (comme celles ayant l'âge de procréer ou qui sont
374 ménopausées) soient incluses le plus tôt possible à l'étape de la recherche sur les essais cliniques.

375 Pour en savoir plus les éléments à considérer lors de la collecte et de l'analyse des données relatives au sexe,
376 veuillez consulter le document d'orientation suivant :

- 377 • [Considérations relatives à l'inclusion des femmes dans les essais cliniques et à l'analyse des données](#)
378 [selon le sexe](#)

379 Âge

380 Les groupes d'âge qui reflètent la prévalence clinique de la maladie devraient être convenablement
381 représentés. Cela permet d'analyser divers groupes d'âge, au besoin.

382 Nous recommandons de fournir une désagrégation détaillée des groupes d'âge. Par exemple, afin de mieux
383 éclairer les décisions relatives au traitement pour les patients gériatriques en pratique clinique, les patients
384 plus âgés peuvent être regroupés en groupes d'âge de 65 à 74 ans, de 75 à 84 ans et de plus de 85 ans, plutôt
385 que de combiner tous les groupes d'âge dans une catégorie de 65 ans et plus.

386 Pour en savoir plus, veuillez consulter les directives suivantes :

- 387 • [ICH E7 : Études à l'appui des groupes spéciaux : Gériatrie](#) (en anglais seulement)
- 388 • [FDA : Inclusion of older adults in cancer clinical trials](#) (en anglais seulement)

389

390 Une désagrégation détaillée des sous-groupes pédiatriques correspondant à la biologie du développement
391 spécifique à la pharmacologie des médicaments est également recommandée, par exemple les :

- 392 • nouveau-nés prématurés
- 393 • nouveau-nés à terme (0 à 27 jours)
- 394 • nourrissons et tout-petits (28 jours à 23 mois)
- 395 • enfants (2 à 11 ans)
- 396 • adolescents (12 à 16 ou 18 ans)

397 Le développement neurocognitif, la puberté, les changements hormonaux et le poids sont des exemples de
398 processus ou de caractéristiques à prendre en compte lors de la planification et de l'analyse des données sur
399 les sous-groupes pédiatriques ainsi que lors de l'établissement de rapports sur celles-ci.

400 Pour en savoir plus :

- 401 • [ICH E11 : Recherche clinique sur les produits médicaux dans la population pédiatrique](#) (en anglais
402 seulement)

403 Ethnicité

404 Pour évaluer les différences possibles liées à l'ethnicité parmi la population qui utilisera le médicament, nous
405 recommandons que des proportions représentatives des sujets soient inscrites aux essais cliniques. Veuillez
406 noter que les éléments suivants peuvent varier :

- 407 • sous-groupes ethniques particuliers selon la population qui devrait utiliser le médicament
- 408 • le contexte géopolitique où les essais cliniques auront lieu et où la demande d'autorisation de mise
409 en marché sera présentée

410 Pour les essais menés au Canada, les personnes qui déclarent leur ethnicité devraient se référer
411 aux [classifications de Statistique Canada](#). Les classifications actuelles des groupes de population comprennent
412 les suivantes :

- 413 • Arabe
- 414 • Noir
- 415 • Blanc
- 416 • Philippin
- 417 • Coréen
- 418 • Chinois
- 419 • Japonais
- 420 • Asiatique de l'Ouest
- 421 • Asiatique du Sud
- 422 • Latino-Américain
- 423 • Asiatique du Sud-Est
- 424 • autre groupe (préciser)

425 Les peuples autochtones qui comprennent les Premières Nations, les Métis et les Inuits constituent un autre
426 groupe de population clé au Canada. Les répondants devraient pouvoir sélectionner les catégories qui
427 s'appliquent.

428 Pour les essais menés ailleurs, les promoteurs devraient suivre les catégories de déclaration de l'organisme
429 de réglementation national respectif, si elles sont disponibles. Des données plus détaillées sur l'ethnicité
430 peuvent être requises dans certaines conditions avec des modèles héréditaires précis.

431 Les normes de déclaration varient d'un pays à l'autre, ce qui rend difficile la mise en commun des données à
432 des fins comparatives. Par conséquent, les promoteurs devraient définir clairement les sous-groupes dans
433 leurs protocoles.

434 Analyse et interprétation des données désagrégées et production de rapports sur 435 celles-ci

436 Les promoteurs devraient stratifier l'analyse des principaux résultats en matière d'efficacité et d'innocuité
437 selon l'âge, le sexe et l'ethnicité, le cas échéant. Ces résultats devraient être interprétés avec prudence, étant
438 donné la possibilité d'un nombre limité de participants inscrits dans certains sous-groupes et d'une confusion
439 par d'autres facteurs.

440 Pour obtenir des conseils sur l'analyse et l'interprétation des données des sous-groupes, veuillez consulter la
441 directive suivante :

- 442 • [Section 5.7, « Sous-groupes, interactions et covariables » d'ICH E9](#) (en anglais seulement)

443 Si les différences observées entre les divers sous-groupes peuvent être interprétées et sont jugées
444 pertinentes sur le plan clinique, les promoteurs devraient chercher à savoir si les résultats sont
445 biologiquement plausibles ou s'ils pourraient avoir été obtenus par hasard. À la suite d'une évaluation
446 approfondie, les promoteurs devraient examiner les résultats qui sont biologiquement plausibles et qui
447 peuvent donc avoir une incidence sur le profil bénéfices-risques du médicament dans le ou les sous-groupes
448 pertinents.

449 Dans de tels cas, Santé Canada peut :

- 450 • demander des données supplémentaires
- 451 • mettre en œuvre des conditions
- 452 • recommander un étiquetage particulier
- 453 • exiger une surveillance après la mise en marché ou des études supplémentaires
- 454 • exiger des mesures supplémentaires de réduction des risques

455 Les promoteurs devraient inclure :

- 456 • une description des méthodes et de l'approche du protocole d'essai clinique et du PAS, le cas
457 échéant
- 458 • les résultats, les analyses et la discussion subséquente dans le rapport d'étude clinique (REC)

459 Afin d'évaluer la cohérence des constatations relatives à l'efficacité et à l'innocuité dans les sous-groupes
460 pertinents, les promoteurs devraient présenter les résultats en fonction des analyses décrites dans le PDD (et
461 consignées dans les sections appropriées du protocole d'étude clinique et du PAS). Ces résultats devraient
462 être inclus dans la section appropriée du REC, le cas échéant.

463 Plus précisément, les promoteurs devraient également inclure :

- 464 • un tableau présentant des données démographiques désagrégées par groupe de traitement
465 ([ICH M4](#))
- 466 • les résultats des sous-groupes pour les mesures principales dans les sections correspondantes sur
467 l'efficacité et l'innocuité, le cas échéant
- 468 • une discussion sur les différences jugées cliniquement pertinentes et biologiquement plausibles dans
469 le profil bénéfices-risques propres à l'âge, au sexe ou à l'ethnicité, le cas échéant

470 **Transparence**

471 Santé Canada continuera de communiquer des renseignements à jour sur les médicaments à usage humain.
472 Vous trouverez les renseignements suivants en ligne :

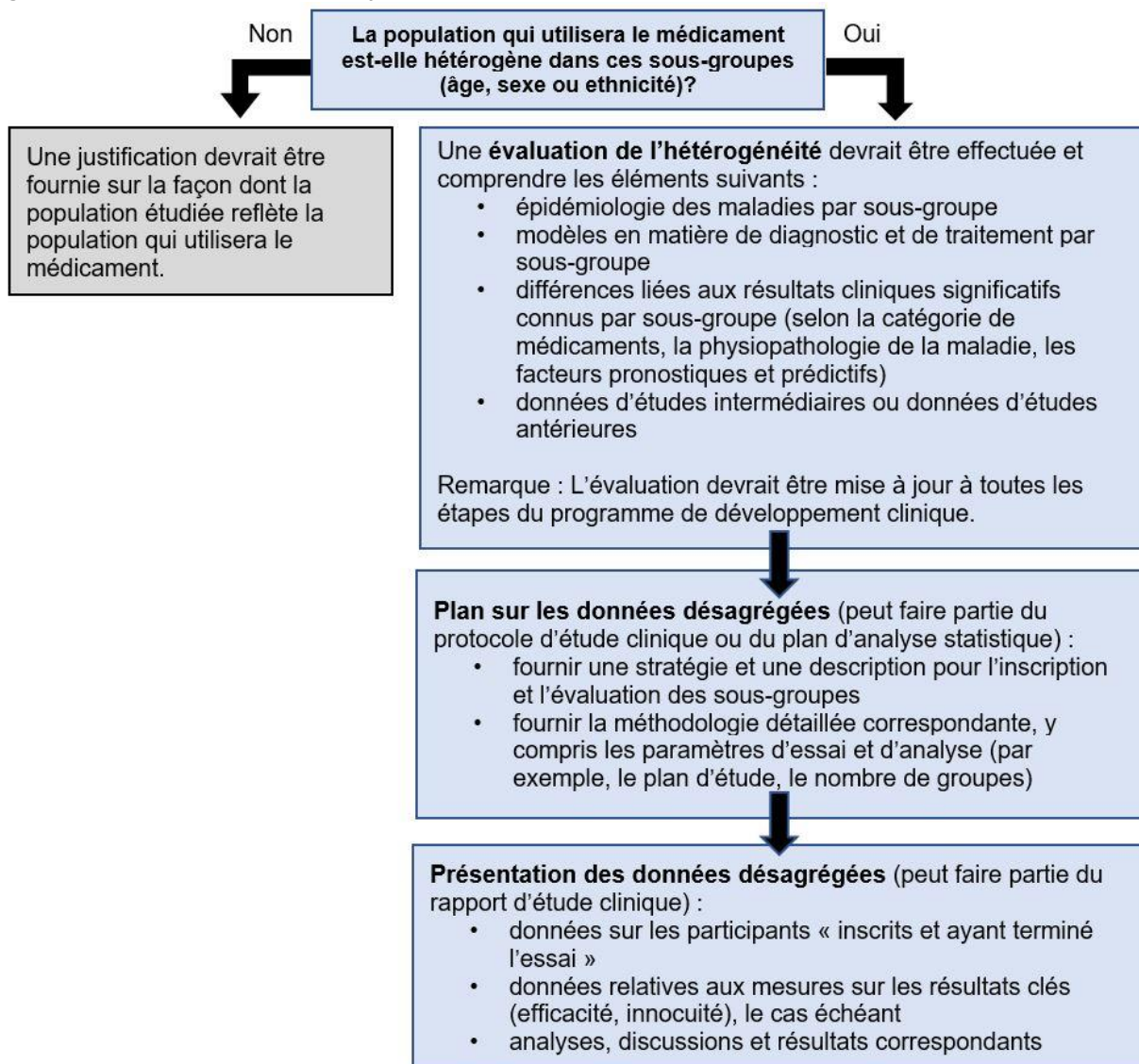
- 473 • [Base de données des avis de conformité \(AC\)](#) : contient les AC délivrés pour les médicaments à usage
474 humain et vétérinaire
- 475 • [Base de données sur les produits pharmaceutiques](#) : contient des renseignements sur les numéros
476 d'identification des médicaments délivrés pour les médicaments à usage humain et vétérinaire, y
477 compris la monographie des médicaments à usage humain et l'étiquetage des médicaments à usage
478 vétérinaire
- 479 • Portail des médicaments et des produits de santé : contient des [Sommaires des décisions](#)
480 [réglementaires](#) et les [documents de Sommaire des motifs de décision](#), qui décrivent la justification
481 de Santé Canada pour l'approbation de médicaments d'ordonnance à usage humain
- 482 • [Portail des renseignements cliniques](#) : contient des renseignements cliniques, y compris des données
483 désagrégées, présentés par les promoteurs pour demander l'approbation de médicaments à usage
484 humain en vertu du titre 8 du *Règlement sur les aliments et drogues* (RAD)

485 Les renseignements affichés ne contiendront aucun renseignement commercial confidentiel.

486 Arbre décisionnel des données désagrégées

487 L'arbre décisionnel des données désagrégées présente des questions clés pour orienter la conception des
488 essais cliniques, en fonction de la population qui utilisera le médicament à l'essai. L'arbre décisionnel résume
489 le contenu de la section « Considérations relatives à la conception du protocole ».

490 **Figure 1. Arbre décisionnel : Conception de l'étude**



491

492 **Nous joindre**

493 Envoyez vos questions à la direction appropriée de Santé Canada :

494 Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques (DMBR)

495 Bureau des affaires réglementaires

496 Direction générale des produits de santé et des aliments

497 Santé Canada

498 Courriel : brdd.ora@hc-sc.gc.ca

499 Direction des médicaments pharmaceutiques (DMP)

500 Direction générale des produits de santé et des aliments

501 Santé Canada

502 Courriel : pharma_drug_enquiries-renseignements_medicaments_pharma@hc-sc.gc.ca

503 Direction des produits de santé naturels et sans ordonnance (DPSNSO)

504 Direction générale des produits de santé et des aliments

505 Santé Canada

506 Courriel : nnhpd.consultation-dpsnso@hc-sc.gc.ca

507 Direction des produits de santé commercialisés (DPSC)

508 Direction générale des produits de santé et des aliments

509 Santé Canada

510 Courriel : mhpd-dpsc@hc-sc.gc.ca

511 Pour toute question ou tout commentaire sur les présentes lignes directrices :

512 Centre de la politique, de la pédiatrie et de la collaboration internationale

513 Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques

514 Direction générale des produits de santé et des aliments

515 Santé Canada

516 Courriel : brdd-cppic_brdd-cppci@hc-sc.gc.ca

517 Liens connexes

518 Gouvernement du Canada

- 519 • [Qu'est-ce que l'Analyse comparative entre les sexes plus?](#)
- 520 • [Document d'orientation : Considérations relatives à l'inclusion des femmes dans les essais cliniques et à l'analyse des données selon le sexe](#)

522 FDA

- 523 • [Exigences de la FDA relatives aux données désagrégées](#) (en anglais seulement)
- 524 • [Guidance document: Diversity plans to improve the enrollment of participants from underrepresented racial and ethnic populations in clinical trials](#) (en anglais seulement)

526 EMA

- 527 • [Exigences de la EMA relatives aux données désagrégées](#)

528 ICH

- 529 • [Directives de l'ICH dans la série sur l'innocuité et l'efficacité](#) (en anglais seulement)