



AVIS

Notre référence: 08-119122-123

L'adoption pour l'ICH¹ ligne directrice: Définitions pour les biomarqueurs génomiques, la pharmacogénomique, la pharmacogénétique et les catégories pour le codage des échantillons et des données génomiques - ICH thème E15

Santé Canada a le plaisir d'annoncer l'adoption de cette ligne directrice de l'ICH Définitions pour les biomarqueurs génomiques, la pharmacogénomique, la pharmacogénétique et les catégories pour le codage des échantillons et des données génomiques (E15).

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

En adoptant cette ligne directrice de l'ICH, Santé Canada fait siens les principes et les pratiques qui y sont énoncés. Ce document doit être lu en parallèle avec cette d'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices applicables du Santé Canada, incluant la ligne directrice de Santé Canada intitulée *Présentation de l'information pharmacogénomique*.

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/applic-demande/guides/pharmaco/pharmaco_guid_ld-fra.php

Santé Canada est conscient que la portée et l'objet de ses lignes directrices actuelles peuvent ne pas toujours correspondre en totalité à ceux des lignes directrices de l'ICH qui sont introduites dans le cadre de l'engagement du Santé Canada envers l'harmonisation à l'échelle internationale et le Processus de l'ICH. Dans de tels cas, les lignes directrices de l'ICH adoptées par du Santé Canada auront préséance.

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

¹ *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use*

Plusieurs lignes directrices, incluant celle-ci, sont disponibles sur le site Internet de Santé Canada.

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

Pour les médicaments

Division de la gestion de projets
réglementaires
Bureau de la transformation des processus
opérationnels
Direction des produits thérapeutiques
Téléphone : 613-954-6481
Télécopieur : 613-952-9310
Courriel : RPM_Division-
GPR_Division@hc-sc.gc.ca

Pour les produits biologiques

Division des affaires réglementaires
Centre des politiques et des affaires
réglementaires
Direction des produits biologiques et des
thérapies génétiques
Téléphone : 613-957-1722
Télécopieur : 613-941-1708
Courriel : BGTD_RAD_Enquiries@hc-
sc.gc.ca

Pour les instruments médicaux

Division des services d'homologation
Bureau des matériels médicaux
Direction des produits thérapeutiques
Téléphone : 613-957-7285
Télécopieur : 613-941-4726
Courriel : mgr-isd_mdbrpd@hc-sc.gc.ca

Pour les produits de santé commercialisés

Direction des produits de santé
commercialisés
Téléphone : 613-954-6522
Télécopieur : 613-952-7738
Courriel : MHPD_DPSC@hc-sc.gc.ca



LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L' INDUSTRIE

Définitions pour les biomarqueurs génomiques, la pharmacogénomique, la pharmacogénétique et les catégories pour le codage des échantillons et des données génomiques,
ICH thème E15

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Date d'approbation	2008/04/03
Date mise en vigueur	2008/08/13

Direction générale des produits de santé et des aliments

<p>Notre Mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.</p> <p style="text-align: right;"><i>Santé Canada</i></p>	<p>Le mandat de la DGPSA est d'adopter une approche intégrée à la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments:</p> <ul style="list-style-type: none"> • en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de santé et des aliments; et • en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé. <p style="text-align: right;"><i>Direction générale des produits de santé et des aliments</i></p>
--	---

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2008

Également disponible en français sous le titre: Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample Coding Categories ICH Topic E15

AVANT-PROPOS

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

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

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

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

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

E15
Histoire du document

Code*	Histoire	Date
E15	Approbation par le Comité directeur à l'étape 4 et mise en consultation publique	25 octobre 2006

E15	Approbation par le Comité directeur à l'étape 4 et la recommandation pour adoption aux trois organismes de réglementation de l'ICH	1 novembre 2007
-----	--	-----------------

* Code comme par le nouveau système de codification adoptée par le Comité directeur de l'ICH en novembre 2007

TABLE DES MATIÈRES

1. INTRODUCTION.....	1
1.1 Objectif de la ligne directrice.....	1
1.2 Contexte.....	1
1.3 Portée de la ligne directrice.....	1
2. LIGNE DIRECTRICE.....	1
2.1 Biomarker génomique.....	2
2.1.1 Définition.....	2
2.1.2 Renseignements additionnels.....	2
2.2 Pharmacogénomique et pharmacogénétique.....	3
2.2.1 Définitions.....	3
2.2.1.1 Pharmacogénomique.....	3
2.2.1.2 Pharmacogénétique.....	3
2.2.2 Renseignements additionnels.....	3
2.3 Catégories pour le codage des échantillons et des données génomiques.....	3
2.3.1 Données et échantillons identifiés.....	4
2.3.2.1 Données et échantillons à codage unique.....	4
2.3.2.2 Données et échantillons anonymes.....	4
2.3.2 Données et échantillons codés.....	4
2.3.3 Données et échantillons anonymisés.....	5
2.3.5 Renseignements additionnels.....	6

1. INTRODUCTION

1.1 Objectif de la ligne directrice

Pour harmoniser les stratégies de réglementation des médicaments, il importe de s'assurer que des définitions de termes uniformes sont utilisées par tous les participants à l'ICH. Une entente sur les définitions facilitera l'intégration de la discipline de la pharmacogénomique et de la pharmacogénétique dans les processus globaux de mise au point et d'approbation des médicaments.

1.2 Contexte

Il y a bien des chances que la pharmacogénomique et la pharmacogénétique améliorent la découverte, la mise au point et l'utilisation de médicaments. Chacune des régions de l'ICH a publié des lignes directrices, ou des documents théoriques, spécifiques sur la pharmacogénomique et la pharmacogénétique et est en train d'en élaborer d'autres. Or, faute d'uniformité dans la définition des termes couramment utilisés, les autorités réglementaires, les comités d'éthique et les promoteurs risquent d'employer des termes divergents dans la documentation et les lignes directrices réglementaires ou leur interprétation risque de différer.

1.3 Portée de la ligne directrice

La présente ligne directrice contient des définitions des termes clés dans la discipline de la pharmacogénomique et de la pharmacogénétique, notamment pour les biomarqueurs génomiques, la pharmacogénomique, la pharmacogénétique ainsi que les catégories pour le codage des échantillons et des données génomiques. Les processus de validation et de qualification des biomarqueurs génomiques, les données relatives à leur utilisation prévue et les critères d'acceptation dans les diverses régions de l'ICH dépassent le cadre de la présente ligne directrice. Cette dernière sera révisée et élargie, s'il y a lieu, pour tenir compte des nouvelles données scientifiques dans la discipline de la pharmacogénomique et de la pharmacogénétique.

2. LIGNE DIRECTRICE

On trouvera ci-dessous des définitions pour un marqueur génomique, la pharmacogénomique, la pharmacogénétique ainsi que pour les catégories de codage des échantillons et des données génomiques. Comme la définition de ce qui constitue un biomarqueur génomique est essentielle à la compréhension des définitions de la pharmacogénomique et de la pharmacogénétique, elle est donc présentée d'abord. D'autres renseignements utiles pour comprendre certains aspects abordés dans chacune des définitions sont également fournis. Certains des principes décrits dans la présente ligne directrice peuvent s'appliquer à la protéomique, à la métabolomique et à d'autres disciplines connexes.

2.1 Biomarqueur génomique

2.1.1 Définition

Un biomarqueur génomique désigne :

Une caractéristique mesurable de l'ADN et/ou de l'ARN qui est un indicateur des processus biologiques normaux, des processus pathogènes et/ou de la réponse à des interventions thérapeutiques ou autres.

2.1.2 Renseignements additionnels

1. Un biomarqueur génomique pourrait, par exemple, être une mesure de :
 - L'expression d'un gène;
 - La fonction d'un gène;
 - La régulation d'un gène.
2. Un biomarqueur génomique peut consister en une ou plusieurs caractéristiques de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et/ou de l'acide ribonucléique (ARN).
3. Les caractéristiques de l'ADN comprennent, entre autres:
 - Les polymorphismes mononucléotidiques (SNP);
 - La variabilité de courtes séquences répétées;
 - Les haplotypes;
 - Les modifications de l'ADN, p. ex. méthylation;
 - Les délétions ou insertions d'un (de) nucléotide(s) simple(s);
 - Les variations dans le nombre de copies;
 - Les réarrangements cytogénétiques, p. ex. translocations, duplications, délétions ou inversions.
4. Les caractéristiques de l'ARN comprennent, entre autres:
 - Les séquences d'ARN;
 - Les niveaux d'expression de l'ARN;
 - Le traitement de l'ARN, p. ex. épissage et édition;
 - Les concentrations de micro-ARN.
5. La définition d'un biomarqueur génomique ne se limite pas aux échantillons humains, mais s'applique aux échantillons de virus et d'agents infectieux de même qu'aux échantillons d'origine animale; autrement dit, elle est applicable aux biomarqueurs génomiques utilisés dans les études non cliniques et/ou toxicologiques.

6. N'entrent pas dans la définition d'un biomarqueur génomique la mesure et la caractérisation des protéines ou des métabolites de faible poids moléculaire.

2.2 Pharmacogénomique et pharmacogénétique

2.2.1 Définitions

2.2.1.1 Pharmacogénomique

La pharmacogénomique (PGx) désigne:

L'étude des variations des caractéristiques de l'ADN et de l'ARN dans la réponse à un médicament.

2.2.1.2 Pharmacogénétique

La pharmacogénétique (PGt) est une subdivision de la pharmacogénomique (PGx) et désigne:

L'étude des variations dans la séquence d'ADN en réponse à un médicament.

2.2.2 Renseignements additionnels

1. Le terme *médicament* devrait être considéré comme synonyme de produit (médicinal) expérimental, produit médicamenteux et produit pharmaceutique (y compris les vaccins et d'autres produits biologiques).
2. La PGx et la PGt s'appliquent aux activités comme la découverte de médicaments, la mise au point de médicaments et la pratique clinique.
3. La réponse à un médicament englobe les processus d'absorption et d'élimination des médicaments (p. ex. la pharmacocinétique (PK)), de même que les effets pharmacologiques (p. ex. la pharmacodynamique (PD), l'efficacité et les effets indésirables de médicaments).
4. Les définitions de la PGx et de la PGt ne s'appliquent pas à d'autres disciplines comme la protéomique et la métabolomique.

2.3 Catégories pour le codage des échantillons et des données génomiques

La recherche en PGx et en PGt repose sur l'utilisation d'échantillons biologiques pour produire des données. Une définition harmonisée du codage de ces échantillons et des données connexes facilitera l'emploi de nouveaux médicaments en recherche et développement.

Il existe quatre catégories générales de codage : identifié, codé, anonymisé et anonyme. Les données ou échantillons codés peuvent être désignés par un code unique ou un double code.

Les répercussions de l'usage d'une catégorie spécifique de codage des données et des échantillons devraient être prises en considération lors de la conception d'études scientifiques en PGx et PGt.

Certaines répercussions sont présentées dans la section qui suit et sont résumées au tableau 1.

2.3.1 Données et échantillons identifiés

Les données et échantillons identifiés portent des identificateurs personnels comme le nom ou des numéros d'identification (p. ex. sécurité sociale ou numéro d'assurance national). Comme il est possible de retracer directement un sujet à partir des échantillons et des données connexes, on peut prendre certaines mesures, p. ex. retirer un échantillon ou retourner des résultats individuels à la demande du sujet. L'emploi de données et d'échantillons identifiés permet d'exercer une surveillance clinique, de suivre le sujet et d'ajouter de nouvelles données relatives au sujet. Avec ce type d'identification, la protection des renseignements personnels est comparable à la confidentialité générale des soins de santé dans la pratique médicale quotidienne. Les données et échantillons identifiés ne conviennent pas généralement aux essais cliniques pour la mise au point de médicaments.

2.3.2 Données et échantillons codés

Les données et échantillons codés se voient assigner au moins un code spécifique mais ne portent aucun identificateur personnel.

2.3.2.1 Données et échantillons à codage unique

Les données et échantillons à codage unique ne portent habituellement qu'un seul code spécifique et aucun identificateur personnel. Il est possible, à partir des données ou des échantillons, de remonter jusqu'à un individu précis en utilisant une seule clé de codage. En général, le chercheur clinicien est responsable du maintien de la clé de codage. Comme les échantillons et les données connexes peuvent être indirectement reliés à un sujet par la clé de codage, il est possible de prendre des mesures, p. ex. retirer un échantillon ou retourner des résultats individuels à la demande du sujet. L'utilisation de données et d'échantillons désignés par un code unique permet d'exercer une surveillance clinique, de suivre le sujet ou d'ajouter de nouvelles données relatives au sujet. L'emploi d'un code unique est la pratique courante dans la recherche clinique et offre des garanties

additionnelles pour protéger l'identité des sujets comparativement à la confidentialité générale des soins de santé et à la protection des renseignements personnels dans la pratique médicale de tous les jours.

2.3.2.2 Données et échantillons doublement codés

Les données et échantillons doublement codés se voient assigner au départ un code spécifique et ne portent aucun identificateur personnel. Les données et échantillons sont ensuite codés une seconde fois, le second code étant lié au premier par une seconde clé de codage. Il est possible, à partir des données ou des échantillons, de remonter jusqu'au sujet en utilisant les deux clés de codage. En général, le chercheur clinicien est responsable du maintien de la première clé de codage et n'a pas accès à la seconde clé de codage. Comme les deux clés de codage permettent très indirectement de retracer le sujet, il peut être possible de prendre des mesures, p. ex. retirer un échantillon ou retourner des résultats individuels à la demande du sujet. Toutefois, d'autres mécanismes électroniques ou techniques peuvent être ajoutés en vue de limiter la capacité de retracer un sujet donné à partir d'un résultat génotypique. Par exemple, un processus informatique spécifique peut permettre l'ajout de nouvelles données sur un sujet mais empêcher de relier les données génotypiques à l'identificateur personnel du sujet. L'emploi de données et d'échantillons doublement codés permet d'exercer une surveillance clinique, de suivre le sujet ou d'ajouter de nouvelles données relatives au sujet. L'utilisation du second code assure une confidentialité et une protection des renseignements personnels additionnelles par rapport à l'usage d'un code unique. Il faut avoir accès aux deux clés de codage pour relier des données et des échantillons à un identificateur personnel.

2.3.3 Données et échantillons anonymisés

Les données et échantillons anonymisés reçoivent d'abord un code unique ou un double code, mais le lien entre les identificateurs d'un sujet et le(s) code(s) particulier(s) est par la suite supprimé. Une fois que le lien a été supprimé, il n'est plus possible de retracer des sujets précis à partir des données et des échantillons en utilisant la ou les clés de codage. L'anonymisation vise à empêcher la réidentification des sujets. Comme les échantillons et données connexes anonymisés ne permettent pas de remonter jusqu'aux sujets, il n'est pas possible de prendre des mesures, p. ex. retirer un échantillon ou retourner des résultats individuels, même à la demande d'un sujet. Le recours à des données et à des échantillons anonymisés ne permet pas d'exercer une surveillance clinique, de suivre un sujet ni d'ajouter de nouvelles données relatives à un sujet. La suppression de la ou des clés de codage reliant les données et échantillons aux

identificateurs d'un sujet assure une confidentialité et une protection des renseignements privés additionnelles par rapport à celles offertes par les données et échantillons codés, car il n'est plus possible de réidentifier les sujets en utilisant les clés de codage.

2.3.4 Données et échantillons anonymes

Les données et échantillons anonymes ne portent jamais d'identificateurs personnels lorsqu'ils sont initialement recueillis, et une clé de codage n'est pas non plus produite. Il n'est donc pas possible de retracer des sujets précis à partir des échantillons et des données génomiques. Dans certains cas, seules des données cliniques limitées peuvent être associées à des échantillons anonymes (p. ex. échantillons de sujets diabétiques, de sexe masculin, âgés de 50 à 55 ans, dont le cholestérol est > 240 mg/dL). Comme on ne peut remonter aux sujets à partir des échantillons et des données connexes anonymes, il est impossible de prendre certaines mesures, p. ex. retirer un échantillon ou retourner des résultats individuels, même à la demande d'un sujet. Le recours à des données et à des échantillons anonymes ne permet pas d'exercer une surveillance clinique, de suivre un sujet ni d'ajouter de nouvelles données.

2.3.5 Renseignements additionnels

La question de l'utilisation d'une catégorie de codage spécifique et de l'obtention afférente du consentement éclairé des sujets déborde le cadre de la présente ligne directrice et ne sera pas abordée.

Dans les documents relatifs à la recherche, p. ex. le document de consentement éclairé, on devrait décrire dans quelles conditions on peut, à partir des données génomiques, remonter jusqu'aux identificateurs personnels d'un sujet pour quelque motif que ce soit, notamment pour le retour de données génomiques à un sujet.

Tableau 1 : Résumé des catégories de codage des données et des échantillons génomiques

Catégorie de codage des échantillons		Lien entre les identificateurs personnels du sujet et les données sur les biomarqueurs génomiques	Possibilité de remonter jusqu'au sujet (mesures possibles, notamment le retrait d'un échantillon ou le retour de résultats génomiques individuels à la demande du sujet)	Capacité d'exercer une surveillance clinique, de suivre un sujet ou d'ajouter de nouvelles données	Degré de confidentialité et de protection des renseignements personnels
<i>Identifiés</i>		Oui (lien direct) Permet d'identifier les sujets	Oui	Oui	Similaire à la confidentialité et à la protection des renseignements personnels dans les soins de santé en général
<i>Codage</i>	<i>unique</i>	Oui (lien indirect) Permet d'identifier les sujets (par une clé de codage spécifique, unique)	Oui	Oui	Norme pour la recherche clinique
	<i>double</i>	Oui (lien très indirect) Permet d'identifier les sujets (par les deux clés de codage spécifiques)	Oui	Oui	Confidentialité et protection des renseignements personnels supplémentaires par rapport à l'utilisation d'un code unique
<i>Anonymisés</i>		Non Ne permet pas de réidentifier les sujets car les clés de codage ont été supprimées	Non	Non	Les données et échantillons génomiques ne sont plus liés au sujet car la ou les clés de codage ont été supprimées
<i>Anonymes</i>		Non Des identificateurs n'ont jamais été recueillis et des clés de codage n'ont jamais été utilisées Ne permet pas d'identifier les sujets	Non	Non	Les données et échantillons génomiques n'ont jamais été liés au sujet