



LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L' INDUSTRIE

Structure et contenu des rapports d'étude clinique
ICH thème E3

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

1996

Direction générale des produits de santé et des aliments

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

Santé Canada

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

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

Direction générale des produits de santé et des aliments

LAISSEZ VOTRE ORDINATEUR FAIRE LES RECHERCHES!

...Vous voulez savoir comment commercialiser un nouveau médicament?

...Vous souhaitez obtenir des renseignements au sujet du processus de réglementation des médicaments?

...Vous voulez connaître quels sont les médicaments les plus récemment autorisés au Canada?

...Vous souhaitez avoir un accès direct à nos formulaires et à nos politiques?

...Vous voulez connaître quelles sont les contraintes en matière d' étiquetage des médicaments?

Vous pouvez obtenir ces renseignements et plusieurs autres en consultant

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

à

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

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 1996

Disponible au Canada par l'entremise de
Santé Canada - Publications
Edifice Brooke Claxton, L. A. #0913A
Pré Tunney
OTTAWA (Ontario)
K1A 0K9

téléphone : (613) 954-5995

télécopieur : (613) 941-5366

also available in English under the following Title: Structure and Content of Clinical Study Reports

N° de catalogue H42-2/67-10-1996F

ISBN 0-662-81708-7

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.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION À LA LIGNE DIRECTRICE	1
1. PAGE DE TITRE	4
2. RÉSUMÉ	5
3. TABLE DES MATIÈRES DE CHAQUE RAPPORT D'ÉTUDE CLINIQUE	5
4. LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DÉFINITION DES TERMES	5
5. ÉTHIQUE	5
5.1 Comité d'éthique indépendant (CEI) ou conseil d'évaluation des établissements (CEE)	5
5.2 Étude menée conformément à l'éthique	5
5.3 Information et consentement des patients	6
6. CHERCHEURS ET STRUCTURE ADMINISTRATIVE DE L'ÉTUDE	6
7. INTRODUCTION	7
8. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	7
9. PLAN DE L'ÉTUDE	7
9.1 Conception et plan d'ensemble de l'étude - Description	7
9.2 Discussion au sujet de la conception de l'étude, notamment du choix des groupes témoins	8
9.3 Sélection de la population à l'étude	10
9.3.1 Critères d'inclusion	10
9.3.2 Critères d'exclusion	10
9.3.3 Patients éliminés du traitement ou de l'évaluation	10
9.4 Traitements	11
9.4.1 Traitements administrés	11
9.4.2 Nom des produits à l'étude	11
9.4.3 Méthode de répartition des patients entre les groupes de traitement ...	11
9.4.4 Sélection des doses à l'étude	12
9.4.5 Sélection et chronologie de la dose de chaque patient	12
9.4.6 Insu	12
9.4.7 Traitement antérieur et concomitant	13
9.4.8 Respect du traitement	14

9.5	Variables d'efficacité et d'innocuité	14
9.5.1	Mesures d'efficacité et d'innocuité évaluées et tableau récapitulatif	14
9.5.2	Pertinence des mesures	15
9.5.3	Principales variables d'efficacité	15
9.5.4	Mesures des concentrations de médicaments	16
9.6	Assurance de la qualité des données	16
9.7	Méthodes statistiques prévues dans le protocole et détermination de la taille de l'échantillon	17
9.7.1	Plans statistiques et analytiques	17
9.7.2	Détermination de la taille de l'échantillon	18
9.8	Modification du déroulement de l'étude ou des analyses prévues	18
10.	PATIENTS À L'ÉTUDE	19
10.1	Patients rejetés	19
10.2	Écarts par rapport au protocole	19
11.	ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ	20
11.1	Ensembles de données analysées	20
11.2	Caractéristiques démographiques et autres caractéristiques de base	20
11.3	Mesures du respect du traitement	22
11.4	Résultats en matière d'efficacité et mise en tableaux des données de chaque patient	22
11.4.1	Analyses d'efficacité	22
11.4.2	Questions statistiques et analytiques	23
11.4.2.1	Rajustements dus aux variables	24
11.4.2.2	Traitement des abandons et des données manquantes	24
11.4.2.3	Analyses intérimaires et surveillance des données	25
11.4.2.4	Études multicentriques	25
11.4.2.5	Comparaison multiple et multiplicité	26
11.4.2.6	Utilisation d'un «sous-ensemble d'efficacité» des patients	26
11.4.2.7	Études produit actif-témoin visant à démontrer l'équivalence	27
11.4.2.8	Examen des sous-groupes	27
11.4.3	Mise en tableaux des données individuelles sur la réaction	27
11.4.4	Dose du médicament, concentration du médicament et relations avec la réaction	29
11.4.5	Interactions médicament-médicament et médicament-maladie	29
11.4.6	Représentations par patient	29
11.4.7	Conclusions au sujet de l'efficacité	30

12.	ÉVALUATION DE L'INNOCUITÉ	30
12.1	Ampleur de l'exposition	31
12.2	Événements indésirables (EI)	32
	12.2.1 <i>Bref résumé des événements indésirables</i>	32
	12.2.2 <i>Représentation des événements indésirables</i>	32
	12.2.3 <i>Analyse des événements indésirables</i>	34
	12.2.4 <i>Liste des événements indésirables par patient</i>	34
12.3	Décès, autres événements indésirables sérieux et autres événements indésirables importants	36
	12.3.1 <i>Liste de décès, d'autres événements indésirables sérieux et d'autres événements indésirables importants</i>	36
	12.3.1.1 Décès	36
	12.3.1.2 Autres événements indésirables sérieux	36
	12.3.1.3 Autres événements indésirables importants	36
	12.3.2 <i>Exposés sur les décès, les autres événements indésirables sérieux et certains autres événements indésirables importants</i>	37
	12.3.3 <i>Analyse et discussion au sujet des décès, des autres événements indésirables sérieux et des autres événements indésirables importants</i> ..	38
12.4	Évaluation de laboratoire clinique	38
	12.4.1 <i>Liste des mesures de laboratoire individuelles par patient (16.2.8) et de chaque valeur de laboratoire anormale (14.3.4)</i>	38
	12.4.2 <i>Évaluation de chaque paramètre de laboratoire</i>	39
	12.4.2.1 Valeurs de laboratoire dans le temps	40
	12.4.2.2 Modifications individuelles touchant les patients	40
	12.4.2.3 Anomalies individuelles cliniquement importantes	41
12.5	Signes vitaux, constatations physiques et autres observations liées à l'innocuité	41
12.6	Conclusions au sujet de l'innocuité	42
13.	DISCUSSION ET CONCLUSIONS GÉNÉRALES	42
14.	TABLEAUX, FIGURES ET GRAPHIQUES MENTIONNÉS NE FIGURANT PAS DANS LE TEXTE	42
14.1	Données démographiques	43
14.2	Données sur l'efficacité	43
14.3	Données sur l'innocuité	43
	14.3.1 <i>Représentation des événements indésirables</i>	43
	14.3.2 <i>Listes des décès et des autres événements indésirables sérieux et importants</i>	43
	14.3.3 <i>Exposés sur les décès, sur d'autres événements indésirables sérieux et sur certains autres événements indésirables importants</i>	43
	14.3.4 <i>Liste des valeurs de laboratoire anormales (chaque patient)</i>	43

15.	LISTE DES RÉFÉRENCES	43
16.	ANNEXES	43
16.1	Renseignements sur l'étude	44
16.1.1	Protocole et modification du protocole	44
16.1.2	Cahier d'observations (une page seulement)	44
16.1.3	Liste des CEI ou des CEE (ainsi que le nom du président du comité ou du conseil selon les exigences de l'organisme de réglementation) – Échantillons représentatifs des renseignements écrits à l'intention du patient et de formulaires de consentement	44
16.1.4	Liste des chercheurs et des autres principaux participants à l'étude, y compris de brefs curriculum vitae (une page) ou des résumés équivalents de la formation et de l'expérience pertinentes en vue de mener une étude clinique	44
16.1.5	Signature des chercheurs principaux, des coordonnateurs ou du médecin responsable nommé par le promoteur, selon l'exigence de l'organisme de réglementation	44
16.1.6	Liste des patients qui reçoivent des médicaments à l'essai ou des produits à l'étude à partir de lots spécifiques, quand on a utilisé plus d'un lot ...	44
16.1.7	Schéma et codes de randomisation (identification des patients et affectation au traitement)	44
16.1.8	Certificats de vérification (le cas échéant) (voir les annexes IVa et IVb de la ligne directrice)	44
16.1.9	Documentation sur les méthodes statistiques	44
16.1.10	Documentation sur les méthodes de normalisation et les procédures d'assurance de la qualité interlaboratoires, le cas échéant	44
16.1.11	Publications fondées sur l'étude	44
16.1.12	Publications importantes dont la référence figure dans le rapport ...	45
16.2	Liste des données sur les patients	45
16.2.1	Patients rejetés	45
16.2.2	Écart par rapport au protocole	45
16.2.3	Patients exclus de l'analyse de l'efficacité	45
16.2.4	Données démographiques	45
16.2.5	Données sur le respect du traitement ou sur la concentration du médicament (le cas échéant)	45
16.2.6	Données sur les réactions individuelles en matière d'efficacité	45
16.2.7	Listes des événements indésirables (chaque patient)	45
16.2.8	Liste des mesures de laboratoire individuelles par patient, selon les exigences des organismes de réglementation	45
16.3	Cahiers d'observations (CO)	45

16.3.1	CO des décès, des autres événements indésirables sérieux et des retraits pour cause d'EI	45
16.3.2	Autres CO présentés	45
16.4	Listes de données individuelles sur les patients (Listes d'archives américaines)	45
ANNEXE I: RÉSUMÉ		46
ANNEXE II: SIGNATURE DES CHERCHEURS PRINCIPAUX, DES COORDONNATEURS OU DU MÉDECIN RESPONSABLE NOMMÉ PAR LE PROMOTEUR		48
ANNEXE III a: CONCEPTION DE L'ÉTUDE ET CALENDRIER DES ÉVALUATIONS		49
ANNEXE III b: CONCEPTION DE L'ÉTUDE ET CALENDRIER DES ÉVALUATIONS		50
ANNEXE IV a: PATIENTS REJETÉS		51
ANNEXE IV b: PATIENTS REJETÉS		52
ANNEXE V: LISTE DES PATIENTS QUI ONT CESSÉ DE SUIVRE LE TRAITEMENT		53
ANNEXE VI: LISTE DES PATIENTS ET DES OBSERVATIONS EXCLUS DE L'ANALYSE DE L'EFFICACITÉ		54
ANNEXE VII: NOMBRE DE PATIENTS EXCLUS DE L'ANALYSE DE L'EFFICACITÉ		55
ANNEXE VIII: ORIENTATION À L'ÉGARD DE LA SECTION 11.4.2 – QUESTIONS STATISTIQUES ET ANALYTIQUES, ET ANNEXE 16.1.9		56

INTRODUCTION À LA LIGNE DIRECTRICE

Cette ligne directrice vise à permettre la compilation d'un seul rapport d'étude clinique qui pourra être accepté par tous les organismes de réglementation des régions de la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain (l'ICH). Les ajouts particuliers à un organisme de réglementation seront constitués de modules qui seront assimilables à des annexes et qui seront accessibles sur demande, selon les exigences réglementaires des régions.

Le rapport d'étude clinique décrit dans cette ligne directrice est un rapport complet et «intégré» d'une étude individuelle de tout agent thérapeutique, prophylactique ou diagnostique (appelé ci-après médicament ou traitement) menée auprès de patients, où la description, les exposés et les analyses cliniques et statistiques sont intégrés en un seul rapport. Ce rapport comporte des tableaux et des figures, dans le corps du texte ou à la fin de celui-ci, ainsi que des annexes qui renferment le protocole, des exemples de cahiers d'observations, des renseignements au sujet des chercheurs, des renseignements au sujet des médicaments à l'essai ou des produits à l'étude, notamment les produits actifs-témoins ou de comparaison, de la documentation statistique et technique, des publications connexes, des listes de données sur les patients et des détails statistiques et techniques, comme les dérivations, les calculs, les analyses et les sorties d'ordinateur. Le rapport complet et exhaustif d'une étude ne devrait pas être établi par le simple assemblage de rapports cliniques et statistiques distincts. Bien que cette ligne directrice vise surtout les essais d'efficacité et d'innocuité, la structure et les principes fondamentaux décrits peuvent être applicables à d'autres types d'essai, comme les études de pharmacologie clinique. Selon la nature et l'importance de ces études, un rapport moins détaillé pourra convenir.

La ligne directrice vise à aider les promoteurs à établir un rapport complet, sans ambiguïté, bien organisé et facile à évaluer. Le rapport devrait comporter une explication claire du choix des caractéristiques essentielles de la conception de l'étude et suffisamment d'information au sujet du plan, des méthodes et du déroulement de l'étude, afin d'éviter toute ambiguïté sur la manière dont elle a été menée. Le rapport et ses annexes devraient aussi comporter suffisamment de données sur chaque patient, entre autres des données démographiques et de base, ainsi que des détails sur les méthodes analytiques, qui permettront la répétition des analyses critiques à la demande des organismes de réglementation. Il est également de la plus haute importance que toutes les analyses, les tableaux et les figures comportent, dans le texte ou à l'intérieur de la table, une identification claire des ensembles de patients d'où ils proviennent.

Selon la politique d'évaluation de l'organisme de réglementation, des rapports abrégés établis au moyen de données sommaires ou dont on a omis certaines sections, peuvent être acceptables en cas d'études non contrôlées ou d'autres études n'ayant pas pour but d'établir l'efficacité (mais une étude contrôlée en matière d'innocuité devrait faire l'objet d'un rapport complet), d'études qui présentent des lacunes graves, d'études interrompues ou d'études contrôlées qui portent sur des affections n'ayant de toute

évidence rien à voir avec les pathologies qui motivent une allégation. Une description complète des aspects relatifs à l'innocuité devrait toutefois être donnée dans les cas susmentionnés. Si l'on présente un rapport abrégé, il devrait comporter suffisamment de détails sur la conception et les résultats afin de permettre à l'organisme de réglementation de déterminer si un rapport complet est nécessaire. En cas de doute au sujet de la nécessité des rapports, il pourra être utile de consulter l'organisme de réglementation.

En présentant la description détaillée du déroulement de l'étude, on pourrait se contenter de répéter la description du protocole initial. Cependant, il est souvent possible de présenter la méthodologie de l'étude de façon plus concise, dans un document distinct. Dans chaque section où l'on décrit la conception et le déroulement de l'étude, il est très important de préciser les caractéristiques de l'étude qui ne sont pas bien décrites dans le protocole, de mentionner les différences entre la façon dont on a mené l'étude et le protocole, et de traiter des méthodes et des analyses statistiques utilisées afin de tenir compte de ces écarts par rapport au protocole prévu.

Le rapport intégré et complet de chaque étude devrait comprendre une description très détaillée de chaque événement indésirable ou des anomalies de laboratoire, mais ces événements et anomalies devraient généralement être réexaminés dans le cadre d'une analyse globale de l'innocuité de toutes les données disponibles dans une demande.

Le rapport devrait décrire les caractéristiques démographiques et toute autre caractéristique éventuellement prédictive de la population à l'étude et, lorsque l'importance de l'étude le permet, on devrait y présenter des données sur les sous-groupes démographiques (p.ex., âge, sexe, race, poids) et d'autres données (p. ex., fonction rénale ou hépatique), de façon à pouvoir déterminer les différences possibles en matière d'efficacité ou d'innocuité. Toutefois, les réactions des sous-groupes devraient généralement être examinées dans la grande base de données qui sert à l'analyse globale.

Les listes de données exigées dans le cadre du rapport (généralement en annexe) sont nécessaires à l'appui des analyses critiques. L'évaluateur devrait pouvoir utiliser facilement et rapidement les listes de données qui font partie du rapport. Ainsi, bien qu'il puisse être souhaitable de verser de nombreuses variables à une seule liste pour en limiter l'importance, cela ne devrait pas nuire à la clarté. Un excès de données ne devrait pas se solder par la surutilisation de symboles au lieu de mots ou d'abréviations claires, ou par le recours à des illustrations trop petites, etc. Il est alors préférable de dresser plusieurs listes.

Le rapport devrait présenter les données selon différents paliers de détail. Des figures et des tableaux récapitulatifs globaux de variables importantes, en matière de démographie, d'efficacité et d'innocuité, peuvent être insérés dans le texte afin d'illustrer des points importants. D'autres figures, listes et tableaux récapitulatifs de variables en matière de démographie, d'efficacité et d'innocuité devraient figurer à (la section 14). Des données individuelles sur les patients qui font partie des groupes particuliers devraient

être transmises sous forme de listes à (l'annexe 16.2). Enfin, toutes les données sur des patients précis (listes d'archives exigées seulement aux États-Unis) devraient figurer à (l'annexe 16.4.)

Dans tout tableau, figure ou liste de données, il faudrait mettre en évidence les valeurs estimées ou dérivées, le cas échéant. Il faudrait donner des explications détaillées sur la manière dont on a estimé ou dérivé ces valeurs et sur les hypothèses sous-jacentes.

Les pages suivantes renferment des instructions détaillées qui visent à fournir au demandeur la quasi-totalité des renseignements qu'on devrait systématiquement transmettre afin de réduire au minimum les demandes d'éclaircissements et d'analyses supplémentaires des données après la présentation. Les exigences exactes quant à la présentation et à l'analyse de données peuvent néanmoins varier selon les situations particulières, évoluer en fonction du temps, varier d'une classe de médicaments à l'autre ou différer selon les régions et on ne peut les décrire en termes généraux; il importe donc de mentionner les directives cliniques et de discuter de la présentation et des analyses de données avec l'organisme chargé de l'évaluation, dans la mesure du possible. Certains organismes offrent des instructions écrites détaillées à l'égard des approches statistiques.

Dans chaque rapport, il faudrait tenir compte de tous les sujets décrits (à moins qu'ils n'aient manifestement aucune pertinence) bien qu'on puisse modifier l'ordre et le regroupement spécifiques des sujets si les solutions de rechange sont plus logiques pour une étude donnée. Dans les annexes, certaines données constituent des exigences précises de certains organismes de réglementation et on devrait les présenter, le cas échéant. Il faudra alors adapter la numérotation en conséquence.

En cas d'essais de très grande envergure, certaines dispositions de cette ligne directrice peuvent se révéler irréalistes ou inappropriées. Au moment de planifier ces études et d'établir des rapports sur celles-ci, il sera utile de communiquer avec les organismes de réglementation afin de déterminer une présentation appropriée des rapports.

Les dispositions de cette ligne directrice devraient être appliquées simultanément aux autres lignes directrices de l'ICH.

1. PAGE DE TITRE

La page de titre devrait comporter les renseignements suivants:

- le titre de l'étude;
- le nom du médicament à l'essai ou produit à l'étude;
- l'indication étudiée;
- si ce n'est pas apparent d'après le titre, une brève description (une ou deux phrases) de la conception (parallèle, croisée, à l'insu, randomisée), de la comparaison (placebo, produit actif, dose-réaction), de la durée, de la dose et de la population à l'étude;
- le nom du promoteur;
- l'identification du protocole (code ou numéro);
- la phase d'élaboration de l'étude;
- la date du début de l'étude (premier patient inscrit ou toute autre définition vérifiable);
- la date de l'arrêt anticipé de l'étude, le cas échéant;
- la date d'achèvement de l'étude (dernier patient l'ayant terminée);
- les nom et affiliation des chercheurs principaux ou des coordonnateurs, ou du médecin responsable nommé par le promoteur;
- nom du signataire pour la société pharmaceutique ou le promoteur (la personne responsable du rapport d'étude pour la société pharmaceutique ou le promoteur. Les nom, numéro de téléphone et numéro de télécopieur des personnes-ressources de la société pharmaceutique ou du promoteur à l'égard des questions soulevées au cours de l'évaluation du rapport d'étude devraient figurer sur cette page ou dans la lettre de demande.);
- une déclaration où l'on confirme la réalisation de l'étude conformément aux bonnes pratiques cliniques (BPC), notamment en matière d'archivage des documents essentiels;
- la date du rapport (donner le titre et la date de tout rapport antérieur sur la même étude).

2. RÉSUMÉ

Il faudrait transmettre un bref résumé de l'étude (ordinairement d'au plus trois pages, voir la présentation type d'un résumé utilisée en Europe, à l'annexe I de la présente ligne directrice). En plus du texte et des valeurs P, le résumé devrait comporter des données numériques pour illustrer les résultats.

3. TABLE DES MATIÈRES DE CHAQUE RAPPORT D'ÉTUDE CLINIQUE

La table des matières devrait comporter:

- le numéro de page ou un autre renseignement pour localiser chaque section, ainsi que les tableaux, les figures et les graphiques récapitulatifs;
- une liste et les coordonnées des annexes, des tableaux et de tout cahier d'observations transmis.

4. LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DÉFINITION DES TERMES

Il faudrait transmettre des listes des abréviations et des listes des définitions des termes spécialisés ou inhabituels ou des unités de mesure utilisés dans le rapport. Les termes abrégés devraient être écrits au long et l'abréviation devrait figurer entre parenthèses à sa première apparition dans le texte.

5. ÉTHIQUE

5.1 Comité d'éthique indépendant (CEI) ou conseil d'évaluation des établissements (CEE)

Il faudrait confirmer que l'étude et toute modification de celle-ci ont été soumises à l'examen d'un comité d'éthique indépendant ou d'un conseil d'évaluation des établissements. Une liste de tous les CEI ou CEE consultés devrait figurer à (l'annexe 16.1.3) et, si l'organisme de réglementation l'exige, on devrait communiquer le nom des présidents des comités ou des conseils.

5.2 Étude menée conformément à l'éthique

Il faudrait confirmer que l'étude a été menée conformément aux principes d'éthique énoncés dans la Déclaration d'Helsinki.

5.3 Information et consentement des patients

Il faudrait décrire comment et quand on a obtenu le consentement éclairé des patients à l'égard de leur inscription (p. ex., au moment de la répartition ou de la présélection).

À (l'annexe 16.1.3), il faudrait transmettre des renseignements écrits représentatifs destinés au patient (s'il y a lieu) et fournir un formulaire type de consentement du patient.

6. CHERCHEURS ET STRUCTURE ADMINISTRATIVE DE L'ÉTUDE

La structure administrative de l'étude (p. ex., chercheur principal, coordonnateur, comité directeur, administration, comités de surveillance et d'évaluation, établissements, statisticien, services de laboratoire central, organisation de recherche contractuelle (ORC), gestion des approvisionnements en matière d'essais cliniques) devrait faire l'objet d'une brève description dans le cadre du rapport.

À (l'annexe 16.1.4), on devrait transmettre une liste des chercheurs et de leurs affiliations, de leur rôle dans l'étude et de leurs compétences (curriculum vitae ou l'équivalent). Une liste analogue des autres personnes dont la participation a influé matériellement sur le déroulement de l'étude devrait aussi figurer à (l'annexe 16.1.4). En cas d'essais de grande envergure auxquels participent de nombreux chercheurs, les exigences précédentes peuvent être réduites à des énoncés de qualités généraux au sujet des personnes qui jouent un rôle particulier dans l'étude. Ces énoncés ne comporteront que le nom, le grade, l'affiliation à un établissement et le rôle de chaque chercheur ou autre participant.

La liste devrait comprendre:

- a) Les chercheurs.
- b) Toute autre personne effectuant des observations de variables primaires ou de toute autre variable importante en matière d'efficacité, comme une infirmière, un infirmier, un auxiliaire médical, un psychologue clinicien, un pharmacien clinicien ou un médecin qui fait partie du personnel d'un établissement. Cette liste ne doit pas forcément comporter une personne qui a simplement joué un rôle à l'occasion, comme par exemple un médecin de garde qui a traité un effet indésirable éventuel ou un remplaçant de l'une des personnes mentionnées précédemment.
- c) L'auteur ou les auteurs du rapport, notamment les biostatisticiens responsables.

Lorsque les organismes de réglementation exigent la signature des chercheurs principaux ou des coordonnateurs, elle devrait être apposée à (l'annexe 16.1.5 voir le formulaire type à l'annexe II). Lorsque ces signatures ne sont pas exigées, le médecin responsable nommé par le promoteur devrait apposer sa signature à (l'annexe 16.1.5).

7. INTRODUCTION

L'introduction devrait comporter une brève déclaration (une page au maximum) qui situe l'étude dans le contexte de la mise au point du médicament à l'essai ou du produit à l'étude et qui fait le lien entre les caractéristiques essentielles de l'étude (p. ex., justification et objectifs, population cible, traitement, durée, principaux résultats) et cette mise au point. Il faudrait identifier ou décrire toute directive pertinente à l'étude en question et suivie pendant l'élaboration du protocole ou toute autre entente ou réunion entre le promoteur ou la société pharmaceutique et les organismes de réglementation.

8. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Il faudrait communiquer une déclaration décrivant les grands objectifs de l'étude.

9. PLAN DE L'ÉTUDE

9.1 Conception et plan d'ensemble de l'étude - Description

Le plan et la conception (configuration) d'ensemble de l'étude (p. ex., parallèle, croisée) devraient être décrits avec concision et clarté, en utilisant des tableaux et des diagrammes au besoin. Si on a utilisé un protocole très semblable dans d'autres études, il peut être utile de le mentionner et de décrire toute différence importante. Le protocole lui-même et toute modification devraient figurer à (l'annexe 16.1) et un spécimen du cahier d'observations (une page seulement; c'est-à-dire qu'il est inutile d'annexer des pages identiques tirées de formulaires servant à des évaluations ou à des consultations distinctes), à (l'annexe 16.1.2). Il faudrait identifier la provenance de tout renseignement de cette section qui n'est pas extrait du protocole.

Les renseignements transmis devraient comprendre:

- les traitements étudiés (médicaments, doses et interventions spécifiques);
- la population à l'étude et le nombre de patients à inclure;
- le niveau et la méthode d'insu ou de masquage (p. ex., ouverte, à double insu, à simple insu, à l'insu des évaluateurs et au su des patients ou des chercheurs);

- le type de comparaisons (p. ex., placebo, aucun traitement, médicament actif, dose-réaction, antécédents) et la configuration de l'étude (parallèle, croisée);
- la méthode d'affectation au traitement (randomisation, stratification);
- l'ordre et la durée de toutes les périodes de l'étude, y compris les périodes qui précèdent la randomisation et qui suivent le traitement, les périodes de retrait du traitement et les périodes de traitement à simple et à double insu. Lorsque les patients sont randomisés, il faudrait le mentionner. Il est généralement utile de représenter graphiquement la conception au moyen d'un diagramme qui comprend le calendrier des évaluations (voir l'exemple aux annexes IIIa et IIIb);
- tout comité de surveillance de l'innocuité et des données ou tout comité spécial de direction ou d'évaluation;
- toute analyse intérimaire.

9.2 Discussion au sujet de la conception de l'étude, notamment du choix des groupes témoins

Il faudrait discuter du choix des témoins et de l'utilisation de la conception, le cas échéant. La présente section renferme des exemples de questions de conception qui méritent de faire l'objet d'une discussion.

En règle générale, les groupes témoins (de comparaison) reconnus sont le groupe témoin simultané au placebo, le groupe témoin simultané à l'absence de traitement, le groupe témoin simultané au traitement actif, le groupe témoin simultané à la comparaison des doses et le groupe témoin fondé sur les antécédents. En plus du type de groupe témoin, voici les autres caractéristiques essentielles de la conception, qui peuvent exiger une discussion: le recours à une conception croisée et la sélection de patients qui ont des antécédents particuliers, comme une réaction ou l'absence de réaction à un médicament donné ou à un élément d'une classe de médicaments. Si l'on n'a pas recours à la randomisation, il importe d'expliquer comment d'autres techniques, le cas échéant, ont permis d'éviter un biais de sélection systématique.

Les problèmes connus ou éventuels liés à la conception de l'étude ou au choix des groupes témoins devraient être analysés en fonction de la maladie et des traitements particuliers à l'étude. Ainsi, en cas de conception croisée, il faudrait tenir compte, entre autres, de la probabilité d'une évolution spontanée de la maladie et des effets résiduels du traitement pendant l'étude.

S'il fallait démontrer l'efficacité en établissant l'équivalence, c'est-à-dire l'absence d'un degré précis d'infériorité du nouveau traitement par comparaison avec un traitement établi, on devrait résoudre les problèmes liés à ces conceptions d'étude. Il faudrait, notamment, dégager une base afin de déterminer l'étude qui peut distinguer le traitement actif du traitement inactif. On pourra tirer parti d'une analyse des études antérieures, qui s'apparentent à l'étude actuelle sur le plan des caractéristiques importantes de la conception (sélection des patients, paramètres de l'étude, durée, dose du produit actif-témoin, traitement concomitant, etc.) et qui révèlent une capacité constante de démontrer la supériorité du médicament actif-témoin sur le placebo.

Il faudrait aussi discuter de la façon d'évaluer la capacité de l'étude actuelle en vue de distinguer l'efficacité de l'inefficacité du traitement. Ainsi, on pourrait déterminer une réaction au traitement (à partir d'études antérieures) qui distinguerait nettement la population traitée d'un groupe non traité. Cette réaction pourrait constituer la modification d'une mesure à partir de la ligne de base ou d'un autre résultat, comme le taux de guérison ou le taux de survie. Le fait d'obtenir cette réaction confirmerait la prévision selon laquelle l'étude peut distinguer le médicament actif d'un médicament inactif. Il faudrait également discuter du degré d'infériorité du traitement (souvent appelé «valeur delta»), dont le non-dépassement devait être démontré au moyen de l'étude.

Les limites des groupes témoins choisis pour leurs antécédents sont bien connues (difficulté d'assurer la comparabilité des groupes traités, incapacité d'assurer l'insu du traitement pour les chercheurs, évolution du traitement ou de la maladie, différence due à l'effet placebo, etc.) et elles méritent une attention particulière.

D'autres caractéristiques particulières de la conception peuvent également mériter une discussion, notamment la présence ou l'absence de périodes d'élimination et la durée de la période de traitement, en particulier dans l'éventualité d'une maladie chronique. Il faudrait expliquer la justification de la sélection des doses et des intervalles posologiques, si elle n'est pas manifeste. Ainsi, l'administration unquotidienne d'un médicament, dont la demi-vie est courte et dont l'effet est étroitement lié à la concentration sanguine en fonction du temps, est habituellement inefficace; si la conception de l'étude fait appel à cette posologie, il faudrait l'expliquer en soulignant, par exemple, les données pharmacodynamiques selon lesquelles l'effet est prolongé par comparaison avec les concentrations sanguines. Il faudrait décrire les interventions qui servent à rechercher des données d'«épuisement» de l'effet médicamenteux à la fin de l'intervalle posologique, comme les mesures de l'effet, juste avant l'administration. De même, dans une étude dose-effet à conception parallèle, il faudrait expliquer le choix des doses.

9.3 Sélection de la population à l'étude

9.3.1 Critères d'inclusion

Il faudrait décrire la population à l'étude et les critères de sélection qui servent à inscrire des patients à l'étude, ainsi que la pertinence de la population aux fins de l'étude en question. Il faudrait présenter les critères diagnostiques particuliers qu'on utilise, de même que les exigences d'une maladie donnée (p. ex., maladie d'une sévérité ou d'une durée particulière, résultats d'un test, échelles d'évaluation ou examens physiques donnés, caractéristiques particulières des antécédents cliniques, comme l'échec ou la réussite d'un traitement antérieur ou d'autres facteurs pronostiques éventuels et tout facteur visant l'âge, le sexe ou l'ethnie).

Il faudrait décrire les critères de dépistage et tout critère supplémentaire de randomisation ou d'inscription à la partie de l'étude consacrée au traitement au moyen du médicament à l'essai ou du produit à l'étude. S'il y a lieu de croire qu'il y avait d'autres critères d'inscription, non définis dans le protocole, il faudrait traiter de leurs répercussions. Ainsi, certains chercheurs peuvent avoir exclu ou inscrit, à d'autres études, des patients qui étaient très malades ou qui présentaient des caractéristiques de base particulières.

9.3.2 Critères d'exclusion

Au moment de l'inscription à l'étude, les critères d'exclusion devraient être précisés, ainsi que la justification (p. ex., préoccupations relatives à l'innocuité, motifs administratifs ou non-pertinence à l'essai). L'incidence des exclusions sur la possibilité de généraliser l'étude devrait faire l'objet d'une discussion à la (section 13) du rapport d'étude ou dans un aperçu de l'innocuité et de l'efficacité.

9.3.3 Patients éliminés du traitement ou de l'évaluation

Il faudrait décrire les motifs préalables à l'élimination des patients de l'observation ou de l'évaluation du traitement, s'il y a lieu, de même que la nature et la durée de toute observation prévue dans le cadre du suivi de ces patients.

9.4 Traitements

9.4.1 Traitements administrés

Il faudrait décrire avec précision les traitements ou les agents diagnostics à administrer dans chaque branche de l'étude, de même que pour chaque période de l'étude, notamment la voie et le mode d'administration, la dose et la posologie.

9.4.2 Nom des produits à l'étude

Dans le cadre du rapport, il faudrait donner une brève description des médicaments à l'essai ou des produits à l'étude (composition, teneur, numéros de lots). Si on a utilisé plus d'un lot de médicament à l'essai ou de produit à l'étude, il faudrait identifier, à (l'annexe 16.1.6), les patients qui ont reçu chaque lot.

Il faudrait dire d'où proviennent les placebos et les produits actifs-témoins ou de comparaison, noter toute modification des produits de comparaison, par rapport à leur état commercial habituel, et décrire les mesures prises afin de veiller à ce que leur biodisponibilité demeure intacte.

Il faudrait décrire la logistique de réapprovisionnement en vue d'essais prolongés de produits à l'étude dont la durée de conservation est limitée ou dont les données de stabilité sont incomplètes. Il faudrait noter toute utilisation des matières à l'essai, au-delà de leur date de péremption, et identifier les patients qui les reçoivent. Il faudrait également décrire les exigences d'entreposage particulières, le cas échéant.

9.4.3 Méthode de répartition des patients entre les groupes de traitement

Les méthodes spécifiques qui servent à répartir les patients entre les groupes de traitement, comme par exemple l'affectation centralisée, l'affectation à l'intérieur d'emplacements, l'affectation adaptative (c.-à-d. la répartition en fonction d'une répartition ou de résultats antérieurs) devraient être décrites dans le cadre du rapport, y compris toute méthode de stratification ou de blocage. Il faudrait expliquer toute caractéristique inhabituelle.

Une description détaillée de la méthode de randomisation, notamment de la manière dont on l'a exécutée, devrait figurer à (l'annexe 16.1.7) où l'on mentionnera des références au besoin. Un tableau des codes de randomisation, de l'identificateur de patient et du traitement réparti devrait également figurer à l'annexe. Dans le cas

d'une étude multicentrique, les renseignements devraient être ventilés par centre. Il faudrait expliquer la méthode de génération des nombres aléatoires.

Dans un essai comparatif fondé sur les antécédents, il importe d'expliquer le choix d'un groupe témoin en particulier et quels autres faits fondés sur les antécédents on a examinés, s'il y a lieu, et comment leurs résultats se comparent au groupe témoin utilisé.

9.4.4 Sélection des doses à l'étude

Les doses et les éventails de doses utilisés dans l'étude devraient être donnés pour tous les traitements, et on devrait décrire le motif de leur choix (p. ex., expérience antérieure chez les humains, données animales).

9.4.5 Sélection et chronologie de la dose de chaque patient

Il faudrait décrire les méthodes de sélection de la dose du médicament à l'essai ou du produit à l'étude administré à chaque patient, ainsi que du produit actif-témoin ou de comparaison. Ces méthodes peuvent aller d'une simple répartition aléatoire au choix d'un médicament ou d'un régime posologique donné, jusqu'à une méthode quelconque de titrage précis et des méthodes de sélection plus élaborées déterminées par la réaction, comme par exemple où la dose est périodiquement titrée jusqu'à ce qu'on parvienne à l'intolérance ou à un certain résultat donné. Il faudrait également décrire les méthodes de titrage en retour, le cas échéant.

Il faudrait décrire la chronologie (heure de la journée, intervalle) de l'administration et la relation entre l'administration et les repas et, si on l'ignore, cela devrait être mentionné.

Il faudrait décrire toute instruction précise donnée aux patients au sujet du moment ou de la manière d'absorber les doses.

9.4.6 Insu

Il faudrait décrire les méthodes spécifiques qui servent à assurer l'insu (p. ex., l'étiquetage des flacons, les étiquettes qui permettent de lever le code de l'insu, les listes ou enveloppes de codes scellées, les techniques de double placebo), notamment les circonstances où l'insu serait décodé à l'égard d'une personne ou de tous les patients, comme par exemple en cas d'événements indésirables sérieux, les méthodes utilisées et l'identité des personnes qui avaient accès aux codes des patients. Si l'étude permettait à certains chercheurs de demeurer au su (p. ex., pour leur permettre d'adapter leur

médication), il faudrait expliquer les moyens d'isoler les autres chercheurs. Il faudrait décrire les mesures prises afin de s'assurer que le médicament à l'essai ou le produit à l'étude et le placebo sont indiscernables, ainsi que les preuves de leur indiscernabilité, de même que l'apparence, la forme, l'odeur et le goût des matières à l'essai. Il faudrait décrire les mesures de prévention du décodage de l'insu par les mesures de laboratoire si l'on y a recours. Si un comité de surveillance des données avait accès aux données décodées, il faudra décrire les modalités visant à maintenir l'insu global de l'étude. Il faudra également expliquer la modalité visant à maintenir l'insu lorsqu'on procède à des analyses intérimaires.

Si l'insu était jugé inutile afin de réduire le biais de certaines observations ou de l'ensemble de celles-ci, cela devrait faire l'objet d'une explication; ainsi, l'utilisation d'un sphygmomanomètre au zéro aléatoire élimine la possibilité de biais chez les observateurs qui lisent la tension artérielle, et les bandes Holter sont souvent lues par des systèmes automatisés qui devraient être insensibles aux biais des observateurs. Si l'insu était jugé souhaitable mais irréalisable, il faudrait discuter des motifs et des répercussions de cette opinion. L'insu est parfois tenté, mais son imperfection est connue en raison des effets médicamenteux qui se manifestent au moins chez quelques patients (sécheresse de la bouche, bradycardie, fièvre, effets au point d'injection, modification des données de laboratoire). Il faudrait identifier ces problèmes ou les problèmes éventuels et les décrire advenant toute tentative d'évaluation de l'ampleur du problème ou de traitement de celui-ci (p. ex., en faisant mesurer certains paramètres par des personnes isolées des renseignements qui pourraient révéler la répartition du traitement).

9.4.7 Traitement antérieur et concomitant

Il faudrait décrire les médicaments ou les interventions autorisés avant et pendant l'étude, que leur utilisation ait été consignée ou non, ainsi que toutes les autres règles et modalités spécifiques liées à un traitement concomitant autorisé ou interdit. Il faudrait discuter de la manière dont un traitement concomitant autorisé pourrait influencer sur les résultats, en raison d'une interaction entre les médicaments ou d'effets directs sur les paramètres de l'étude, et il faudrait expliquer la manière de constater les effets indépendants des traitements concomitants et des traitements à l'étude.

9.4.8 Respect du traitement

Il faudrait décrire les mesures prises afin d'assurer et de documenter le respect du traitement, notamment la responsabilité à l'égard des médicaments, les fiches quotidiennes, les mesures des taux de médicament dans le sang, l'urine ou d'autres liquides organiques, ou la surveillance des événements médicamenteux.

9.5 Variables d'efficacité et d'innocuité

9.5.1 Mesures d'efficacité et d'innocuité évaluées et tableau récapitulatif

Il faudrait décrire les variables d'efficacité et d'innocuité spécifiques à évaluer et les tests de laboratoire à effectuer, leur calendrier (jours de l'étude, heure de la journée, moment par rapport aux repas et chronologie des mesures critiques par rapport à l'administration du médicament à l'essai, comme par exemple juste avant la dose suivante, deux heures après la dose), les méthodes de mesure des variables et les personnes responsables des mesures. Il faudrait signaler tout changement au sein du personnel qui effectue les mesures critiques.

Il est généralement utile de représenter graphiquement, dans un tableau récapitulatif (voir l'annexe III de la ligne directrice), la fréquence et la chronologie des mesures d'efficacité et d'innocuité. Le tableau devrait comporter le nombre et les heures des visites ou, en guise de solution de rechange, on peut utiliser les heures seulement (il est plus difficile d'interpréter le nombre de visites seulement). Il faudrait également consigner toute instruction précise (p. ex., orientation ou utilisation d'un journal) à l'intention des patients.

Toute définition servant à caractériser les résultats (p. ex., les critères afin de déterminer la survenue d'un infarctus aigu du myocarde, la désignation du lieu de l'infarctus, la caractérisation thrombotique ou hémorragique d'un accident cérébrovasculaire, la distinction entre les accès ischémiques transitoires cérébraux et l'accident cérébrovasculaire, l'attribution d'une cause de décès) devrait faire l'objet d'une explication complète. Il faudrait également décrire toute technique utilisée afin de normaliser ou de comparer les résultats des tests de laboratoire ou d'autres mesures cliniques (p. ex., ECG, radiographie thoracique). Cela revêt une importance particulière dans les études multicentriques.

Si quelqu'un d'autre que le chercheur était responsable de l'évaluation des résultats cliniques (p. ex., le promoteur ou un comité externe qui examine les radiographies ou les ECG, ou qui détermine si le patient a subi un accident cérébrovasculaire, un

infarctus aigu ou une mort subite), il faudrait identifier cette personne ou ce groupe. Il faudrait donner une description complète des interventions, y compris les moyens de maintenir l'insu et de centraliser les lectures et les mesures.

Il faudrait décrire les moyens d'obtenir des données sur les événements indésirables (déclaration spontanée, liste de contrôle ou interrogatoire), de même que toute échelle d'évaluation spécifique utilisée, toute procédure de suivi prévue en cas d'événements indésirables ou toute tentative de reprise du traitement prévu.

Il faudrait décrire toute évaluation des événements indésirables par le chercheur, le promoteur ou un groupe externe (p. ex., l'évaluation en fonction de l'intensité ou la probabilité que le médicament soit à l'origine des événements indésirables). Il faudrait donner les critères de ces évaluations, le cas échéant, et identifier clairement les parties qui en sont responsables. Si l'on devait évaluer l'efficacité ou l'innocuité par catégorie, valeur numérique, etc., il faudrait communiquer les critères utilisés afin d'attribuer les points (p. ex., définition des échelles de cotation). Dans les études multicentriques, il faut aussi indiquer de quelle manière on a normalisé les méthodes.

9.5.2 Pertinence des mesures

Si des évaluations quelconques de l'efficacité ou de l'innocuité sont atypiques c'est-à-dire des évaluations qui ne sont pas d'usage courant et généralement reconnues comme fiables, précises et pertinentes (capables de distinguer les agents efficaces des agents inefficaces), il faudrait en documenter la fiabilité, la précision et la pertinence. La description des solutions de rechange envisagées mais rejetées peut être utile.

Si un paramètre de substitution (une mesure de laboratoire, une mesure physique ou un signe qui n'est pas une mesure directe d'un avantage clinique) est utilisé en tant que paramètre de l'étude, cela devrait être justifié, comme par exemple en se reportant à des données cliniques, des publications, des directives ou des mesures adoptées antérieurement par les organismes de réglementation.

9.5.3 Principales variables d'efficacité

Il faudrait préciser les principales mesures et les paramètres qui servent à déterminer l'efficacité. Bien que les mesures d'efficacité critiques puissent sembler évidentes, lorsque les variables sont multiples ou lorsqu'elles sont mesurées à répétition, le protocole devrait identifier les principales variables, qui seront accompagnées d'une explication des motifs de leur choix, ou indiquer la structure de constatations

importantes ou une autre méthode de regroupement de l'information, qui serait interprétée à l'appui de l'efficacité. Si l'on n'a pas identifié les principales variables dans le protocole, il faudrait expliquer, dans le rapport d'étude, comment on a choisi ces variables critiques (p. ex., en se reportant à des publications, des directives ou des mesures prises antérieurement par les organismes de réglementation) et le moment où on les a identifiées (c.-à-d. avant ou après la fin et le décodage de l'étude). Si un seuil d'efficacité a été défini dans le protocole, il devrait faire l'objet d'une description.

9.5.4 Mesures des concentrations de médicaments

Il faudrait décrire toute concentration de médicament à mesurer, ainsi que les heures et les périodes de prélèvement d'échantillons par rapport à la chronologie de l'administration des médicaments. Il faudrait également traiter de toute relation entre l'administration de médicaments, les prélèvements et l'ingestion d'aliments, la posture et les effets éventuels de l'administration concomitante de médicaments et d'alcool, de caféine ou de nicotine. Le prélèvement biologique mesuré, la manipulation des échantillons et la méthode de mesure utilisée devraient faire l'objet d'une description, en se reportant à une documentation publiée et interne sur la validation des dosages en ce qui a trait aux détails méthodologiques. Lorsqu'on estime que d'autres facteurs sont importants afin d'évaluer la pharmacocinétique (p. ex., récepteurs circulants solubles, fonction rénale ou hépatique), il faudrait également préciser la chronologie et les plans de mesure de ces facteurs.

9.6 Assurance de la qualité des données

Il faudrait décrire brièvement les systèmes d'assurance et de contrôle de la qualité mis en oeuvre afin de veiller à la qualité des données. Si aucun système n'est utilisé, il faudrait le mentionner. Si l'on utilise de la documentation sur les méthodes de standardisation interlaboratoires et sur les procédures d'assurance de la qualité, elle devrait figurer à (l'annexe 16.1.10).

Il faudrait décrire toute mesure prise à l'emplacement ou au centre de recherche afin d'assurer l'utilisation d'une terminologie normalisée et la collecte de données précises, cohérentes, complètes et fiables, comme des séances de formation, la surveillance des chercheurs par le personnel du promoteur, des manuels d'instructions, la vérification des données, la contre-vérification, le recours à un laboratoire central pour certains tests, la lecture centralisée des ECG ou la vérification des données. Il faudrait aussi mentionner si des réunions de chercheurs ou d'autres mesures ont été prises à des fins de préparation des chercheurs et de normalisation du rendement.

Si le promoteur a utilisé une procédure de vérification indépendante interne ou externe, on devrait alors le mentionner ici et décrire cette procédure à (l'annexe 16.1.8); il faudrait également annexer les certificats de vérification, le cas échéant, au même endroit.

9.7 Méthodes statistiques prévues dans le protocole et détermination de la taille de l'échantillon

9.7.1 Plans statistiques et analytiques

Il faudrait décrire les analyses statistiques prévues au protocole et toute modification apportée avant de diffuser les résultats. Dans cette section, on devrait mettre l'accent sur les analyses, les comparaisons et les tests statistiques prévus et non pas sur ceux qui ont effectivement été utilisés. Si des mesures critiques ont été effectuées à plus d'une reprise, il faudrait préciser les mesures particulières (p. ex., moyenne de plusieurs mesures tout au cours de l'étude, valeurs à des moments particuliers, valeurs de patients qui ont terminé l'étude seulement ou valeurs du dernier patient traité) prévues comme fondement de la comparaison du médicament à l'essai ou du produit à l'étude et du groupe témoin. De même, si plus d'une approche analytique est plausible, comme par exemple des modifications à partir de la réaction de base, une analyse des pentes ou une analyse des tables de mortalité, il faudrait identifier l'approche prévue. De plus, il faudrait préciser si l'analyse primaire doit comporter un rajustement des covariables.

Si on a prévu des motifs afin d'exclure de l'analyse des patients pour lesquels on dispose de données, ces motifs devraient faire l'objet d'une description. Il faudrait identifier tout sous-groupe dont les résultats doivent être étudiés séparément. Si des réactions par catégories (échelles globales, indices d'intensité, réactions d'une certaine importance) devaient servir à analyser les réactions, il faudrait les définir avec précision.

La surveillance prévue des résultats de l'étude devrait faire l'objet d'une description. S'il existe un comité de surveillance des données, contrôlé par le promoteur ou de l'extérieur, il faudrait décrire sa composition, ses méthodes de fonctionnement et les procédures visant à préserver l'insu de l'étude. La fréquence et la nature de toute analyse intérimaire prévue, de toute circonstance donnée où l'on mettrait fin à l'étude et de tout rajustement statistique à employer en raison d'analyses intérimaires devraient faire l'objet d'une description.

9.7.2 Détermination de la taille de l'échantillon

Il faudrait mentionner la taille prévue de l'échantillon et la justification de celle-ci, en tant que considérations statistiques ou limites pratiques. Il faudrait faire part des méthodes de calcul de la taille de l'échantillon, de même que de leurs dérivations ou sources de référence. Il faudrait communiquer les estimations utilisées dans les calculs et donner des explications sur la manière dont on les a obtenues. Dans le cas d'une étude visant à montrer une différence entre deux traitements, il faudrait préciser la différence que l'étude doit déceler étant donné sa conception. Dans le cas d'une étude à groupe témoin positif visant à montrer qu'un nouveau traitement est au moins aussi efficace que le traitement standard, la détermination de la taille de l'échantillon devrait préciser la différence entre les traitements qui serait considérée comme trop importante et, par conséquent, la différence que l'étude peut exclure étant donné sa conception.

9.8 Modification du déroulement de l'étude ou des analyses prévues

Toute modification apportée après le début de l'étude au déroulement ou aux analyses prévues (p. ex., exclusion d'un groupe expérimental, modification des critères d'inscription ou des posologies, rajustement de la taille de l'échantillon, etc.) devrait faire l'objet d'une description. Il faudrait également décrire les moments et les motifs des modifications, la méthode employée afin de décider des modifications, les personnes ou les groupes responsables des modifications et la nature et le contenu des données disponibles (et l'identité des personnes qui y avaient accès) lorsqu'on a apporté la modification, qu'elle soient documentées en tant que modifications officielles du protocole ou non (ne pas tenir compte des changements de personnel). Toute incidence éventuelle des modifications sur l'interprétation de l'étude devrait être analysée brièvement dans cette section et de façon plus complète dans les autres sections appropriées du rapport. Dans chaque section du rapport, les conditions (procédures) prévues au protocole devraient être distinguées nettement des modifications ou des ajouts. En général, les modifications aux analyses prévues, apportées avant le décodage de l'insu, ont des répercussions limitées sur l'interprétation de l'étude. Il est donc de la plus haute importance de bien caractériser la chronologie des modifications par rapport au décodage de l'insu et à la disponibilité des résultats.

10. PATIENTS À L'ÉTUDE

10.1 Patients rejetés

Il faudrait tenir une comptabilité précise de tous les patients inscrits à l'étude, au moyen de figures ou de tableaux intégrés au rapport. Le nombre de patients randomisés, inscrits et ayant terminé chaque phase de l'étude (ou chaque semaine ou mois de l'étude) devrait être communiqué, de même que les motifs de tous les rejets après la randomisation, regroupés par traitement et par motif principal (perte de vue, événement indésirable, médiocrité du respect du traitement, etc.). Il peut aussi être pertinent de préciser le nombre de patients soumis à la sélection à des fins d'inclusion et la répartition des motifs d'exclusion des patients pendant la sélection, si cela pouvait préciser la population à l'étude, en vue de l'utilisation éventuelle des médicaments. Un tableau récapitulatif est souvent utile (voir les exemples aux annexes IVa et IVb de la ligne directrice). Il faudrait préciser si les patients sont suivis pendant toute la durée de l'étude, malgré l'arrêt de l'administration du médicament.

À (l'annexe 16.2.1), on devrait également trouver une liste de tous les patients rejetés de l'étude après l'inscription, répartis par centre et par groupe de traitement, et comportant un identificateur de patient, le motif spécifique du rejet, le traitement (médicament et dose), la dose cumulative (s'il y a lieu) et la durée du traitement avant le rejet. Il faudrait noter si l'on a décodé ou non l'insu à l'égard du patient au moment du rejet. Il peut également être utile de donner d'autres renseignements, comme les données démographiques critiques (p. ex., âge, sexe et race), la médication concomitante et les principales variables de la réaction au moment de la cessation (voir l'exemple de ce type de liste à l'annexe V).

10.2 Écarts par rapport au protocole

Tous les écarts importants liés aux critères d'inclusion ou d'exclusion à l'étude, au déroulement de l'essai, au traitement des patients ou à leur évaluation devraient faire l'objet d'une description.

Dans le cadre du texte, les écarts par rapport au protocole devraient être résumés de façon appropriée, par centre et regroupés en catégories distinctes, comme:

- les patients qui ont été inscrits à l'étude, même s'ils ne respectaient pas les critères d'inscription;
- les patients qui ont manifesté, pendant l'étude, des troubles compris dans les critères de retrait, mais qui n'ont pas été retirés;

- les patients qui ont reçu le mauvais traitement ou une dose erronée;
- les patients qui ont reçu un traitement concomitant exclu.

À (l'annexe 16.2.2), il faudrait dresser la liste de tous les patients qui correspondent à ces écarts par rapport au protocole et les regrouper par centre, dans le cas des études multicentriques.

11. ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ

11.1 Ensembles de données analysées

Il faudrait identifier avec exactitude les patients inclus dans chaque analyse de l'efficacité, comme par exemple tous les patients recevant un des médicaments à l'essai ou des produits à l'étude, tous les patients chez qui l'on a effectué une observation d'efficacité ou un nombre minimum d'observations, seuls les patients qui ont terminé l'essai, tous les patients chez qui l'on a effectué une observation pendant une tranche de temps donnée, seuls les patients chez qui l'on a constaté un degré précis de respect du traitement, etc. Il faudrait préciser, si ce ne l'est pas déjà fait dans le protocole de l'étude, le moment (par rapport au décodage de l'insu de l'étude) et la manière dont on a élaboré les critères d'inclusion et d'exclusion des ensembles de données analysées. En général, même si l'analyse primaire proposée par le demandeur est fondée sur un sous-ensemble réduit des patients pour lesquels on dispose de données, tout essai visant à établir l'efficacité devrait également comporter une analyse supplémentaire portant sur tous les patients randomisés (ou inscrits à un autre titre) pour lesquels on dispose de données sur le traitement.

Une liste de tous les patients, visites et observations exclus de l'analyse de l'efficacité devrait figurer à (l'annexe 16.2.3) sous forme de tableau (voir l'exemple à l'annexe VI de la ligne directrice). Les motifs d'exclusion devraient également être analysés en fonction du temps pour l'ensemble du groupe de traitement (voir l'exemple à l'annexe VII de la ligne directrice).

11.2 Caractéristiques démographiques et autres caractéristiques de base

Les données sur les groupes relatives aux caractéristiques démographiques et aux caractéristiques de base critiques des patients, de même que d'autres facteurs qui surviennent pendant l'étude et qui pourraient influencer sur la réaction, devraient être présentées dans cette section, et la comparabilité des groupes de traitement par rapport à toutes les caractéristiques pertinentes devrait être représentée au moyen de tableaux ou de graphiques à la (section 14.1). Il faudrait d'abord communiquer les données de l'échantillon de patients inclus dans l'analyse de «tous les patients pour lesquels on dispose de données». Cela peut être suivi des données sur d'autres groupes utilisées dans les analyses principales, comme l'analyse «conformément au protocole» ou d'autres analyses, comme par exemple les groupes définis par le respect,

la maladie ou le traitement concomitant ou les caractéristiques démographiques ou de base. Lorsqu'on a recours à ces groupes, il faudrait également illustrer les données du groupe complémentaire exclu. Dans une étude multicentrique, il faudrait évaluer la comparabilité par centre et comparer les centres, le cas échéant.

Il faudrait inclure un diagramme illustrant la relation entre l'ensemble de l'échantillon et tout autre groupe d'analyse.

Les variables critiques seront fonction de la nature spécifique de la maladie et du protocole, mais elles comprendront généralement:

- Les variables démographiques:
 - âge
 - sexe
 - race

- Les facteurs pathologiques:
 - critères spécifiques d'inscription (s'ils ne sont pas uniformes), durée, évolution et intensité de la maladie et autres classifications et sous-groupes d'usage courant ou dont la signification pronostique est connue;
 - valeurs de base des mesures cliniques critiques effectuées pendant l'étude ou identifiées comme des indicateurs importants du pronostic ou de la réaction au traitement;
 - maladie concomitante au début de l'essai, comme une néphropathie, le diabète, l'insuffisance cardiaque;
 - maladie antérieure pertinente;
 - traitement antérieur pertinent de la maladie visée par l'étude;
 - maintien du traitement concomitant, même si la dose a été modifiée pendant l'étude, y compris les contraceptifs oraux et leur monothérapie de substitution; les traitements qui ont cessé au moment de la période d'inscription à l'étude (ou ont été modifiés au début de l'étude).

- Les autres facteurs qui pourraient influencer sur la réaction au traitement (p. ex., poids, état par rapport à la rénine, taux d'anticorps, état métabolique).
- Les autres variables qui peuvent être pertinentes (p. ex., tabagisme, consommation d'alcool, régimes spéciaux) et, chez les femmes, état menstruel et date des dernières règles, si cela est pertinent à l'étude.

En plus des tableaux et des graphiques illustrant les données des groupes par rapport à ces variables de base, il faudrait présenter à (l'annexe 16.2.4), les données démographiques et de base pertinentes de chaque patient, y compris les valeurs de laboratoire et tous les médicaments administrés en concomitance à chaque patient randomisé (répartis par traitement et par centre dans les études multicentriques), au moyen de listes tabulaires par patient. Bien que certains organismes de réglementation exigent que toutes les données de base soient présentées ailleurs, sous forme de listes tabulaires, l'annexe au rapport d'étude devrait être limitée aux données les plus pertinentes seulement, en général les variables énumérées précédemment.

11.3 Mesures du respect du traitement

Toute mesure du respect du régime de traitement à l'étude par les patients et des concentrations du médicament dans les liquides organiques de chaque patient devrait faire l'objet d'un résumé, d'une analyse par groupe de traitement et par intervalle de temps, et d'une mise en tableaux à (l'annexe 16.2.5).

11.4 Résultats en matière d'efficacité et mise en tableaux des données de chaque patient

11.4.1 Analyses d'efficacité

Il faudrait comparer les groupes de traitement en fonction de toutes les mesures critiques de l'efficacité (paramètres primaires et secondaires, et tout paramètre pharmacodynamique étudié), de même que les évaluations des avantages-risques pour chaque patient lorsqu'on utilise ces paramètres. En général, les résultats de toutes les analyses envisagées dans le protocole et d'une analyse de tous les patients dont les données sont à l'étude devraient provenir d'études visant à établir l'efficacité. L'analyse devrait révéler l'importance (estimation ponctuelle) de la différence entre les traitements, l'intervalle de confiance connexe et, s'il y a lieu, les résultats de la vérification des hypothèses.

Les analyses fondées sur des variables continues (p. ex., tension artérielle moyenne ou score à une échelle d'évaluation de l'état dépressif) et sur des catégories de réaction (p. ex., guérison d'une infection) peuvent avoir une validité égale; d'ordinaire, les deux types d'analyse devraient être présentés s'ils étaient prévus et s'ils sont disponibles. En cas de catégories nouvellement créées (c.-à-d. qui ne figurent pas dans le plan statistique), on devrait en expliquer le fondement. Même si on accorde davantage d'attention à une variable (p. ex., dans une étude sur la tension artérielle, la tension artérielle en décubitus à la semaine x), on devrait évaluer, même sommairement, d'autres mesures raisonnables (p. ex., la tension artérielle en station debout et les tensions artérielles à d'autres moments donnés. De plus, on devrait décrire la durée de la réaction, dans la mesure du possible. Dans le cas d'une étude multicentrique, il faudrait retenir la représentation des données et l'analyse de chaque centre pour que les variables critiques donnent une idée précise des résultats de chaque emplacement, en particulier les plus importants.

Si des mesures ou des évaluations critiques de l'efficacité ou des résultats en matière d'innocuité sont le fait de plus d'une partie (p. ex., le chercheur et un comité d'experts peuvent décider si un patient a subi un infarctus aigu), on devrait faire ressortir les différences globales entre les évaluations et identifier chaque patient ayant subi des évaluations disparates. Dans toutes les analyses, les évaluations auxquelles on a eu recours devraient être manifestes.

Dans de nombreux cas, les paramètres d'efficacité et d'innocuité sont difficiles à distinguer (p. ex., les décès dans l'étude d'une maladie mortelle). Il faudrait adopter un grand nombre des principes qu'on abordera ultérieurement en ce qui concerne les mesures critiques de l'innocuité.

11.4.2 Questions statistiques et analytiques

Il faudrait décrire l'analyse statistique utilisée à l'intention des évaluateurs cliniciens et statisticiens, en fournissant une documentation détaillée des méthodes statistiques (voir la section à l'annexe IX) à (l'annexe 16.1.9). Il faudrait traiter des caractéristiques importantes de l'analyse, notamment les méthodes particulières utilisées, les rajustements apportés aux mesures démographiques ou de base ou au traitement concomitant, le traitement des abandons et des données manquantes, les rajustements en vue de comparaisons multiples, les analyses spéciales des études multicentriques et les rajustements dus à des analyses intérimaires. Il faudrait préciser toute modification de l'analyse apportée après le décodage de l'insu.

Au-delà du propos général, il faudrait traiter des questions précises suivantes (sauf si elles sont sans objet):

11.4.2.1 Rajustements dus aux variables

La sélection et les rajustements attribuables aux mesures démographiques ou de base, au traitement concomitant ou à tout autre facteur pronostique ou covariable devraient être expliqués dans le rapport, et les méthodes de rajustement, les résultats des analyses et les renseignements à l'appui (p. ex., une analyse de covariance ou les résultats d'une régression de Cox) devraient faire partie de la documentation détaillée sur les méthodes statistiques. Si les covariables ou les méthodes utilisées dans ces analyses différaient de celles prévues dans le protocole, il faudrait expliquer les différences et, dans la mesure du possible et lorsque c'est pertinent, on devrait également présenter les résultats des analyses prévues. Bien qu'elles ne fassent pas partie du rapport d'étude proprement dit, les comparaisons des rajustements dus aux covariables et des facteurs pronostiques de chaque étude peuvent constituer une analyse informative dans un sommaire des données sur l'efficacité clinique.

11.4.2.2 Traitement des abandons et des données manquantes

Plusieurs facteurs peuvent influencer sur les taux d'abandon. Ceux-ci comprennent la durée de l'étude, la nature de la maladie, l'efficacité et la toxicité du médicament à l'étude et d'autres facteurs non liés au traitement. En ne tenant pas compte des patients qui ont abandonné l'étude et en tirant des conclusions seulement d'après les patients qui ont terminé l'étude, on risque de se tromper. Un grand nombre d'abandons, même s'ils sont inclus dans une analyse, peuvent toutefois créer un biais, en particulier s'il y a davantage d'abandons précoces dans un groupe de traitement ou si les motifs d'abandon sont liés au traitement ou aux résultats. Bien que les effets des abandons précoces, et parfois même l'orientation du biais, puissent être difficiles à déterminer, il faudrait se livrer à une étude approfondie de leurs effets éventuels dans toute la mesure du possible. Il peut être utile d'examiner les cas observés à divers moments ou, si les abandons ont été très fréquents, de mettre l'accent sur les analyses au moment où la plupart des patients étaient encore en observation et où le médicament produisait pleinement son effet. Il peut être également utile d'examiner les approches de modélisation à l'égard de l'évaluation d'ensembles de données aussi incomplètes.

Les résultats d'un essai clinique devraient être évalués non seulement en fonction du sous-ensemble de patients qui ont terminé l'étude, mais aussi par rapport à l'ensemble de la population à l'étude, selon la randomisation ou au moins en tenant compte de tous les patients qui ont fait l'objet de mesures pendant l'étude. L'analyse des effets des abandons doit tenir compte de plusieurs facteurs relatifs aux groupes de traitement: les motifs des abandons, le moment où l'on a abandonné l'étude et la proportion d'abandons dans les groupes de traitement à divers moments, ainsi que de la comparaison de ces facteurs.

Les procédures de traitement des données manquantes, comme l'utilisation de données estimatives ou obtenues par recoupements, devraient faire l'objet d'une description. Il faudrait donner une explication détaillée de la manière dont ces estimations ou ces recoupements ont été effectués et des hypothèses sous-jacentes qui ont été posées à leur égard.

11.4.2.3 *Analyses intérimaires et surveillance des données*

Le processus d'examen et d'analyse des données collectées au cours d'un essai clinique, officiellement ou officieusement, peut créer un biais ou accroître une erreur de type I. Par conséquent, toutes les analyses intérimaires, officielles ou officieuses, prévues ou spéciales, effectuées par tout participant, membre du personnel du promoteur ou groupe de surveillance des données, devraient faire l'objet d'une description complète, même si les groupes de traitement ne sont pas identifiés. Il faudrait déterminer la nécessité d'un rajustement statistique dû à ces analyses. Il faudrait décrire toute instruction ou procédure de fonctionnement qui a servi dans le cadre de ces analyses. Les procès-verbaux des réunions de tout groupe de surveillance des données et tout rapport sur les données examinées au cours de ces réunions, en particulier si une réunion s'est soldée par une modification du protocole ou par la fin hâtive de l'étude, peuvent être utiles et devraient figurer à (l'annexe 16.1.9). Il faudrait également décrire la surveillance des données en l'absence de décodage, même si l'on estime que ce type de surveillance ne cause aucun accroissement de l'erreur de type I.

11.4.2.4 *Études multicentriques*

Une étude multicentrique est une étude unique en vertu d'un protocole commun, à laquelle participent plusieurs centres (p. ex., cliniques, cabinets, hôpitaux) et dans le cadre de laquelle les données collectées devraient être analysées

dans leur ensemble (par opposition à une décision a posteriori de combiner les données ou les résultats à partir d'études distinctes). Les résultats de chaque centre devraient toutefois être présentés, s'il y a lieu. Ainsi, lorsque les centres ont des nombres suffisants de patients afin de susciter un intérêt potentiel pour cette analyse, on devrait étudier la possibilité d'interaction qualitative ou quantitative entre le traitement et le centre. Il faudrait noter tout résultat extrême ou opposé et en discuter d'un centre à l'autre, en tenant compte des possibilités, comme les différences sur le plan du déroulement de l'étude, les caractéristiques des patients ou les contextes cliniques. La comparaison des traitements devrait comporter des analyses qui permettent des différences entre les centres sur le plan de la réaction. Le cas échéant, il faudrait présenter les données démographiques, de base et ultérieures, de même que les données d'efficacité, par centre, même si l'analyse combinée constitue l'analyse primaire.

11.4.2.5 *Comparaison multiple et multiplicité*

Le nombre de constatations faussement positives est proportionnel au nombre de tests de signification effectués (nombre de comparaisons). S'il y avait plus d'un paramètre primaire (variable de résultat), plus d'une analyse d'un paramètre donné ou de multiples groupes de traitement ou sous-ensembles de la population à l'étude, l'analyse statistique devrait refléter la conscience de cette situation et expliquer le rajustement statistique utilisé à l'égard des critères d'erreur de type I ou donner les motifs pour lesquels on le considère inutile.

11.4.2.6 *Utilisation d'un «sous-ensemble d'efficacité» des patients*

Il faudrait porter une attention particulière aux effets de l'abandon de patients pour lesquels des données sont disponibles à partir d'analyses en raison d'un respect médiocre, de visites manquées, d'inadmissibilité ou de tout autre motif. Comme on l'a mentionné précédemment, une analyse faisant appel à toutes les données disponibles devrait être effectuée à l'égard de toutes les études visant à établir l'efficacité, même s'il ne s'agit pas de l'analyse proposée en tant qu'analyse primaire par le demandeur. En général, il est avantageux de démontrer la robustesse des conclusions de l'essai principal en ce qui concerne les autres choix de populations à l'étude en vue de l'analyse. Il faudrait traiter ouvertement de toute différence importante découlant du choix de la population à l'étude à des fins d'analyse.

11.4.2.7 *Études produit actif-témoin visant à démontrer l'équivalence*

Si une étude produit actif-témoin vise à démontrer l'équivalence (c.-à-d. l'absence de différence au-delà d'un effectif donné) entre le médicament à l'essai ou le produit à l'étude et le produit actif-témoin ou de comparaison, l'analyse devrait révéler l'intervalle de confiance de la comparaison entre les deux agents à l'égard des paramètres critiques, et la relation entre cet intervalle et le degré convenu d'infériorité, qui serait jugé inacceptable. (Voir les considérations importantes lorsqu'on a recours à une conception à équivalences produit actif-témoin, à la section 9.2.)

11.4.2.8 *Examen des sous-groupes*

Si l'effectif de l'étude le permet, on devrait examiner les sous-groupes définis par des valeurs démographiques ou de base importantes en fonction de réactions inhabituellement importantes ou réduites et en fonction des résultats présentés, comme par exemple la comparaison des effets en fonction de l'âge, du sexe ou de la race, de la sévérité ou des groupes pronostiques, du traitement antérieur au moyen d'un médicament de la même classe, etc. Si ces analyses n'ont pas été effectuées en raison de l'effectif réduit de l'étude, il faudrait le mentionner. Ces analyses ne visent pas à «renflouer» une étude qui n'offre par ailleurs aucune preuve à l'appui, mais elles peuvent faire ressortir des hypothèses qui valent la peine d'être examinées dans d'autres études ou encore servir à améliorer les renseignements d'étiquetage, la sélection des patients, la sélection des doses, etc. Lorsqu'on a précédemment émis l'hypothèse d'un effet différentiel dans un sous-groupe particulier, cette hypothèse et son évaluation devraient faire partie de l'analyse statistique prévue.

11.4.3 *Mise en tableaux des données individuelles sur la réaction*

En plus de tableaux et de graphiques qui représentent les données de groupe, les données individuelles sur les réactions et d'autres renseignements pertinents à l'étude devraient être présentés sous forme de tableaux. Certains organismes de réglementation peuvent exiger que toutes les données individuelles figurent dans des tableaux d'observations d'archives. Ce qu'il faut consigner dans les observations varie d'une étude à l'autre et d'une classe de médicaments à l'autre, et le demandeur doit décider, dans la mesure du possible après consultation de l'organisme de réglementation, ce qui doit figurer en annexe du rapport d'étude.

Dans ce dernier, on devrait indiquer quels documents figurent dans une annexe, quels sont les tableaux d'observations d'archives les plus importants, si l'organisme de réglementation l'exige, et ce qui peut être transmis sur demande.

Dans une étude contrôlée, où des mesures ou des évaluations critiques de l'efficacité (p. ex., hémocultures ou urocultures, explorations fonctionnelles respiratoires, fréquence de l'angine ou évaluations globales) sont répétées à intervalles, les listes de données annexées au rapport devraient comporter, pour chaque patient, un identificateur de patient, toutes les valeurs mesurées ou observées des mesures critiques, y compris les mesures de base, avec notation du moment de l'étude (p. ex., jours d'un traitement et heure de la journée, le cas échéant) où les mesures ont été effectuées, le médicament et la dose à ce moment (exprimée en mg/kg si c'est utile), toute mesure du respect du traitement et toute administration concomitante de médicament au moment ou aux alentours du moment de la mesure ou de l'évaluation. En dehors des évaluations répétées, si l'étude comportait des évaluations de certains sujets ayant une réaction globale par rapport à un sujet n'ayant aucune réaction (guérison ou échec bactériologique), ces évaluations devraient également figurer dans les listes de données. En plus des mesures critiques, les tableaux devraient révéler si le patient était inclus dans l'évaluation de l'efficacité (et dans laquelle, s'il y en avait plus d'une), fournir des renseignements sur le respect du traitement par le patient, si l'on a recueilli ces renseignements, et renfermer une référence afin de localiser le cahier d'observations, le cas échéant. Les renseignements de base critiques, comme l'âge, le sexe, le poids, la maladie traitée (si plus d'une maladie était à l'étude) et le stade ou l'intensité de la maladie, sont également utiles. Les valeurs de base des mesures critiques seraient ordinairement incluses en tant que valeurs au temps zéro pour chaque mesure de l'efficacité.

Le tableau décrit devrait généralement figurer à (l'annexe 16.2.6) du rapport d'étude, au lieu de figurer dans les tableaux d'observation plus exhaustifs exigés par certains organismes de réglementation, parce qu'il représente les données d'efficacité de base à l'appui des tableaux récapitulatifs. Une mise en tableaux aussi complète risque toutefois d'être trop compliquée à des fins d'examen, aussi prévoit-on également élaborer des représentations mieux ciblées. Ainsi, si le rapport comporte de nombreuses mesures, les tableaux des mesures les plus critiques de chaque patient (p. ex., la valeur de tension artérielle au cours de certaines visites pourrait avoir plus d'importance que d'autres mesures) seront utiles afin de dresser un compte rendu des résultats de chaque personne dans le cadre d'une étude, la réaction de chaque patient étant résumée en une seule ligne ou un nombre réduit de lignes.

11.4.4 Dose du médicament, concentration du médicament et relations avec la réaction

Lorsque la dose peut varier chez un même patient, il faudrait communiquer les doses réelles administrées aux patients et les doses de chaque patient devraient être mises en tableaux. Bien que les études qui ne sont pas conçues en tant qu'études dose-réaction puissent avoir une capacité réduite d'apporter des renseignements sur la dose-réaction, il faudrait tout de même examiner les données disponibles afin de recueillir les renseignements qu'on peut en tirer. Au cours de l'examen de la réaction à la dose, il peut être utile de calculer la dose en mg/kg de poids corporel ou mg/m² de surface corporelle.

Les renseignements sur la concentration du médicament devraient aussi, le cas échéant, être mis en tableaux (annexe 16.2.5), analysés sur le plan pharmacocinétique et, dans la mesure du possible, reliés à la réaction.

Vous trouverez une orientation supplémentaire sur la conception et l'analyse des études dose-réaction ou concentration-réaction dans la ligne directrice de l'ICH intitulée «*Données relatives à la relation dose-effet à l'appui de l'enregistrement des médicaments*».

11.4.5 Interactions médicament-médicament et médicament-maladie

Toute relation apparente entre la réaction et le traitement concomitant et entre la réaction et une maladie antérieure ou simultanée devrait faire l'objet d'une description.

11.4.6 Représentations par patient

Bien que les données individuelles des patients puissent généralement être représentées par des listes tabulaires, il est parfois utile d'élaborer des profils individuels de patients au moyen, notamment, de représentations graphiques. Ainsi, celles-ci pourraient illustrer la valeur de paramètres particuliers en fonction du temps, la dose de médicament au cours de la même période et les moments où sont survenus des événements particuliers (p. ex., un événement indésirable ou une modification du traitement concomitant). Lorsque les données moyennes des groupes représentent les analyses principales, ce type d'«*extrait d'observations*» peut présenter un avantage minime; il peut toutefois être utile si l'évaluation globale des réactions individuelles constitue un aspect critique de l'analyse.

11.4.7 Conclusions au sujet de l'efficacité

Les conclusions importantes au sujet de l'efficacité devraient être décrites avec concision, en tenant compte des paramètres primaires et secondaires, des approches statistiques préalables et de rechange, et des résultats des analyses exploratoires.

12. ÉVALUATION DE L'INNOCUITÉ

L'analyse des données liées à l'innocuité peut être perçue à trois niveaux. Il faudrait d'abord examiner l'ampleur de l'exposition (dose, durée, nombre de patients) afin de déterminer à quel degré on peut évaluer l'innocuité à partir de l'étude. Il faudrait ensuite que les événements indésirables les plus fréquents, comme les modifications des tests de laboratoire, soient identifiés, classés de quelque manière raisonnable, comparés en fonction des groupes de traitement et analysés, le cas échéant, afin de relever les facteurs qui peuvent influencer sur la fréquence des effets et des événements indésirables, notamment la dépendance relativement au temps, la relation par rapport aux caractéristiques démographiques et la relation avec la dose ou la concentration des médicaments. Enfin, il faudrait identifier les événements indésirables sérieux et les autres événements indésirables importants, d'ordinaire en procédant à un examen minutieux des patients qui ont abandonné l'étude de façon prématurée, en raison d'un événement indésirable, qu'il s'agisse ou non d'un événement lié au médicament, ou des patients qui sont décédés.

Dans la ligne directrice de l'ICH intitulée «*Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments: définitions et normes relatives à la déclaration rapide*», on définit les événements indésirables sérieux comme suit: «un incident ou un effet (réaction) indésirable sérieux correspond à tout fait médical fâcheux qui, quelle que soit la dose de médicament, entraîne la mort, menace le pronostic vital, exige l'hospitalisation du patient ou la prolongation de son hospitalisation, entraîne une invalidité ou une incapacité persistante ou marquée ou est une malformation congénitale.»

Aux fins de cette ligne directrice, les «autres événements indésirables importants» sont les anomalies hématologiques et les autres anomalies de laboratoire marquées, et tout événement indésirable qui s'est soldé par une intervention, y compris le retrait du traitement médicamenteux, la réduction de la dose ou un traitement concomitant supplémentaire important.

Dans les sections suivantes, on propose trois types d'analyse et de représentation:

- 1) données réduites, souvent au moyen de tableaux et de représentations graphiques dans le cadre principal du rapport;

- 2) listes des données individuelles des patients;
- 3) énoncés circonstanciés des événements d'intérêt particulier.

Les événements liés au médicament et au traitement à l'essai devraient être illustrés dans tous les tableaux et toutes les analyses.

12.1 Ampleur de l'exposition

L'ampleur de l'exposition aux médicaments à l'essai ou aux produits à l'étude (et au produit actif-témoin et au placebo) devrait être caractérisée selon le nombre de patients exposés, la durée d'exposition et la dose à laquelle ils ont été exposés.

Durée: La durée d'exposition à toute dose peut être exprimée par une médiane ou une moyenne, mais il est également utile de décrire le nombre de patients exposés pendant des périodes données, comme une journée ou moins, deux jours à une semaine, plus d'une semaine à un mois, plus d'un mois à six mois, etc. Les nombres de patients exposés au médicament à l'essai ou au produit à l'étude qui correspondent aux diverses durées devraient également être répartis en fonction de l'âge, du sexe et des sous-groupes raciaux, ainsi que de tout autre sous-groupe pertinent, comme la maladie (si l'on est en présence de plus d'une maladie), l'intensité de la maladie, une maladie simultanée.

Dose: Il faudrait communiquer la dose moyenne ou la dose médiane utilisée et le nombre de patients exposés à des doses quotidiennes précises. Les doses quotidiennes utilisées pourraient être la dose maximum de chaque patient, la dose de l'exposition la plus prolongée de chaque patient ou la dose quotidienne moyenne. Il est souvent utile de transmettre des renseignements combinés sur les doses et les durées, comme le nombre de patients exposés pendant une période donnée (p. ex., au moins un mois), par rapport à la dose la plus fréquente, la dose la plus élevée, la dose maximum recommandée, etc. Dans certains cas, la dose cumulative pourrait être pertinente. La posologie peut correspondre à la dose quotidienne réelle ou être donnée en mg/kg ou en mg/m², le cas échéant. Les nombres de patients exposés à diverses doses devraient être répartis selon l'âge, le sexe, les sous-groupes raciaux et tout autre sous-groupe pertinent.

Concentration du médicament: Le cas échéant, les données sur la concentration du médicament (p. ex., concentration au moment de l'événement, concentration plasmatique maximum, surface sous la courbe) peuvent être utiles dans le cas de certains patients afin d'établir une corrélation avec des événements indésirables ou des modifications des variables de laboratoire. (annexe 16.2.5)

Tous les patients inscrits qui ont reçu au moins une dose du traitement sont censés être inclus dans l'analyse de l'innocuité; il faudrait donner une explication en cas contraire.

12.2 Événements indésirables (EI)

12.2.1 *Bref résumé des événements indésirables*

Tous les événements indésirables survenus au cours de l'étude devraient être décrits dans un bref exposé et appuyés par les tableaux et les analyses décrits ci-dessous, qui comporteront davantage de détails. Les événements liés au médicament à l'étude et au traitement comparatif devraient être représentés dans ces tableaux et ces analyses.

12.2.2 *Représentation des événements indésirables*

Tous les événements indésirables qui surviennent après le début des traitements à l'étude (y compris les événements qui risquent d'être liés à la maladie sous-jacente ou de représenter une maladie concomitante, à moins qu'une entente préalable ne soit conclue avec l'organisme de réglementation afin de considérer que les événements en question sont liés à la maladie) devraient être représentés dans les tableaux récapitulatifs (section 14.3.1). Les tableaux devraient comporter les variations des signes vitaux et toute modification en laboratoire qui sont considérées comme des événements indésirables sérieux ou d'autres événements indésirables importants.

Dans la plupart des cas, il sera également utile d'identifier les «symptômes qui se déclarent au moment du traitement» (ceux qui ne sont pas observés à la ligne de base et ceux qui se sont aggravés malgré leur présence à la ligne de base).

Les tableaux devraient comporter la liste de tous les événements indésirables, le nombre de patients dans chaque groupe de traitement où l'événement s'est manifesté et le taux de survenue. Lorsque les traitements sont cycliques, comme c'est le cas de la chimiothérapie anticancéreuse, il peut également être utile de dresser une liste distincte des résultats pour chaque cycle. Les événements indésirables devraient être regroupés par système organique. Chaque événement peut ensuite être divisé en catégories précises d'intensité (p. ex. bénin, moyen, sévère), le cas échéant. Les tableaux peuvent également diviser les événements indésirables entre ceux que l'on estime au moins pouvoir être liés à l'utilisation du médicament et ceux qui sont jugés comme n'ayant aucun lien avec l'utilisation du médicament ou ceux qui font appel à quelque autre mécanisme de causalité (p. ex., non reliés ou peut-être, probablement ou assurément reliés). Même quand on a recours à une telle évaluation de la causalité, les tableaux devraient comporter tous les événements indésirables, qu'on estime ou non qu'ils soient liés au médicament, y compris les événements qui semblent représenter des maladies intercurrentes. Les analyses ultérieures de l'étude ou de la base de données globales

d'innocuité peuvent faciliter la distinction entre les événements indésirables qui sont, ou ne sont pas, considérés comme liés au médicament. Pour qu'il soit possible d'analyser et d'évaluer les données de ces tableaux, il importe d'identifier chaque patient qui a subi un événement indésirable. Cette présentation par tableau est illustrée ci-dessous.

Événements indésirables: nombre observé et taux d'événements où les patients sont identifiés

	Groupe de traitement X				N=50				
	Bénin		Moyen		Sévère		Total		Total
	Lié	NL*	Lié	NL	Lié	NL			L+NL
Système organique A									
Événement 1	6(12%)	2(4%)	3(6%)	1(2%)	3(6%)	1(2%)	12(24%)	4(8%)	
	N11**	N21	N31	N41	N51	N61			
	N12	N22	N32		N52				
	N13		N33		N53				
	N14								
	N15								
	N16								
Événement 2									

* NL = non lié; on pourrait élaborer sur la liaison (p. ex., nette, probable, possible)

**Numéro d'identification du patient

En plus de ces tableaux complets à la (section 14.3.1), le rapport devrait comporter un tableau récapitulatif supplémentaire de comparaison du traitement et des groupes témoins, sans numéro d'identification des patients et limité aux événements indésirables relativement fréquents (p. ex., ceux qui touchent au moins 1 % du groupe traité).

Dans la présentation des événements indésirables, il importe à la fois de représenter les termes utilisés à l'origine par le chercheur et de tenter de regrouper les événements liés (c.-à-d. les événements qui représentent sans doute le même phénomène), de façon à ne pas masquer le taux intrinsèque de survenue. Un dictionnaire général des effets ou événements indésirables constitue une façon d'y parvenir.

12.2.3 Analyse des événements indésirables

La représentation fondamentale des taux d'événements indésirables décrite à la (section 12.2.2 et figurant à la section 14.3.1) du rapport devrait servir à comparer les taux entre les groupes de traitement et les groupes témoins. Aux fins de cette analyse, il peut être utile de combiner les catégories d'intensité et les catégories de causalité des événements, ce qui permet de simplifier la comparaison côte à côte des groupes de traitement. De plus, bien qu'il soit habituellement préférable de procéder à cette comparaison dans le cadre d'une analyse intégrée de l'innocuité, si l'importance et la conception de l'étude le permettent, il peut être utile d'examiner les événements indésirables les plus fréquents qui semblent liés au médicament sur le plan de la relation entre la posologie et la dose en mg/kg ou m/m², le régime posologique, la durée du traitement, la dose totale, les caractéristiques démographiques, comme l'âge, le sexe et la race, et d'autres caractéristiques de base, comme l'état des reins, les résultats en matière d'efficacité et la concentration du médicament. Il peut également être utile d'examiner le moment où sont apparus les événements indésirables, ainsi que leur durée. Diverses analyses supplémentaires peuvent être indiquées d'après les résultats de l'étude ou d'après la pharmacologie du médicament à l'essai ou du produit à l'étude.

Tous les événements indésirables ne doivent pas forcément faire l'objet d'une évaluation statistique rigoureuse. La représentation et l'inspection initiales des données peuvent révéler l'absence d'une relation significative avec des caractéristiques démographiques ou avec d'autres caractéristiques de base. Si les études sont d'importance réduite et si le nombre d'événements est relativement modeste, il peut être suffisant de restreindre les analyses à une comparaison du traitement et des témoins.

Dans certaines circonstances, une table de survie ou des analyses semblables peuvent être plus révélatrices que la déclaration de taux d'événements indésirables bruts. Lorsque les traitements sont cycliques, comme c'est le cas de la chimiothérapie anticancéreuse, il peut également être utile d'analyser séparément les résultats de chaque cycle.

12.2.4 Liste des événements indésirables par patient

À (l'annexe 16.2.7), on devrait dresser la liste de tous les événements indésirables chez un patient, y compris la survenue du même événement à plusieurs reprises, en mentionnant à la fois le terme recommandé et le terme utilisé à l'origine par les chercheurs. La liste devrait être établie par chercheur et par groupe de traitement, et elle devrait comprendre:

- l'identificateur du patient;
- l'âge, la race, le sexe, le poids (la taille, s'il y a lieu);
- l'emplacement des cahiers d'observations, si on en a tenus;
- l'événement indésirable (terme recommandé, terme répertorié);
- la durée de l'événement indésirable;
- l'intensité (p. ex., bénigne, moyenne, sévère);
- le caractère sérieux (sérieux ou non sérieux)
- la mesure prise (aucune, réduction de la dose, arrêt du traitement, traitement spécifique institué, etc.);
- le résultat (p. ex., présentation CIOMS);
- l'évaluation de la causalité (p. ex., lié ou non lié). Il faudrait décrire la manière dont cela a été déterminé dans le tableau ou ailleurs;
- la date d'apparition ou la date de la visite où l'on a découvert l'événement;
- le moment de l'apparition de l'événement indésirable par rapport à la dernière dose du médicament à l'essai ou du produit à l'étude (le cas échéant);
- le traitement à l'étude au moment de l'événement ou le traitement à l'étude administré le plus récemment;
- la dose du médicament à l'essai ou du produit à l'étude en valeur absolue, mg/kg ou mg/m² au moment de l'événement;
- la concentration du médicament (si on la connaît);
- la durée du traitement au moyen du médicament à l'essai ou du produit à l'étude;
- le traitement concomitant pendant l'étude.

Il faudrait expliquer clairement toute abréviation et tout code au début de la liste ou, de préférence, à chaque page.

12.3 Décès, autres événements indésirables sérieux et autres événements indésirables importants

Les décès, les autres événements indésirables sérieux et les autres événements indésirables importants méritent une attention particulière.

12.3.1 Liste de décès, d'autres événements indésirables sérieux et d'autres événements indésirables importants

Il faudrait dresser des listes, qui comportent les mêmes renseignements que ceux qui sont exigés antérieurement à la (section 12.2.4), à l'égard des événements suivants décrits ci-dessous.

12.3.1.1 Décès

Une liste de tous les décès qui surviennent pendant l'étude, y compris la période de suivi après le traitement, et des décès qui découlent d'un processus qui a débuté pendant l'étude devrait figurer à la (section 14.3.2).

12.3.1.2 Autres événements indésirables sérieux

Tous les événements indésirables sérieux (sauf le décès, mais y compris les événements indésirables sérieux temporairement liés aux décès ou les précédant) devraient être énumérés à la (section 14.3.2). La liste devrait comprendre les anomalies de laboratoire, les signes vitaux anormaux et les observations physiques anormales qui étaient tenues pour des événements indésirables sérieux.

12.3.1.3 Autres événements indésirables importants

La (section 14.3.2) devrait comprendre une liste des anomalies hématologiques prononcées, des autres anomalies de laboratoire (sauf celles qui correspondent à la définition du caractère sérieux) et de tout événement qui se solde par une intervention, y compris le retrait du traitement au moyen du médicament à l'essai ou du produit à l'étude, la réduction de la dose ou un traitement concomitant supplémentaire important, sauf ceux qui sont déclarés comme événements indésirables sérieux.

12.3.2 Exposés sur les décès, les autres événements indésirables sérieux et certains autres événements indésirables importants

De brefs exposés devraient décrire chaque décès, chaque autre événement indésirable sérieux et les autres événements indésirables importants qui semblent présenter un intérêt particulier en raison de leur importance clinique. Ces exposés peuvent figurer dans le texte du rapport ou à la (section 14.3.3), selon leur nombre. Les événements qui ne présentent manifestement aucun lien avec le médicament à l'essai ou le produit à l'étude peuvent être omis ou décrits très brièvement. En général, l'exposé devrait comporter les éléments suivants:

La nature et l'intensité de l'événement, l'évolution clinique qui a mené à l'événement, en donnant une idée de la chronologie pertinente de l'administration du médicament à l'essai ou du produit à l'étude; les mesures de laboratoire pertinentes, l'arrêt de l'administration du médicament et le moment de celui-ci; les contre-mesures; les examens post mortem; l'opinion du chercheur sur la causalité et l'opinion du promoteur sur la causalité, le cas échéant.

De plus, il faudrait transmettre les renseignements suivants:

- l'identificateur du patient;
- l'âge et le sexe du patient ainsi que l'état clinique général du patient, s'il y a lieu;
- la maladie traitée (facultatif si c'est la même chez tous les patients) et la durée de l'accès actuel de la maladie;
- les maladies pertinentes concomitantes ou antérieures et les détails sur l'apparition et la durée;
- la médication pertinente concomitante ou antérieure et les détails sur la posologie;
- le médicament à l'essai ou le produit à l'étude administré et la dose du médicament, s'ils ont varié d'un patient à l'autre, et la durée de l'administration.

12.3.3 Analyse et discussion au sujet des décès, des autres événements indésirables sérieux et des autres événements indésirables importants

L'importance des décès, des autres événements indésirables sérieux et des autres événements indésirables importants qui aboutissent au retrait, à la réduction de la dose ou à l'administration d'un traitement concomitant, devrait être évaluée en fonction de l'innocuité du médicament à l'essai ou du produit à l'étude. Il faudrait accorder une attention particulière à savoir si l'un de ces événements peut représenter un effet indésirable important, antérieurement insoupçonné, du médicament à l'essai ou du produit à l'étude. En cas d'événements indésirables sérieux qui semblent avoir une importance particulière, il peut être utile d'utiliser une table de survie ou des analyses semblables afin de démontrer leur relation par rapport au temps à l'égard du médicament à l'essai ou du produit à l'étude et afin d'évaluer leur risque dans le temps.

12.4 Évaluation de laboratoire clinique

12.4.1 Liste des mesures de laboratoire individuelles par patient (16.2.8) et de chaque valeur de laboratoire anormale (14.3.4)

Lorsque les organismes de réglementation l'exigent, les résultats de tous les tests de laboratoire liés à l'innocuité devraient être accessibles sous forme de listes tabulaires, au moyen d'une représentation analogue à celle du tableau à la page suivante, où chaque rangée représente la visite d'un patient au cours de laquelle on a effectué une étude de laboratoire, les patients étant groupés par chercheur (s'il y en avait plus d'un) et par groupe de traitement, et où les colonnes comprennent des données démographiques critiques, des données sur les doses de médicament et sur les résultats des tests de laboratoire. Puisqu'on ne peut pas représenter tous les tests dans un seul tableau, ils devraient être regroupés logiquement (tests hématologiques, épreuves biochimiques du foie, électrolytes, analyses des urines, etc.). Il faudrait identifier les valeurs anormales au moyen du soulignement, des crochets, etc. Ces listes devraient être présentées dans le cadre de la demande d'homologation ou de mise en marché, lorsque c'est obligatoire, ou elles devraient être accessibles sur demande.

Liste des mesures de laboratoire

Test de laboratoire									
Patient	Temps	Âge	Sexe	Race	Poids	Dose	SGOT	SGPT	Demande X
n° 1	T0	70	H	B	70 kg	400 mg	V1*	V5	V9
	T1						V2	V6	V10
	T2						V3	V7	V11
	T3						V4	V8	V12
n° 2	T10	65	F	N	50 kg	300 mg	V13	V16	V19
	T21						V14	V17	V20
	T32						V15	V18	V21

* Valeur d'un test en particulier

Pour tous les organismes de réglementation, une liste, par patient, de toutes les valeurs de laboratoire anormales devrait figurer à la (section 14.3.4), conformément à la présentation décrite précédemment. En cas d'anomalies de laboratoire qui présentent un intérêt particulier (valeurs de laboratoire anormales d'importance clinique éventuelle), il peut également être utile de communiquer des données supplémentaires, comme les valeurs normales avant et après la valeur anormale, et les valeurs de test de laboratoire connexes. Dans certains cas, il peut être souhaitable d'exclure certaines valeurs anormales d'une analyse plus poussée. Ainsi, les légères anomalies uniques et non répétées de certains tests (p. ex., acide urique ou électrolytes) ou les faibles valeurs de certains tests à l'occasion (p. ex., transaminase, phosphatase alcaline, azotémie, etc.) peuvent probablement être décrites comme cliniquement négligeables et être exclues. Il faudrait toutefois expliquer clairement toute décision de cet ordre et identifier chaque valeur anormale dans la liste complète des valeurs transmises (ou à la disposition des organismes sur demande).

12.4.2 Évaluation de chaque paramètre de laboratoire

L'évaluation nécessaire des valeurs de laboratoire doit en partie être déterminée par les résultats observés mais, en général, on devrait transmettre les analyses décrites ci-dessous. Il faudrait procéder à une comparaison du traitement et des groupes témoins dans le cadre de chaque analyse, selon la conformité et la compatibilité avec l'importance de l'étude. De plus, on devrait communiquer les écarts de laboratoire normaux pour chaque analyse.

12.4.2.1 Valeurs de laboratoire dans le temps

Pour chaque paramètre à un moment précis de l'étude (p. ex., à chaque visite), il faudrait décrire les éléments suivants: les valeurs médianes ou moyennes des groupes, la gamme des valeurs et le nombre de patients qui présentent des valeurs anormales ou dont les valeurs anormales ont une certaine importance (p.ex., deux fois la limite supérieure à la normale, cinq fois la limite supérieure; on devrait expliquer les choix). Des graphiques peuvent être utilisés.

12.4.2.2 Modifications individuelles touchant les patients

Il faudrait transmettre une analyse des modifications individuelles qui touchent les patients, par groupe de traitement. Diverses approches peuvent être empruntées, notamment:

- I. Les «tableaux de décalage» qui illustrent le nombre de patients dont les valeurs de base sont faibles, normales ou élevées, et illustrent ensuite ces nombres à des intervalles de temps donnés.
- II. Des tableaux illustrant le nombre ou la fraction de patients qui ont subi une modification de paramètres d'une importance prédéterminée, à des intervalles de temps donnés. Ainsi, en matière d'azotémie, on pourrait décider de consigner une modification de plus de 10 mg/dL à l'azotémie. Par rapport à ce paramètre, le nombre de patients ayant subi une modification inférieure ou supérieure à ce niveau serait illustré pour au moins une visite, généralement en regroupant les patients séparément selon l'azotémie de base (normale ou élevée). L'avantage éventuel de cette représentation, par comparaison avec le tableau de décalage habituel, consiste à consigner les modifications d'une certaine importance, même si la valeur finale ne présente aucune anomalie.
- III. Un graphique où l'on compare la valeur initiale et les valeurs pendant le traitement d'une mesure de laboratoire chez chaque patient, en situant le point défini par la valeur initiale en abscisse et une valeur ultérieure en ordonnée. Si aucune modification ne survient, le point qui représente chaque patient sera situé sur la ligne à 45°. Un décalage général vers des valeurs plus élevées révélera une concentration de points au-dessus de la ligne à 45°. Puisque cette représentation n'illustre généralement qu'un seul moment d'un seul traitement, l'interprétation exige une série chronologique de ces positions du traitement et des groupes de

contrôle. Par contre, la représentation pourrait illustrer les valeurs de base et les valeurs les plus extrêmes pendant le traitement. Ces représentations identifient facilement les valeurs aberrantes (il est utile d'inclure les identificateurs des patients en ce qui concerne les valeurs aberrantes).

12.4.2.3 *Anomalies individuelles cliniquement importantes*

Il faudrait traiter des modifications cliniquement importantes (définies par le demandeur). La (section 12.3.2 ou 14.3.3) devrait comprendre un exposé au sujet de chaque patient dont l'anomalie de laboratoire était tenue pour un événement indésirable sérieux et, dans certains cas, considérée comme un autre événement indésirable important.

Lorsqu'on utilise des échelles de classement de la toxicité (p.ex., OMS, INC), il faudrait traiter des modifications classées comme sévères, sans égard au caractère sérieux. Une analyse des modifications cliniquement importantes, de même qu'une récapitulation des rejets causés par les mesures de laboratoire, devraient être transmises pour chaque paramètre. Il faudrait évaluer l'importance des modifications et leurs relations probables avec le traitement, comme par exemple par l'analyse de caractéristiques comme la relation avec la dose, la relation avec la concentration du médicament, la disparition du traitement continu, l'interruption positive, la reprise positive et la nature du traitement concomitant.

12.5 Signes vitaux, constatations physiques et autres observations liées à l'innocuité

Les signes vitaux, les autres constatations physiques et les autres observations liées à l'innocuité devraient être analysés et présentés de façon analogue aux variables de laboratoire. Si l'on constate un effet du médicament, il faudrait identifier toute relation dose-réaction ou concentration du médicament-réaction ou toute relation avec les variables des patients (p. ex., maladie, démographie, traitement concomitant) et décrire la pertinence clinique de l'observation. Il faudrait accorder une attention particulière aux modifications qui n'ont pas été évaluées en tant que variables d'innocuité et à celles qui sont considérées comme des événements indésirables.

12.6 Conclusions au sujet de l'innocuité

L'évaluation de l'innocuité globale des médicaments à l'essai ou des produits à l'étude devrait faire l'objet d'un examen, en apportant une attention particulière aux événements qui entraînent des modifications de la dose ou la nécessité d'une médication concomitante, des événements indésirables sérieux, des événements qui entraînent le retrait et des décès. Il faudrait identifier tout patient ou groupe de patients qui courent un risque accru et accorder une attention particulière aux patients possiblement vulnérables qui peuvent être présents en petit nombre, notamment les enfants, les femmes enceintes, les aînés fragiles et les personnes qui présentent des anomalies prononcées du métabolisme des médicaments ou de l'excrétion. L'incidence de l'évaluation de l'innocuité sur les usages éventuels du médicament devrait faire l'objet d'une description.

13. DISCUSSION ET CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Les résultats de l'étude en matière d'efficacité et d'innocuité et la relation entre les risques et l'avantage devraient brièvement faire l'objet d'un résumé et d'une discussion, en se reportant aux figures, sections et tableaux précédents, au besoin. Dans l'exposé, on ne devrait pas se borner à répéter la description des résultats, ni présenter de nouveaux résultats.

Dans la discussion et les conclusions, il faudrait préciser clairement toute constatation nouvelle ou inattendue, apporter des commentaires sur sa signification et traiter de tout problème éventuel, comme les incohérences entre les mesures connexes. Il faudrait également traiter de la pertinence et de l'importance cliniques des résultats en fonction des autres données existantes. Il faudrait identifier tout avantage spécifique ou toute précaution spéciale nécessaire pour des sujets donnés ou des groupes à risque, ainsi que toute incidence sur le déroulement d'études ultérieures. Par ailleurs, ces discussions peuvent être reléguées à des sommaires portant sur l'innocuité et l'efficacité, où l'on traite de l'ensemble du dossier (sommaires intégrés).

14. TABLEAUX, FIGURES ET GRAPHIQUES MENTIONNÉS NE FIGURANT PAS DANS LE TEXTE

Les figures devraient servir à résumer visuellement les résultats importants ou à préciser les résultats qui sont difficiles à comprendre à partir des tableaux.

Les données démographiques importantes et les données importantes sur l'efficacité et sur l'innocuité devraient être présentées dans des figures ou des tableaux récapitulatifs faisant partie du texte du rapport. Si ces données deviennent toutefois importunes en raison de leur importance ou de leur nombre, elles devraient être présentées ici, avec des renvois au texte, de même que les figures, les tableaux, les listes supplémentaires ou à l'appui.

Dans cette section du rapport principal d'étude clinique, on peut présenter les renseignements suivants:

14.1 Données démographiques

Figures et tableaux récapitulatifs.

14.2 Données sur l'efficacité

Figures et tableaux récapitulatifs.

14.3 Données sur l'innocuité

Figures et tableaux récapitulatifs

14.3.1 Représentation des événements indésirables

14.3.2 Listes des décès et des autres événements indésirables sérieux et importants

14.3.3 Exposés sur les décès, sur d'autres événements indésirables sérieux et sur certains autres événements indésirables importants

14.3.4 Liste des valeurs de laboratoire anormales (chaque patient)

15. LISTE DES RÉFÉRENCES

Il faudrait transmettre une liste des articles tirés de la documentation pertinente à l'évaluation de l'étude. Des copies des publications importantes devraient figurer en (annexe 16.1.11 et 16.1.12). Il faudrait donner des références conformément aux normes internationales de la déclaration de Vancouver de 1979 sur les «Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals» (Exigences uniformes pour les manuscrits présentés aux revues biomédicales) ou en respectant le système utilisé dans les «Chemical Abstracts».

16. ANNEXES

Cette section devrait débiter par une liste complète de toutes les annexes disponibles du rapport d'étude. Lorsque l'organisme de réglementation le permet, il est inutile de présenter dans le rapport certaines des annexes dont la liste suit; ces dernières doivent être communiquées sur demande seulement.

Le demandeur devrait donc mentionner clairement les annexes qui accompagnent le rapport.

Nota: Pour que les annexes soient disponibles sur demande, elles devraient être prêtes au moment de déposer la présentation.

16.1 Renseignements sur l'étude

16.1.1 Protocole et modification du protocole

16.1.2 Cahier d'observations (une page seulement)

16.1.3 Liste des CEI ou des CEE (ainsi que le nom du président du comité ou du conseil selon les exigences de l'organisme de réglementation) – Échantillons représentatifs des renseignements écrits à l'intention du patient et de formulaires de consentement

16.1.4 Liste des chercheurs et des autres principaux participants à l'étude, y compris de brefs curriculum vitae (une page) ou des résumés équivalents de la formation et de l'expérience pertinentes en vue de mener une étude clinique

16.1.5 Signature des chercheurs principaux, des coordonnateurs ou du médecin responsable nommé par le promoteur, selon l'exigence de l'organisme de réglementation

16.1.6 Liste des patients qui reçoivent des médicaments à l'essai ou des produits à l'étude à partir de lots spécifiques, quand on a utilisé plus d'un lot

16.1.7 Schéma et codes de randomisation (identification des patients et affectation au traitement)

16.1.8 Certificats de vérification (le cas échéant) (voir les annexes IVa et IVb de la ligne directrice)

16.1.9 Documentation sur les méthodes statistiques

16.1.10 Documentation sur les méthodes de normalisation et les procédures d'assurance de la qualité interlaboratoires, le cas échéant

16.1.11 Publications fondées sur l'étude

16.1.12 Publications importantes dont la référence figure dans le rapport

16.2 Liste des données sur les patients

16.2.1 Patients rejetés

16.2.2 Écart par rapport au protocole

16.2.3 Patients exclus de l'analyse de l'efficacité

16.2.4 Données démographiques

16.2.5 Données sur le respect du traitement ou sur la concentration du médicament (le cas échéant)

16.2.6 Données sur les réactions individuelles en matière d'efficacité

16.2.7 Listes des événements indésirables (chaque patient)

16.2.8 Liste des mesures de laboratoire individuelles par patient, selon les exigences des organismes de réglementation

16.3 Cahiers d'observations (CO)

16.3.1 CO des décès, des autres événements indésirables sérieux et des retraits pour cause d'EI

16.3.2 Autres CO présentés

16.4 Listes de données individuelles sur les patients (Listes d'archives américaines)

ANNEXE I: RÉSUMÉ

Nom du promoteur ou de la société pharmaceutique :	Tableau d'une étude donnée se rapportant à une partie du dossier	<i>(Réservé à l'organisme national)</i>	
Nom du produit fini :			Volume :
Nom de l'ingrédient actif :			Page :
Titre de l'étude :			
Chercheurs :			
Centres d'étude :			
Publication (référence) :			
Période étudiée (années) : (date de la première inscription) (date à laquelle le dernier patient a terminé l'étude)	Phase de mise au point :		
Objectifs :			
Méthodologie :			
Nombre de patients (prévus et analysés) :			
Diagnostic et principaux critères d'inclusion :			
Produit, dose et mode d'administration à l'essai, numéro de lot :			
Durée du traitement :			
Traitement, dose et mode d'administration de référence, numéro de lot :			

**ANNEXE II: SIGNATURE DES CHERCHEURS PRINCIPAUX, DES
COORDONNATEURS OU DU MÉDECIN RESPONSABLE NOMMÉ PAR LE
PROMOTEUR**

**SIGNATURE DES CHERCHEURS
PRINCIPAUX, DES COORDONNATEURS
OU DU MÉDECIN RESPONSABLE NOMMÉ PAR LE PROMOTEUR**

TITRE DE L'ÉTUDE :

AUTEURS DE L'ÉTUDE :

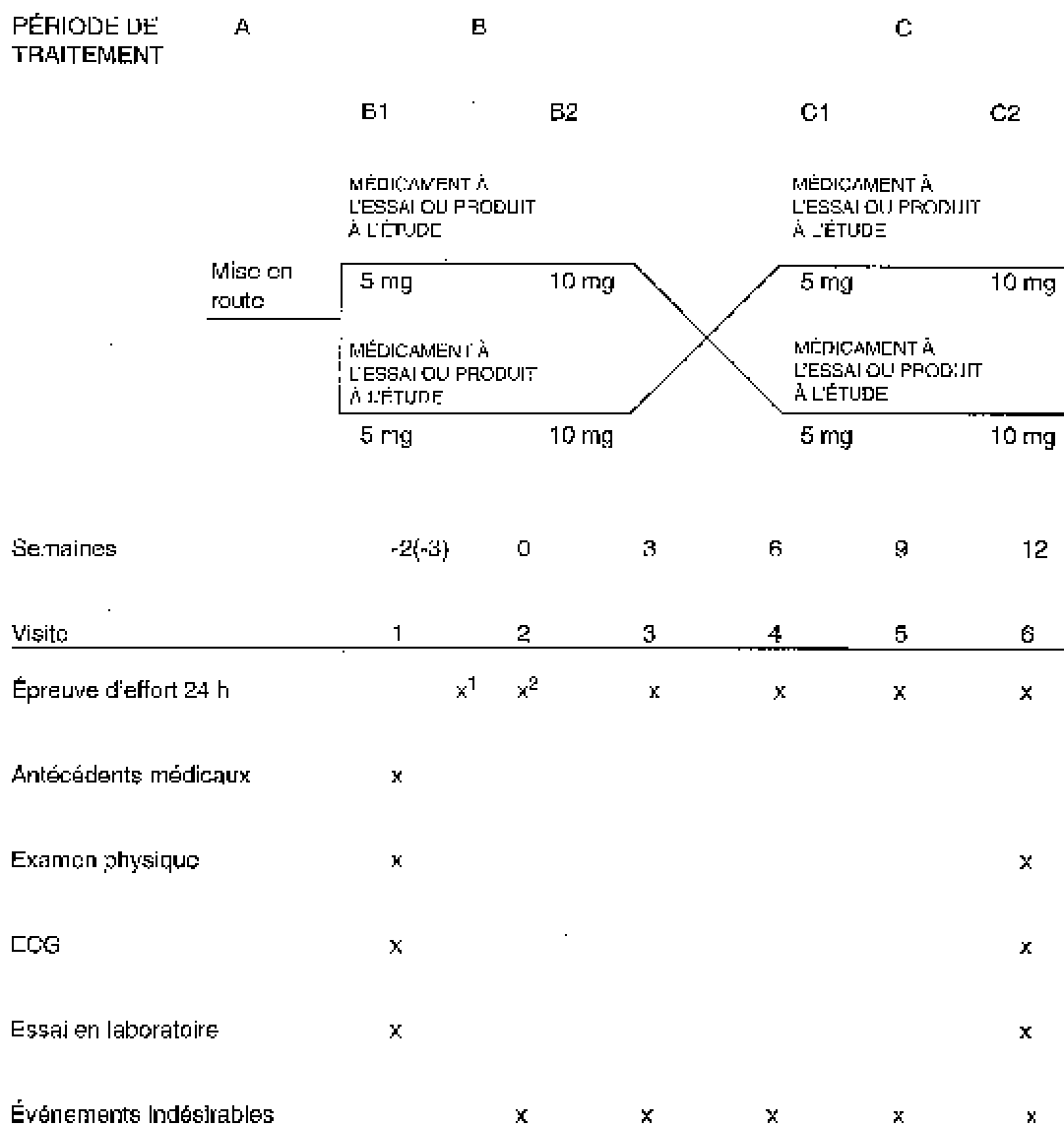
*J'ai lu ce rapport et je confirme qu'au meilleur de mes connaissances, on y décrit avec
exactitude le déroulement et les résultats de l'étude.*

CHERCHEUR : _____ SIGNATURE(S) _____
OU MÉDECIN RESPONSABLE
NOMMÉ PAR LE PROMOTEUR

AFFILIATION : _____

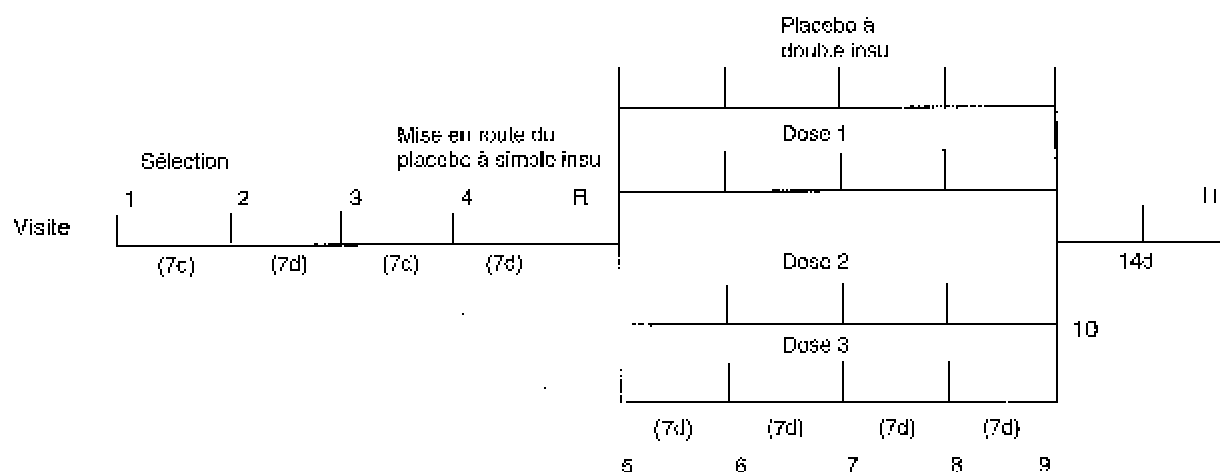
DATE : _____

ANNEXE III a: CONCEPTION DE L'ÉTUDE ET CALENDRIER DES ÉVALUATIONS



¹ = 14-20 jours après la première visite
² = 1-7 jours après la première épreuve d'effort

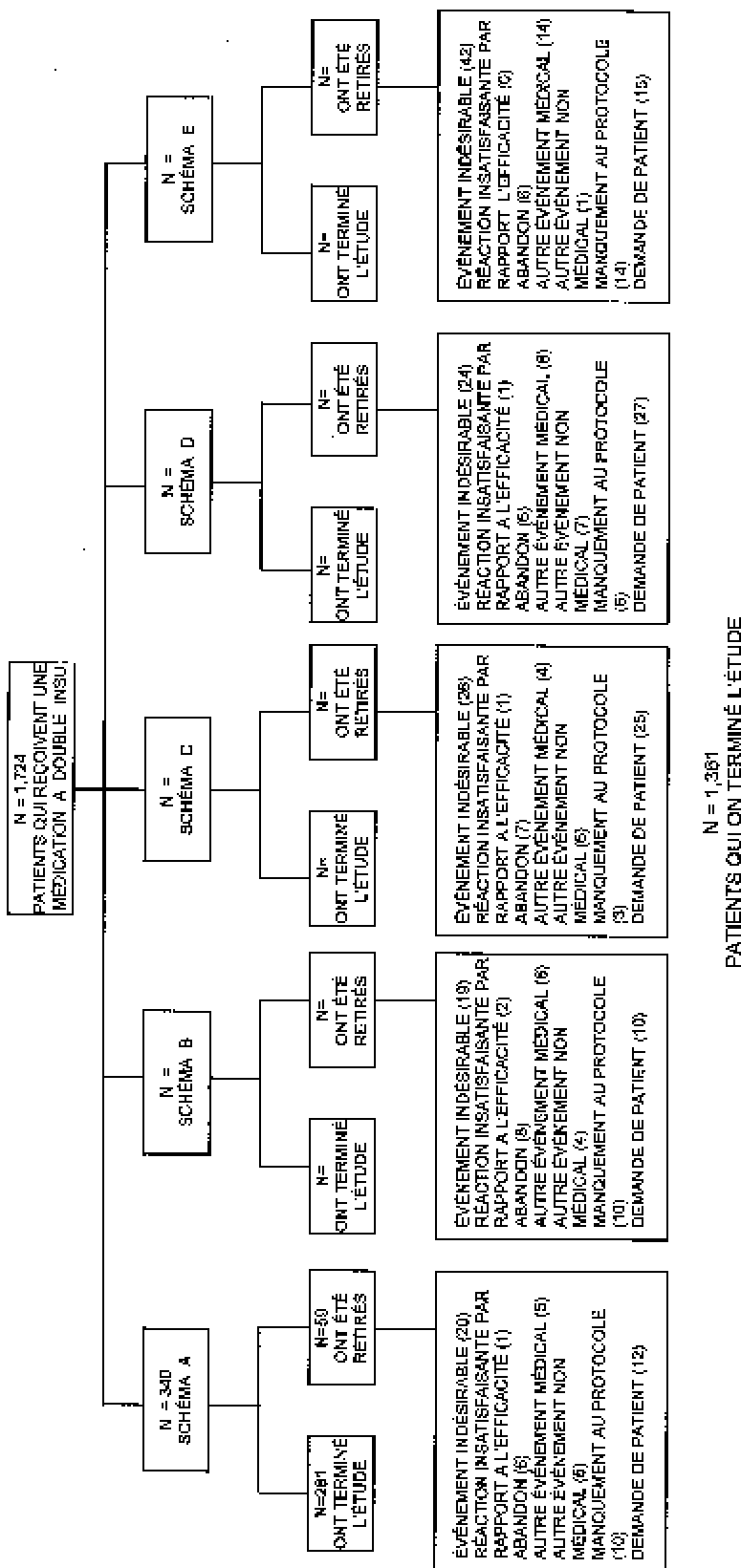
ANNEXE III b: CONCEPTION DE L'ÉTUDE ET CALENDRIER DES ÉVALUATIONS



Évaluation	Mise en route		Ligne de base		Traitement			Suivi		
	Sélection									
Semaine de l'étude	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	8
Consentement éclairé	x									
Antécédents	x									
Examen physique	x									
<u>Efficacité :</u>										
Variable primaire	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Variable secondaire	x	x	x	x		x			x	x
<u>Innocuité :</u>										
Événements indésirables	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Tests de laboratoire	x	x	x			x		x	x	
Poids corporel	x		x						x	x

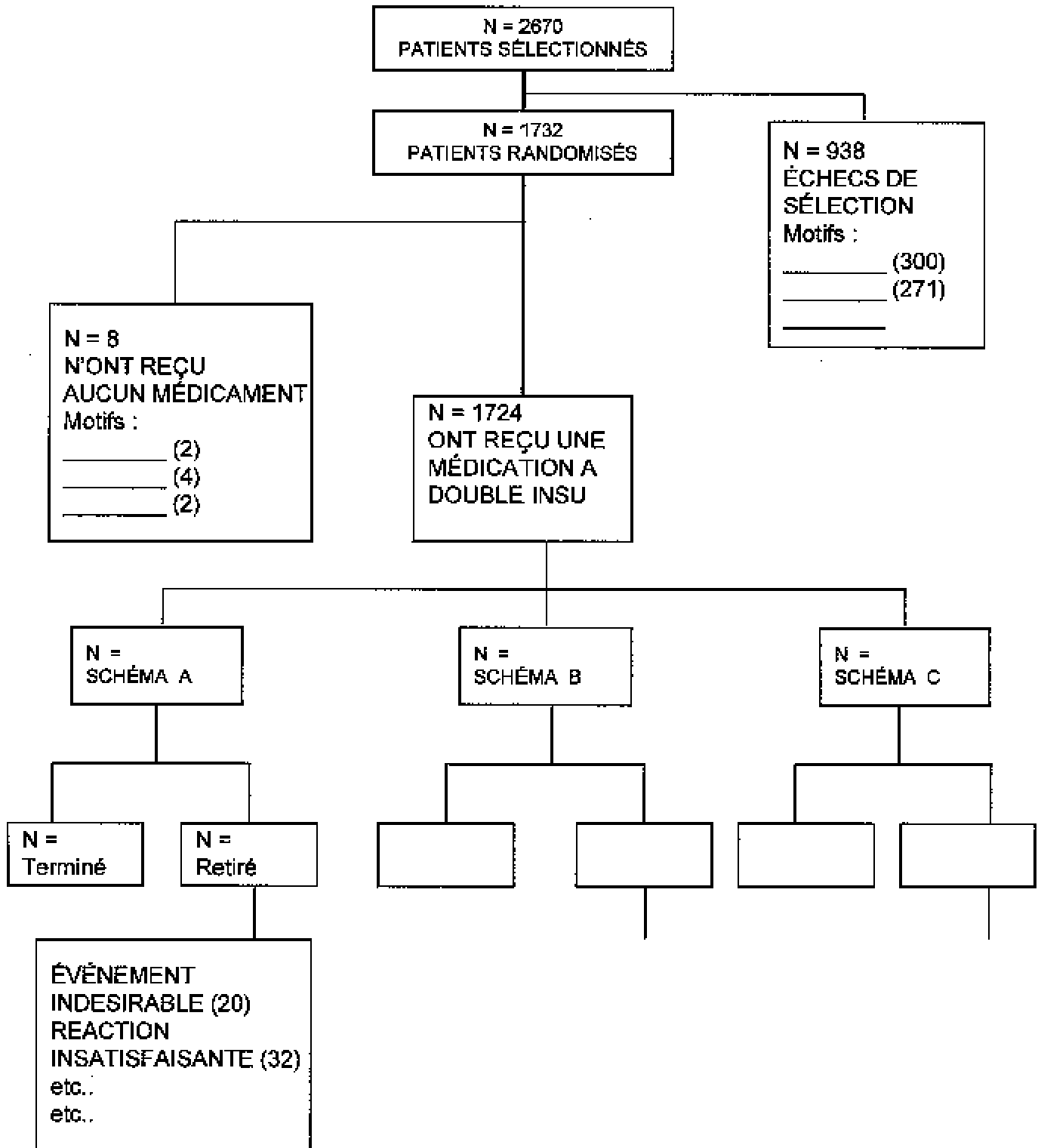
ANNEXE IV a: PATIENTS REJETÉS

PATIENTS REJETÉS



ANNEXE IV b: PATIENTS REJETÉS

PATIENTS REJETÉS



ANNEXE V: LISTE DES PATIENTS QUI ONT CESSÉ DE SUIVRE LE TRAITEMENT

ÉTUDE N°

(Identification des ensembles de données)

LISTE DES PATIENTS QUI ONT CESSÉ DE SUIVRE LE TRAITEMENT

Centre :

N° du traitement	Patient	Sexe	Âge	Dernière visite	Durée	Dose	Médication concomitante	Motif de l'arrêt
Médicament à l'essai/ produit à l'étude								Effet Indésirable* ! ! ! Échec du traitement

N° du traitement	Patient	Sexe	Âge	Dernière visite	Durée	Dose	Médication concomitante	Motif de l'arrêt
Produit actif-témoin ou de comparaison								

N° du traitement	Patient	Sexe	Âge	Dernière visite	Durée	Dose	Médication concomitante	Motif de l'arrêt
Placebo								

* L'effet spécifique se soldant par l'arrêt

(Répéter pour les autres centres)

ANNEXE VI: LISTE DES PATIENTS ET DES OBSERVATIONS EXCLUS DE L'ANALYSE DE L'EFFICACITÉ

ÉTUDE N°

(Identification des ensembles de données)

LISTE DES PATIENTS ET DES OBSERVATIONS EXCLUS DE L'ANALYSE DE L'EFFICACITÉ

Centre :

Traitement	N° de patient	Sexe	Âge	Observation exclue	Motifs
------------	---------------	------	-----	--------------------	--------

Médicament à l'essai ou produit à l'étude

Traitement	N° de patient	Sexe	Âge	Observation exclue	Motifs
------------	---------------	------	-----	--------------------	--------

Produit actif-témoin ou de comparaison

Traitement	N° de patient	Sexe	Âge	Observation exclue	Motifs
------------	---------------	------	-----	--------------------	--------

Placebo

(Répéter pour les autres centres)

Tableaux de référence

Résumé :

ANNEXE VII: NOMBRE DE PATIENTS EXCLUS DE L'ANALYSE DE L'EFFICACITÉ

ÉTUDE N°

(Identification des ensembles de données)

NOMBRE DE PATIENTS EXCLUS DE L'ANALYSE DE L'EFFICACITÉ

Médicament à l'essai ou produit à l'étude N =

	Semaine			
<u>Motif</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>8</u>
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
<u>Total</u>	_____	_____	_____	_____

Il faudrait préparer des tableaux analogues pour les autres groupes de traitement.

ANNEXE VIII: ORIENTATION À L'ÉGARD DE LA SECTION 11.4.2 – QUESTIONS STATISTIQUES ET ANALYTIQUES, ET ANNEXE 16.1.9

A. Considérations statistiques

Les détails de l'analyse statistique effectuée pour chaque variable primaire d'efficacité devraient être présentés dans une annexe. Les détails signalés devraient au moins comprendre les renseignements suivants:

- a) Le modèle statistique sous-jacent à l'analyse. Il devrait être présenté avec précision et au complet, au moyen de références, le cas échéant.
- b) Un énoncé de l'allégation clinique vérifiée dans des conditions statistiques précises, comme par exemple au moyen d'hypothèses nulles et alternatives.
- c) Les méthodes statistiques appliquées afin d'estimer les effets, d'établir des intervalles de confiance, etc. Il faudrait donner des références tirées de la documentation, le cas échéant.
- d) Les hypothèses sous-jacentes aux méthodes statistiques. Il faudrait démontrer, dans la mesure où c'est statistiquement raisonnable, que les données permettent de vérifier les hypothèses décisives surtout quand il faut confirmer la validité d'une inférence. Lorsque le demandeur a effectué des analyses statistiques approfondies, il est essentiel d'examiner dans quelle mesure ces analyses étaient prévues avant que les données soient disponibles et, si elles ne l'étaient pas, comment on a évité le biais dans le choix d'une analyse particulière qui a servi de fondement aux conclusions. Cela revêt une importance particulière dans le cas des analyses de tout sous-groupe, puisque ces analyses, si elles ne sont pas prévues à l'avance, ne constitueront généralement pas une base adéquate pour dégager des conclusions définitives.
 - (i) Si que l'on procède à la transformation des données, il faudrait justifier le choix de cette transformation, de même que l'interprétation des estimations des effets du traitement en fonction des données transformées.
 - (ii) Une discussion sur la pertinence du choix de la méthode statistique et sur la validité des conclusions statistiques orientera l'évaluateur statisticien de l'organisme de réglementation afin de déterminer si une nouvelle analyse des données s'impose.

- e) La variable attestée, la distribution d'échantillonnage de la variable attestée en vertu de l'hypothèse nulle, la valeur de la variable attestée, le niveau de signification (c.-à-d. la valeur P) et les données sommaires intermédiaires, au moyen d'une présentation qui permet à l'évaluateur statisticien de l'organisme de réglementation de vérifier rapidement et facilement les résultats de l'analyse. Les valeurs P devraient être qualifiées d'unilatérales ou de bilatérales. Il faudrait justifier l'utilisation d'un test unilatéral.

Ainsi, la documentation d'un test T devrait être constituée de la valeur de la variable T, des degrés de liberté connexes, de la valeur P, des effectifs des deux échantillons, de la moyenne et de la variance de chacun des échantillons et de l'estimation combinée de la variance. La documentation des études multicentriques analysées en fonction des techniques de variance devrait comporter, au minimum, une analyse de la table de variance avec les conditions des centres, des traitements, leur interaction, l'erreur et le total. En ce qui a trait aux conceptions croisées, la documentation devrait comporter des renseignements à l'égard des séquences, des patients à l'intérieur des séquences, des lignes de base au début de chaque période, des périodes d'élimination et de leur durée, des abandons pendant chaque période, des traitements, des périodes, des traitements par interaction entre les périodes, de l'erreur et du total. Pour chaque source de variation, en dehors du total, la table devrait comporter les degrés de liberté, la somme des carrés, le carré moyen, le test F approprié, la valeur P et le carré moyen prévu.

Les données sommaires intermédiaires devraient représenter les données démographiques et les données sur les réactions, moyennées ou résumées autrement, pour chaque combinaison de centres par traitement (ou une autre caractéristique de conception comme la séquence) à chaque moment où l'on procède à une observation.

B. Présentation et spécifications de présentation des données exigées par les évaluateurs statisticiens des organismes de réglementation

Dans le rapport de chaque étude clinique contrôlée, on devrait trouver des listes (tableaux) de données sur les patients utilisées par le promoteur à des fins d'analyse statistique et des tableaux à l'appui des conclusions et des principales constatations. Ces listes de données sont nécessaires en vue de l'évaluation statistique par l'organisme de réglementation et on peut demander au promoteur de présenter ces listes de données au sujet des patients sous une forme assimilable par l'ordinateur.