

DOCUMENT D'ORIENTATION de Santé Canada

« Considérations relatives à l'inclusion des femmes dans les essais cliniques et à l'analyse des données selon le sexe »

ÉBAUCHE – 9 janvier 2012

TABLE DES MATIÈRES

Avant-propos

1. Introduction

- 1.1 Objectifs de la politique
- 1.2 Principes
- 1.3 Énoncés de politique
- 1.4 Portée et application
- 1.5 Contexte

2. Directives concernant la mise en œuvre

- 2.1 Études non cliniques
- 2.2 Inscription de sujets à des essais cliniques : considérations relatives au consentement éclairé, y compris la prévention de grossesses
- 2.3 Considérations relatives à la conduite d'essais cliniques
- 2.4 Grossesse inattendue
- 2.5 Inclusion des femmes enceintes et de celles qui allaitent dans les études et les essais cliniques
- 2.6 Considérations propres aux instruments médicaux
- 2.7 Considérations propres aux produits de santé naturels
- 2.8 Gestion des risques et planification de la pharmacovigilance

Annexes

Annexe A : Considérations relatives à l'utilisation de contraceptifs

Annexe B : Liste de documents d'orientation de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH)

AVANT-PROPOS

Les documents d'orientation visent à fournir de l'aide à l'industrie et aux professionnels de la santé en ce qui concerne **la manière** de se conformer aux lois et aux règlements en vigueur. Ils fournissent également de l'aide aux membres du personnel concernant la façon de mettre en œuvre le mandat et les objectifs de Santé Canada de manière juste, uniforme et efficace.

Les documents d'orientation 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 adéquate. Il faut tout d'abord discuter de ces autres approches avec les responsables du 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 supplémentaires, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans le document d'orientation 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.

Le présent document devrait être lu en parallèle avec les sections pertinentes des autres documents d'orientation qui s'appliquent.

1. INTRODUCTION

1.1 Objectifs de la politique

Le présent document a pour objectif principal de fournir des directives aux promoteurs sur la conduite et la conception d'essais cliniques afin de déceler les différences liées au sexe dans la réponse aux produits thérapeutiques. Il vise également à produire des données probantes pour permettre d'offrir des conseils sur l'usage optimal des produits thérapeutiques chez les femmes et les hommes. Plus précisément, ces directives traitent de considérations relatives à l'inclusion appropriée des femmes à tous les stades des essais cliniques dans le but de déceler et d'analyser les différences liées au sexe qui peuvent modifier l'innocuité et l'efficacité d'un produit thérapeutique.

Ces directives reflètent la politique en matière d'analyse comparative fondée sur le sexe et le genre du portefeuille de la Santé du gouvernement du Canada qui appuie l'élaboration de principes scientifiques éprouvés et la mise en œuvre de recherches rigoureuses et efficaces qui abordent les différences entre les hommes et les femmes, les garçons et les filles¹.

Le présent document d'orientation remplace le document d'orientation de Santé Canada sur *l'inclusion des femmes dans les essais cliniques* publié en 1997.

1.2 Principes

Le présent document d'orientation appuie la réalisation d'études conformément aux bonnes pratiques cliniques (BPC) généralement reconnues qui visent à assurer la protection des droits, la sécurité et le bien-être des sujets qui participent à des essais cliniques. Cela comprend les BPC mentionnées au titre 5 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* et à la partie 4 du *Règlement sur les produits de santé naturels* et décrites dans la ligne directrice E6, *Les bonnes pratiques cliniques*, de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH) et dans la norme ISO14155, *Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains*.

Le document d'orientation est également conforme aux *Lignes directrices internationales relatives aux aspects éthiques de la recherche biomédicale sur des sujets humains* (2002) du Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS) et à l'*Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains* (1998) qui précise que « les femmes ne seront pas automatiquement exclues des projets de recherche uniquement pour des raisons liées à leur sexe ou à leur capacité de reproduction » (Règle 5.2).

¹ *Politique en matière d'analyse comparative fondée sur le sexe et le genre* du portefeuille de la Santé du gouvernement du Canada, 2009.

1.3 Énoncés de politique

Avant qu'une autorisation de mise en marché soit obtenue relativement à un produit thérapeutique, celui-ci devrait faire l'objet d'une évaluation auprès de sujets qui sont représentatifs de l'éventail complet des personnes susceptibles de recevoir le produit.

- En général, il faut inclure dans les essais cliniques des sujets représentatifs de la population ou des populations chez lesquelles l'utilisation du produit thérapeutique est prévue. Sinon, le promoteur doit justifier sa décision de ne pas le faire, par un raisonnement scientifique clair, que Santé Canada juge acceptable.
- Il est recommandé qu'un nombre représentatif de femmes participent aux essais cliniques de produits thérapeutiques destinés à être utilisés spécifiquement par les femmes ou chez les populations hétérogènes qui comprennent des femmes.
- Il est recommandé que les femmes, y compris celles qui sont aptes à procréer et celles qui sont ménopausées, soient invitées à participer aux tout premiers stades des essais cliniques, pour que les différences éventuelles liées au sexe soient recensées et prises en compte dans la planification des essais clés de phase III.
- Bien qu'il soit raisonnable d'exclure certains sujets potentiels aux premiers stades en raison de caractéristiques qui pourraient compliquer l'évaluation du traitement (p. ex. des femmes ou des hommes qui suivent des traitements concomitants), on encourage l'inclusion de tels sujets le plus tôt possible dans les phases de mise au point en clinique de façon à pouvoir déceler et évaluer les interactions des produits thérapeutiques (p. ex. médicament-médicament; produit de santé naturel-médicament; et produit-maladie).

1.4 Portée et application

1.4.1 Le présent document d'orientation s'applique à la recherche sur les produits thérapeutiques qui comprennent, mais sans s'y limiter :

- les produits pharmaceutiques, les produits biologiques, les thérapies génétiques, les produits radiopharmaceutiques, les produits de santé naturels et les instruments médicaux, y compris les nouvelles substances actives et les nouvelles formulations, ainsi que les nouveaux usages, les nouvelles indications et les nouvelles combinaisons de produits thérapeutiques.

1.4.2 Le document d'orientation s'applique principalement aux essais cliniques. Toutefois, la mise au point d'un produit thérapeutique constitue un processus par étapes qui comporte la collecte des renseignements sur l'efficacité et l'innocuité chez les animaux et les humains. Par conséquent, le document traite également de la recherche non clinique comme fondement pour la conduite d'essais cliniques chez les humains. S'il y a lieu, elles soulignent également d'autres considérations relatives au cycle de vie d'un produit thérapeutique.

1.4.3 Le document d'orientation traite de considérations relatives aux **femmes de tout âge**, qu'elles soient aptes à procréer ou non (voir les définitions à l'annexe A), à titre de sujets dans les essais cliniques. Quelques-unes des questions abordées dans le document d'orientation peuvent également s'appliquer aux adolescentes (de 12 à 18 ans) qui participent à des essais cliniques.

Le document d'orientation traite également de considérations relatives aux femmes enceintes ou qui allaitent, de même qu'aux partenaires sexuels des sujets participant à des essais cliniques.

1.4.4 Bien que le document d'orientation porte surtout sur les femmes dans les essais cliniques de produits thérapeutiques, il traite également de considérations relatives aux hommes qui sont sujets dans des essais cliniques.

1.5 Contexte

Dans son rapport intitulé *Examen de la réglementation des essais cliniques : mesures ciblées pour un cadre renforcé* (2008), la Direction générale des produits de santé et des aliments désigne comme initiative clé la révision du document d'orientation sur l'inclusion des femmes dans les essais cliniques de Santé Canada.

En 1997, Santé Canada a publié le document d'orientation sur l'inclusion des femmes dans les essais cliniques pour appuyer l'inclusion des femmes dans toutes les phases des essais cliniques et indiquer aux promoteurs comment réaliser l'objectif de la politique.

Depuis les années 1990, les données semblent indiquer une augmentation de l'inclusion des femmes, particulièrement dans les essais cliniques de phase III. De plus, les organismes de réglementation s'attendent à présent à ce que des études non cliniques et des études pharmacocinétiques soient effectuées, comme il convient selon le produit, afin de déceler les différences potentielles liées au sexe lors de la mise au point d'un produit thérapeutique. Cependant, les femmes demeurent sous-représentées dans les essais de phases précoces et dans les essais liés à certains domaines thérapeutiques tels que les maladies cardiovasculaires. De plus, les femmes enceintes ou qui allaitent sont généralement exclues des essais cliniques. Par conséquent, les renseignements servant à guider l'utilisation des produits thérapeutiques par ces femmes sont limités, malgré l'usage très répandu de ces produits pendant la grossesse et l'allaitement.

Au cours des dernières décennies, les connaissances scientifiques se sont améliorées à propos des différences liées au sexe dans les facteurs de risque, les symptômes et les voies, et aussi à propos des résultats d'intervention pour des maladies et des affections particulières. On sait qu'il y a des différences liées au sexe dans la façon dont les femmes et les hommes absorbent, métabolisent et excrètent certains produits thérapeutiques (p. ex. les antidépresseurs et les antipsychotiques, les antibiotiques et les antiarythmiques). Ces différences pharmacocinétiques découleraient de variations entre les sexes dans des facteurs tels que le poids corporel, le volume plasmatique, le temps de vidage gastrique, les niveaux de protéine plasmatique, l'activité du cytochrome P450, la fonction de transport du médicament et l'activité de clairance. Des différences sexuelles ont été observées dans la pharmacodynamique des médicaments qui agissent sur les systèmes nerveux central, immunitaire et cardiovasculaire ainsi que le métabolisme énergétique. De plus, les

données semblent indiquer que le fait d'être du sexe féminin est un facteur de risque de réaction indésirable aux médicaments et qu'il peut y avoir des différences entre les hommes et les femmes dans la prévalence et la nature (gravité) des événements indésirables, selon le type de produit et l'affection traitée.

De façon similaire, les données semblent indiquer l'existence de différences liées au sexe dans la réponse aux instruments médicaux et leur utilisation. Par exemple, la réponse aux dispositifs cardiovasculaires peut être influencée par l'âge tardif auquel les cardiopathies ont tendance à se développer chez les femmes ainsi que la structure plus petite de leur cœur ou les différences physiologiques. Les réponses aux implants musculosquelettiques reflètent les différences anatomiques selon le sexe, et certains appareils de diagnostic *in vitro* sont conçus spécifiquement pour un sexe ou l'autre, mais on peut utiliser la plupart d'entre eux aussi bien pour les hommes que pour les femmes. En outre, il existe certains analytes (p. ex. certains marqueurs cardiaques) dont les écarts entre l'état normal et l'état de maladie dépendent du sexe.

Malgré les différences connues, à l'heure actuelle, peu de résultats d'essais cliniques publiés signalent des différences liées au sexe ou au genre. De plus, certaines données indiquent que l'analyse des données selon le sexe n'est pas effectuée de façon uniforme pour les produits thérapeutiques.

Les femmes constituent une grande partie des consommateurs de produits thérapeutiques, y compris les médicaments sur ordonnance, d'instruments médicaux et de produits de santé naturels. On utilise certains de ces produits pour des affections propres à la physiologie féminine (p. ex. les menstruations; la ménopause; la grossesse), d'autres pour des affections plus fréquentes chez les femmes (p. ex. les maladies auto-immunes; l'ostéoporose) et d'autres pour des affections qui touchent aussi bien les femmes que les hommes.

Par conséquent, Santé Canada reconnaît qu'il est nécessaire d'élargir la base d'information concernant les différences entre les hommes et les femmes dans la réponse aux produits thérapeutiques et concernant les produits thérapeutiques utilisés pendant la grossesse et l'allaitement. L'analyse des données d'essais cliniques selon le sexe permet de déterminer où il peut y avoir des différences liées au sexe dans la réponse thérapeutique qui sont pertinentes d'un point de vue clinique afin de minimiser les risques, de maximiser les avantages et de favoriser l'usage optimal des produits thérapeutiques chez les femmes et les hommes. Disposer de plus de données sur l'innocuité et l'efficacité des produits utilisés pendant la grossesse ou l'allaitement pourrait guider les décisions en matière de soins de santé.

Cette mise à jour du document d'orientation de Santé Canada remplace le document d'orientation sur l'inclusion des femmes dans les essais cliniques de 1997. Son objectif est d'aborder les questions suivantes :

- préciser la portée des directives initiales, y compris les populations auxquelles elle s'adresse;
- fournir des directives supplémentaires aux promoteurs sur les questions à peine ou non abordées dans le document d'orientation de 1997, y compris la grossesse inattendue au

cours d'un essai clinique et l'inclusion des femmes enceintes et de celles qui allaitent dans les études et les essais cliniques;

- appuyer et favoriser l'adoption de bonnes pratiques dans la mise au point de produits thérapeutiques, notamment de nouvelles approches et méthodologies visant à déceler et à analyser les différences potentielles liées au sexe durant tout le cycle de vie d'un produit;
- fournir des directives dans le cadre de l'environnement réglementaire actuel.

Le document d'orientation encourage la production et la considération de nouvelles connaissances scientifiques à propos des différences liées au sexe et concernant les produits thérapeutiques utilisés pendant la grossesse et l'allaitement. Il reconnaît également l'importance d'élargir la base de données probantes non seulement durant tout le processus d'un essai clinique, mais aussi durant tout le cycle de vie d'un produit – des études non cliniques jusqu'après la mise en marché.

2. DIRECTIVES CONCERNANT LA MISE EN OEUVRE

Lorsqu'un produit thérapeutique est destiné à être utilisé par les femmes et les hommes, il est recommandé que les promoteurs incluent les deux sexes dans : a) les études non cliniques; b) les essais cliniques, de façon à pouvoir déceler les différences potentielles liées au sexe dans l'efficacité et, s'il y a lieu, dans l'innocuité.

Dans certains cas, il peut convenir de mener des études de confirmation chez un seul sexe, par exemple lorsqu'un produit est destiné à être utilisé uniquement chez les femmes ou chez les hommes ou pour évaluer les répercussions des phases du cycle menstruel sur la réponse à un produit thérapeutique chez les femmes. En outre, dans le cas d'études visant à démontrer le rendement relatif in vivo de formulations différentes, notamment des études comparatives de biodisponibilité, la participation de sujets d'un seul sexe peut être justifiée.

2.1 Études non cliniques

2.1.1 Les études non cliniques visant à déterminer la pharmacocinétique, la pharmacodynamique, la pharmacologie et la toxicologie menées chez les animaux mâles et femelles peuvent dénoter la présence de différences potentielles liées au sexe dans l'innocuité ou l'efficacité d'une concentration ou dans la réponse à cette concentration. Les résultats de telles études peuvent relever des signes de différences potentielles liées au sexe chez les humains qui devraient faire l'objet d'études plus approfondies chez les humains. Les études non cliniques peuvent relever des signes précoces de pouvoir tératogène de produits en cours de développement. De tels renseignements représentent un facteur important à prendre en compte dans le cadre des processus de consentement éclairé pour les études chez les humains, surtout lorsque les femmes enceintes ou aptes à procréer peuvent être exposées au produit (voir aussi l'article 2.2).

2.1.2 Les études non cliniques devraient être effectuées conformément aux exigences spécifiques du produit ou de la catégorie de produit. Les produits pharmaceutiques, les produits biologiques et les produits de santé naturels peuvent comporter des exigences différentes. Les produits biologiques, qui comprennent les vaccins, ont des propriétés structurales et biologiques

uniques et diversifiées qui impliquent des considérations particulières relatives à la spécificité d'espèce, à l'immunogénicité et à l'action pléiotropique possible du produit. Les promoteurs devraient consulter les documents d'orientation de l'ICH et d'autres lignes directrices internationales pertinentes utilisées par Santé Canada dans le cadre d'études non cliniques (voir l'annexe B). Dans des circonstances qui nécessitent des directives plus détaillées propres à un produit ou dans des circonstances uniques, on encourage les promoteurs à consulter Santé Canada.

2.1.3. Le choix du moment pour réaliser des études non cliniques relativement à l'inclusion des femmes enceintes ou aptes à procréer dans les essais cliniques est une considération importante en raison de la possibilité d'effets tératogènes des produits thérapeutiques. L'évaluation du développement de l'embryon et du fœtus peut être reportée jusqu'avant la phase III pour les femmes aptes à procréer, tout en prenant les précautions nécessaires pour prévenir les grossesses durant les essais cliniques. Santé Canada appuie les exigences harmonisées décrites dans la ligne directrice M3(R2) de l'ICH intitulée *Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals*, juin 2009, une ligne directrice sur les études d'innocuité non cliniques pour la conduite d'essais cliniques chez les humains et l'autorisation de mise en marché de produits pharmaceutiques.

2.1.4 Lorsqu'on constate des anomalies d'organes reproducteurs ou de leur fonctionnement (spermatogenèse ou oogenèse) chez les animaux expérimentaux par suite de l'administration d'une substance, on devrait fonder la décision d'inclure des sujets dans un essai clinique sur une évaluation des risques et des avantages. Cette décision devrait tenir compte des anomalies, de la dose nécessaire pour les provoquer, de l'uniformité des résultats chez toutes les espèces, de la maladie traitée, de la disponibilité d'autres traitements et de la durée proposée de l'essai ou du traitement.

2.2. Inscription de sujets à des essais cliniques : considérations relatives au consentement éclairé, y compris la prévention de grossesses

Consentement éclairé

2.2.1 Les promoteurs doivent s'assurer que les sujets donnent leur consentement libre et éclairé pour s'inscrire à un essai clinique conformément aux dispositions décrites dans les règlements et les lignes directrices applicables.

- Médicaments : le *Règlement sur les aliments et drogues* [C.05.010(h)] et la *Guideline for good clinical practice [Lignes directrices sur les bonnes pratiques cliniques]* E6 de l'ICH (paragraphe 4.8.1 intitulé « Informed Consent of Trial Subjects » [« Consentement éclairé des sujets participant à un essai »]).
- Instruments médicaux : le *Règlement sur les instruments médicaux* [81.(k)(ii)] et la norme ISO 14155, *Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains*.
- Produits de santé naturels : le *Règlement sur les produits de santé naturels* [4.74(h)] et la *Guideline for good clinical practice [Lignes directrices sur les bonnes pratiques cliniques]* E6 de l'ICH.

2.2.2 Ce consentement doit être consigné par écrit et doit fournir tous les renseignements pertinents, y compris les risques et les avantages prévus de la recherche pour le sujet, le cas échéant, et toute autre information dont la personne a besoin pour décider de participer ou non.

2.2.3 En vertu des exigences réglementaires relatives à l'éthique des essais cliniques, un consentement pleinement éclairé est exigé. Les promoteurs ont l'obligation de fournir tous les renseignements aux sujets féminins et masculins² participant à un essai clinique concernant a) les risques potentiels de toxicité pour la reproduction et le fœtus, y compris la tératogénicité; b) la prévention de grossesses de sorte que les sujets éventuels sachent quand et comment prendre les mesures nécessaires pour prévenir les grossesses dans le contexte d'un essai.

2.2.4 Le formulaire de consentement éclairé et la brochure de l'investigateur devraient inclure tous les renseignements disponibles concernant le risque potentiel de toxicité pour le fœtus et la reproduction. Bien que les modèles animaux ne permettent pas toujours de prédire toutes les toxicités humaines possibles, si les études de toxicité pour la reproduction chez les animaux sont terminées, la présentation des résultats devrait comporter une explication appropriée de leur signification pour les humains, y compris le risque théorique ou confirmé de tératogénèse.

2.2.5 Si les études de toxicité pour le fœtus et la reproduction ne sont pas terminées, on devrait fournir d'autres renseignements pertinents, tels que l'évaluation générale de la toxicité pour le fœtus des produits thérapeutiques ayant des structures ou des effets pharmacologiques associés. Si l'on ne dispose pas de renseignements provenant d'études de toxicité pour la reproduction, le formulaire de consentement éclairé et la brochure de l'investigateur devraient mentionner explicitement que le risque potentiel pour la reproduction, l'embryon et le fœtus ne peut être exclu³.

2.2.6 On s'attend également à ce que du counselling approprié soit fourni aux sujets concernant ce que l'on sait et ce que l'on ignore au sujet de la toxicité pour le fœtus et la reproduction et concernant l'importance d'utiliser une méthode fiable de contraception. On devrait également informer les sujets participant à un essai clinique des procédures en place en cas de grossesse dans le contexte d'un essai.

² On devrait informer les sujets masculins du risque potentiel pour la progéniture si une partenaire féminine est exposée à un agent avant ou autour du moment de conception ou pendant la grossesse.

³ L'article 4.8 de la ligne directrice E6 de l'ICH, *Consentement éclairé des sujets participant à l'essai* fournit des précisions sur ces questions, y compris les domaines spécifiques que doivent couvrir : [...] *la discussion concernant le consentement éclairé, [...] le formulaire de consentement éclairé et [...] tout autre document d'information à fournir aux sujets*. La ligne directrice M3(R2) de l'ICH décrit un processus de consentement éclairé [Traduction] *fondé sur tous les renseignements pertinents connus concernant la toxicité pour la reproduction, tels qu'une évaluation générale de la toxicité potentielle des produits pharmaceutiques ayant des structures ou des effets pharmacologiques associés. Si l'on ne dispose d'aucun renseignement concernant la reproduction, on devrait communiquer la possibilité de risques.*

2.2.7 Si, au cours d'un essai clinique, on obtient de plus amples renseignements sur un produit à l'étude concernant la toxicité pour le fœtus et la reproduction (y compris les effets tératogènes), on devrait fournir ces renseignements supplémentaires aux sujets participant à l'essai.

Prévention de grossesses et contraception

2.2.8 Conformément aux bonnes pratiques cliniques, les protocoles cliniques devraient comporter des mesures visant à minimiser la possibilité d'exposition d'un fœtus au produit expérimental. Les précautions à prendre sont notamment :

(i) **L'utilisation d'une ou de plusieurs méthodes de contraception fiables** (voir l'annexe A), ou l'abstinence, pendant la durée de l'exposition au produit thérapeutique. Lorsque le produit à l'étude (p. ex. un médicament ou un produit de santé naturel) peut réduire l'efficacité d'un agent contraceptif hormonal, on devrait aviser les sujets participant à un essai clinique d'utiliser une méthode de contraception supplémentaire non hormonale pendant la durée de l'exposition. Il est aussi recommandé d'informer les participants à un essai clinique du moment où l'on considère qu'une femme peut tomber enceinte sans risque après la dernière dose de la thérapie expérimentale.

(ii) **Un premier test de grossesse** avant la participation à l'essai clinique et, lorsque cela est nécessaire et indiqué, l'admission à l'étude seulement après confirmation de menstruations. Si l'on confirme une grossesse avant le début de l'essai en général, on ne devrait pas inscrire le sujet à l'essai. On peut considérer certaines exceptions au cas par cas (p. ex. une personne atteinte du cancer qui est très bien informée des risques pour le fœtus).

(iii) **Des tests de grossesse supplémentaires**, lorsque cela est nécessaire et indiqué, à des intervalles prédéterminés, selon les risques et les avantages. Les facteurs à prendre en compte peuvent comprendre la durée de l'essai, la population visée et le produit.

2.2.9 Il est préférable de prolonger la durée d'utilisation de contraceptifs au-delà de la dernière dose de la thérapie expérimentale, au besoin. La durée varie selon le produit (p. ex. durée de la demi-vie) et dépend de ce que l'on sait et de ce que l'on ignore du produit concernant la toxicité pour la reproduction. La durée requise dépend également de la PC-PD (pharmacocinétique-pharmacodynamique) du produit, et est généralement plus longue pour les produits biologiques que pour les médicaments (annexe A).

2.3 Considérations relatives à la conduite d'essais cliniques

Lorsque des produits thérapeutiques sont destinés à être utilisés par les femmes et les hommes, on devrait cerner et évaluer la possibilité de différences liées au sexe dans la réponse à ces produits, puisque de telles différences peuvent modifier l'innocuité et l'efficacité du produit.

Tout au long du programme de développement en clinique, on devrait cerner et analyser les signes de différences potentielles liées au sexe qui sont pertinentes d'un point de vue clinique.

Diverses sources peuvent fournir des signes : des connaissances concernant les différences entre les hommes et les femmes dans la manifestation et la prévalence d'une affection; des données provenant d'études non cliniques qui indiquent la possibilité de différences liées au sexe; et des différences liées au sexe dans la pharmacocinétique et la pharmacodynamique⁴ ou dans l'efficacité ou l'innocuité d'un produit thérapeutique d'une classe semblable au produit thérapeutique à l'étude. En plus des sources mentionnées ci-dessus, des signes provenant d'études et d'essais cliniques de phases précoces devraient servir de guides pour la conception et l'analyse de données en vue d'études et d'essais cliniques subséquents. Cela permettrait de vérifier s'il y a des différences pertinentes d'un point de vue clinique entre les femmes et les hommes dans la réponse aux produits thérapeutiques. Enfin, les renseignements sur le produit devraient refléter de telles différences.

On encourage les promoteurs à tenir compte des éléments suivants dans la conduite et la conception d'essais cliniques⁵ :

2.3.1 On devrait inclure les femmes et les hommes dans toutes les phases des essais cliniques, y compris les premières. Le fait d'inclure les femmes et les hommes dans les essais de phases précoces permettrait de cerner les différences potentielles liées au sexe dans le métabolisme des médicaments, ce qui peut avoir des conséquences pour les différences quant à la réponse aux médicaments. Les essais de phases précoces peuvent donner à penser qu'il existe des différences potentielles qui sont liées au sexe – ou créer un doute quant à l'existence de ces différences – qu'il faudra suivre dans le cadre des études subséquentes.

2.3.2. Santé Canada précise que même si l'on effectue normalement les premières études sur l'innocuité d'un nouveau médicament chez des volontaires en santé, on peut mener des essais chez des patients ou des patientes lorsque l'administration du médicament à des volontaires en santé est contraire à l'éthique⁶. Le fait d'inclure les femmes aptes à procréer dans ces essais de phases précoces implique que l'on doit considérer le rapport risques-avantages pour une volontaire en santé exposée à un produit thérapeutique potentiellement toxique pour l'embryon par rapport à une femme atteinte d'une affection grave ou constituant un danger de mort.

2.3.3 Les promoteurs doivent consulter l'article 2.1.3 du présent document et la ligne directrice M3(R2) de l'ICH sur les études d'innocuité non cliniques pour la conduite d'essais cliniques chez les humains et l'autorisation de mise en marché de produits pharmaceutiques (*Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals*), de juin 2009, afin de déterminer le moment où il convient de faire participer les hommes et les femmes (y compris les femmes aptes à procréer) aux essais cliniques. Ils doivent également consulter l'article 2.2 du présent document concernant le consentement éclairé et les mesures de prévention de grossesses.

2.3.4 Les différences physiologiques entre les hommes et les femmes peuvent avoir des répercussions pour les études destinées à établir la posologie, généralement réalisées à la phase I

⁴ Les études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ne s'appliquent pas aux matériels médicaux.

⁵ Voir aussi la ligne directrice E9 de l'ICH, *Principes statistiques pour les essais cliniques*, février 1998.

⁶ *Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques* de Santé Canada, date d'entrée en vigueur : 5 juin 2003; date des changements de nature administrative : 12 mars 2009.

et au début de la phase II, et pour l'analyse des effets indésirables⁷. À cet égard, les études visant à établir la posologie, de même que les études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, devraient inclure les hommes et les femmes afin de cerner les différences éventuelles liées au sexe dans la dose-réponse (c.-à-d. qu'il est possible que les femmes aient besoin de plus petites ou de plus fortes doses que les hommes ou de temps d'absorption différents pour voir un effet semblable) ou sur le plan de l'innocuité. Si les données découlant d'études initiales révèlent des différences potentielles liées au sexe importantes sur le plan clinique, il est recommandé que les promoteurs tiennent compte du résultat à des fins de vérification d'hypothèses dans le cadre d'essais subséquents. Les études subséquentes doivent être conçues pour permettre de déterminer si les différences liées au sexe sont significatives et pertinentes sur le plan clinique. Quand il s'agit d'études de confirmation de phase III en particulier, l'analyse en sous-groupes peut être précisée à l'avance et optimisée afin de tenir compte de ces premières constatations.

2.3.5 Même si les données provenant d'essais de phases précoces ne révèlent pas de différences potentielles liées au sexe, on ne peut pas présumer qu'il n'en existe pas qui sont pertinentes d'un point de vue clinique. Il est recommandé d'effectuer une analyse a posteriori des données selon le sexe dans les essais de phase III. Si des différences éventuelles liées au sexe étaient cernées dans le cadre de cette analyse, cela permettrait de générer des hypothèses et signalerait la nécessité d'entreprendre des études plus approfondies avant la mise en marché ou d'effectuer un suivi après la mise en marché du produit. Santé Canada appuie le recours à la collecte de données post-commercialisation lorsque des essais de confirmation produisent des signes ou des hypothèses à propos de différences potentielles liées au sexe.

2.3.6 Dans le contexte d'une présentation de drogue⁸, il est recommandé que les promoteurs effectuent et présentent une analyse afin d'évaluer l'influence du sexe dans la présentation lorsque les données indiquent que les différences liées au sexe sont un facteur à considérer, ou lorsque le produit fait partie d'une classe dont on connaît les différences liées au sexe. Cette analyse devrait être effectuée pour des études individuelles, de même que dans le cadre d'une analyse intégrée de l'efficacité et de l'innocuité. Une méta-analyse des données provenant d'essais divers peut être envisagée afin d'évaluer l'importance clinique des différences liées au sexe.

2.3.7 Lorsqu'on découvre des différences liées au sexe dans la réponse aux produits thérapeutiques, il est important de confirmer les raisons de ces différences (p. ex. si elles ont rapport à la taille ou au poids d'un organe, à des différences physiologiques, à une voie potentielle d'administration, à la dose, au schéma posologique, à la forme pharmaceutique ou à la formulation du produit), afin de déterminer la manière d'atténuer l'incidence des différences liées au sexe en milieu clinique, le cas échéant.

2.3.8 Les renseignements sur le produit devraient tenir compte des données probantes ayant rapport aux différences liées au sexe dans la réponse aux produits thérapeutiques.

⁷ La recherche indique qu'il peut y avoir des différences entre les hommes et les femmes quant aux effets indésirables des médicaments et que les femmes peuvent être plus vulnérables aux incidents indésirables que les hommes.

⁸ La Direction des produits de santé naturels examine les demandes de licences de mise en marché (DLMM) selon son propre cadre réglementaire. L'article 2.3.6 ne s'appliquerait pas aux PSN.

2.4 Grossesse inattendue

Malgré les mesures de précaution pour prévenir les grossesses durant les essais cliniques (voir l'article 2.2), des grossesses surviennent, et cela peut se produire à tout stade d'un essai clinique.

Santé Canada reconnaît le fait que les grossesses inattendues au cours d'un essai clinique constituent un problème important pour lequel il existe peu de directives à l'échelle internationale⁹. La directive suivante est offerte pour la gestion et le suivi d'une grossesse inattendue qui survient dans le cadre d'un essai clinique, le cas échéant.

2.4.1. On devrait aviser les sujets (féminins et masculins) de signaler immédiatement à l'investigateur toute grossesse soupçonnée ou confirmée qui survient au cours d'un essai clinique (ainsi que pendant toute la durée d'exposition, qui peut dépasser la durée de l'essai).

2.4.2. En plus de prévenir et de minimiser les risques associés à une grossesse inattendue durant les essais cliniques, les promoteurs devraient avoir des procédures documentées que les investigateurs doivent suivre en cas de grossesse inattendue au cours d'un essai clinique (et pendant toute la durée de l'exposition, qui peut dépasser la durée de l'essai).

2.4.3. En cas de grossesse inattendue au cours d'un essai clinique, on devrait généralement interrompre le traitement s'il est sécuritaire de le faire, et la personne enceinte devrait être retirée de l'essai. Toutefois, on peut considérer des exceptions au cas par cas, lorsque les avantages de la poursuite de la participation du sujet à l'essai l'emportent clairement sur les risques pour le fœtus (p. ex. des patientes atteintes de cancer qui sont très bien informées des risques pour le fœtus).

2.4.4. Le cas échéant, on devrait discuter avec le sujet des procédures de suivi relatives au déroulement de la grossesse. Il est recommandé d'effectuer un suivi tout au long de la grossesse et pendant une période appropriée par la suite lorsque la grossesse se termine par une naissance vivante, sous réserve du consentement de la femme.

2.4.5. En cas de naissance vivante, on recommande un suivi de l'enfant à plus long terme, si la situation le permet. On reconnaît que la décision d'effectuer un suivi à plus long terme ainsi que le choix de la période de suivi précise peut varier en fonction de ce que l'on sait ou de ce que l'on ignore des risques reproductifs ou tératogènes liés au produit ou à la classe de produits et d'autres facteurs. À cet égard, les données sur les résultats de l'exposition du fœtus comprennent les malformations structurales (déficiences de naissance typiques) qui sont souvent, mais pas toujours, détectées durant la période néonatale et les effets non structuraux ou fonctionnels qui ne sont pas facilement détectables immédiatement durant la période néonatale. Certaines malformations cardiaques, rénales et intestinales ne sont pas toujours diagnostiquées

⁹ La ligne directrice E8 de l'ICH, *General Considerations in Clinical trials* [Considérations générales relatives aux essais cliniques] précise que si une patiente tombe enceinte durant l'administration d'un médicament, on devrait en général interrompre le traitement s'il est sécuritaire de le faire. Les évaluations de suivi de la grossesse, du fœtus et de l'enfant sont très importantes [Traduction]. De plus, la ligne directrice E2A de l'ICH exige que les promoteurs signalent les réactions graves et inattendues, y compris une anomalie congénitale ou une déficience de naissance.

immédiatement après la naissance, et les données concernant l'incidence de ces malformations sont influencées de façon significative par la durée du suivi et la disponibilité des tests de diagnostic.

2.4.6 Lorsqu'il se produit une anomalie congénitale ou une déficience de naissance dans le cadre d'un essai clinique, on exige que les promoteurs signalent ce fait à l'organisme de réglementation au plus tard 15 jours après l'incident. Un avortement spontané qui survient dans le cadre d'un essai clinique doit également être signalé dans les 15 jours à l'organisme de réglementation. Cette information devra également apparaître dans toute mise à jour fournie sur l'innocuité du produit tout au long de son développement.

2.5 Inclusion des femmes enceintes et de celles qui allaitent dans les études et les essais cliniques

Santé Canada convient que des renseignements fiables sont nécessaires pour guider l'usage des produits thérapeutiques pendant la grossesse et l'allaitement. Beaucoup de femmes utilisent des produits thérapeutiques durant leur grossesse et pendant qu'elles allaitent pour traiter les affections chroniques ou celles qui surviennent pendant la grossesse. De plus, certaines femmes peuvent tomber enceintes pendant qu'elles prennent des médicaments.

Toutefois, les femmes enceintes et celles qui allaitent sont généralement exclues des essais cliniques en raison du danger réel ou perçu pour les femmes, le fœtus ou l'enfant. Par conséquent, on dispose de peu de renseignements concernant les effets de produits thérapeutiques utilisés par ces populations pour éclairer les décisions en matière de soins de santé.

Études post-commercialisation

2.5.1 Comme c'est le cas actuellement, on prévoit que la plupart des études sur l'innocuité et l'efficacité des produits thérapeutiques seront réalisées chez les femmes enceintes ou qui allaitent après la mise en marché initiale des produits dont on a autorisé l'usage chez l'ensemble de la population. On encourage fortement l'utilisation de diverses méthodologies de collecte de données sur les effets des produits thérapeutiques, ce qui comprendrait le suivi du résultat d'une grossesse pour la santé de la femme et de l'enfant, à court et à plus long terme¹⁰. De telles méthodologies peuvent comprendre : des études par observation, y compris des registres de grossesses et des études de cohorte; des études cas-témoins; des rapports de cas; des liaisons de base de données; et des études d'intervention telles que les études pharmacocinétiques et les études de thérapie fœtale.

2.5.2 Les études post-commercialisation sont utiles, mais il se peut qu'elles ne fournissent pas tous les renseignements nécessaires pour éclairer les décisions en matière de soins de santé relatives aux femmes enceintes et à celles qui allaitent. Les essais cliniques sont nécessaires pour combler les lacunes, le cas échéant.

¹⁰ Ligne directrice 17 du Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS).

Dans certaines circonstances, on devrait envisager d'inclure les femmes enceintes ou qui allaitent dans les études cliniques, y compris les essais cliniques. Dans la vaste majorité des cas, les études seront réalisées chez des femmes enceintes ou qui allaitent qui prennent déjà le médicament parce qu'il leur est prescrit. Ainsi, de telles études n'augmenteront pas davantage les risques pour le fœtus.

Les études cliniques touchant les femmes enceintes ou qui allaitent devraient permettre de déterminer si le produit thérapeutique traverse le placenta ou s'il est excrété dans le lait.

Considérations relatives à l'inclusion des femmes enceintes dans les essais cliniques¹¹

2.5.3 La décision d'inscrire une femme enceinte à un essai particulier doit se prendre sur une base individuelle, fondée sur une évaluation soignée des risques et des avantages. On doit tenir compte de la nature et de la gravité de la maladie; de la disponibilité et des résultats de données provenant d'études non cliniques antérieures chez les animaux en gestation ou non, ainsi que des résultats provenant de données cliniques. On doit également considérer la disponibilité d'autres thérapies et les connaissances à propos des risques qui leur sont associés; le stade de la grossesse par rapport au développement général du fœtus, surtout le développement cérébral du fœtus; et le danger potentiel pour la femme, le fœtus ou l'enfant.

2.5.4. Un facteur clé à considérer dans l'étude de produits thérapeutiques utilisés par les femmes enceintes sera le suivi de la grossesse, du fœtus et de l'enfant. On recommande un suivi à plus long terme d'un enfant, lorsque possible. Voir aussi les articles 2.4.5 et 2.4.6.

2.5.5 Les promoteurs peuvent envisager d'inclure les femmes enceintes dans les études cliniques, y compris les essais cliniques dans les circonstances suivantes :

- (i) Le produit thérapeutique est destiné à être utilisé par les femmes enceintes ou qui allaitent (p. ex. pour des troubles obstétriques ou associés à la grossesse).
- (ii) Les études portent sur des agents qui devraient répondre à un risque pour la mère ou le fœtus ou une maladie qui les touche que l'on n'a pas encore abordé (p. ex. les femmes enceintes atteintes de VIH; autres affections constituant un danger de mort) et aucun autre agent n'est offert sur le marché.
- (iii) Les études portent sur des agents destinés à améliorer les résultats pour la mère et le fœtus comparativement à la thérapie actuelle.

¹¹ Les considérations sont fondées sur les renseignements contenus dans la *Draft Guidance for Industry Pharmacokinetics in Pregnancy-Study Design, Data Analysis and Impact on Dosing and Labeling*, US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, octobre 2004; et la *Draft Guidance for Industry Clinical Lactation Studies—Study Design, Data Analysis and Recommendation for labeling*, US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research, février 2005.

- (iv) Des études ont été réalisées chez les animaux, y compris des animaux en gestation, et on dispose de données concernant les femmes non enceintes sur lesquelles on peut fonder une évaluation du risque pour la femme ou le fœtus.
- (v) Il s'agit d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle indication pour un médicament qui est utilisé par les femmes enceintes et les femmes aptes à procréer ou l'on prévoit qu'il le sera.
- (vi) La femme ou le fœtus bénéficiera directement de la participation; tout avantage éventuel pour le fœtus devrait être évalué par rapport aux risques pour la mère.
- (vii) Le risque pour le fœtus n'est pas supérieur à celui associé aux procédures établies que l'on utilise couramment dans le cas d'une grossesse non compliquée ou d'une grossesse dont les complications sont comparables à celles que l'on étudie, et le but de la recherche est de développer des connaissances biomédicales que l'on ne peut pas obtenir par d'autres moyens.
- (viii) La femme est très bien informée des risques pour elle, le fœtus et le nouveau-né (voir l'article 2.2).
- (ix) On peut effectuer des études pharmacocinétiques¹² chez les femmes enceintes lorsque, en plus des considérations mentionnées ci-dessus, les conséquences d'une dose insuffisante ou d'une surdose pendant la grossesse sont majeures (p. ex. les médicaments à marge thérapeutique étroite, la chimiothérapie contre le cancer) ou la grossesse est susceptible de modifier de façon significative la pharmacocinétique d'un produit thérapeutique (p. ex. les médicaments excrétés par le rein).
- On *ne* recommande *pas* de mener des études pharmacocinétiques chez les femmes enceintes si le produit thérapeutique n'est pas utilisé chez les femmes enceintes ou s'il présente des risques connus ou soupçonnés.

Considérations relatives à l'inclusion des femmes qui allaitent dans les essais cliniques

2.5.6 Les études chez les femmes qui allaitent comprennent, mais sans s'y limiter, les études qui visent à mesurer les effets d'un produit thérapeutique sur la production et la composition du lait, celles qui visent à déterminer si le produit thérapeutique est présent dans le lait maternel, ou celles qui visent à déterminer si un ajustement de la dose est nécessaire pendant l'allaitement et à cerner les conséquences pour le bébé (p. ex. la gravité ou la fréquence d'incidents indésirables).

2.5.7 Les promoteurs peuvent envisager d'inclure les femmes qui allaitent dans les études cliniques, y compris les essais cliniques, dans les circonstances suivantes :

¹² Bien que l'on reconnaisse qu'il n'y a pas toujours un avantage direct pour une femme enceinte ou son fœtus de participer à une étude pharmacocinétique, on prévoit toujours que cela peut conduire au développement de connaissances biomédicales importantes que l'on ne peut pas obtenir par d'autres moyens.

- (i) On recherche une nouvelle indication pour un produit thérapeutique approuvé, et les données indiquent qu'il est utilisé par les femmes qui allaitent ou l'on prévoit qu'il le sera.
- (ii) Après qu'un produit thérapeutique a fait l'objet d'une autorisation de mise en marché, son utilisation chez les femmes qui allaitent devient évidente (p. ex. rapportée dans la documentation médicale, dans l'information médiatique ou anecdotique ou dans les déclarations d'effets indésirables).
- (iii) On craint que des mauvaises doses pendant l'allaitement puissent entraîner des conséquences majeures.
- (iv) On prévoit qu'un produit thérapeutique à l'étude en vue d'approbation sera utilisé par les femmes en âge de reproduction.
- (v) Il s'agit de médicaments commercialisés qui sont couramment utilisés par les femmes en âge de reproduction (p. ex. les antidépresseurs, les antihypertenseurs, les anti-infectieux, les médicaments contre le diabète et les analgésiques);

2.5.8 Consultation auprès de Santé Canada

Lorsqu'on fait référence à des documents d'orientation (ou des ébauches) pertinents publiés par la Food and Drug Administration des États-Unis et l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments dans le cadre de la conception et de la conduite d'études cliniques où l'on inclut les femmes enceintes et celles qui allaitent, on devrait consulter la Direction générale des produits de santé et des aliments de Santé Canada avant d'entreprendre ces études afin d'obtenir de l'information concernant ce qui est acceptable dans le contexte canadien.

2.6 Considérations propres aux instruments médicaux

2.6.1 Bien que certains instruments médicaux soient destinés spécifiquement à un sexe ou à l'autre (p. ex. les condoms et le traitement contre le cancer de la prostate pour les hommes; les kits de tests de grossesse et les dispositifs de contraception intra-utérins pour les femmes), la vaste majorité des instruments médicaux sont destinés à être utilisés aussi bien par les hommes que par les femmes. Parmi ces instruments, on compte les implants orthopédiques, les dispositifs en cardiologie interventionnelle, les dispositifs d'imagerie diagnostique, divers implants comme ceux destinés à l'ophtalmologie et les dispositifs de diagnostic *in vitro*.

2.6.2 Comme dans le cas des autres produits thérapeutiques, lorsque les instruments médicaux sont destinés à être utilisés par les femmes et les hommes, les recherches cliniques devraient être conçues pour vérifier s'il y a des différences liées au sexe qui modifient la sûreté et l'efficacité du dispositif et pour déterminer la nature et l'ampleur de ces différences.

2.6.3 En raison de la nature invasive d'un grand nombre d'instruments médicaux, il est rare que l'on effectue des essais chez des volontaires en santé. Des tests non cliniques, qui comprennent

des tests chez des modèles animaux sont nécessaires pour permettre d'évaluer la sûreté et le rendement de ces instruments.

2.6.4. Les protocoles devraient aborder tout facteur connu ou prévisible qui peut modifier les résultats ou l'interprétation des résultats, y compris les facteurs liés au sujet tels que l'âge, le sexe et le mode de vie. Ils devraient comporter une description des méthodes utilisées pour aborder ces facteurs dans le cadre de l'investigation, telles que la sélection du sujet, la conception de l'investigation (p. ex. stratifiée ou aléatoire) et l'analyse statistique.

2.6.5 Les premières investigations cliniques de dispositifs menées chez les humains comportent des études pilotes de petite envergure dont les sujets sont des patients ou des patientes. Si les études pilotes indiquent que le concept est réalisable, des études de plus grande envergure dont les protocoles sont bien conçus devraient suivre. Idéalement, ces études devraient avoir une puissance suffisante pour effectuer des analyses en sous-groupes, s'il y a lieu, pour permettre de tirer des conclusions valides à propos des différences liées au sexe dans la réponse aux instruments médicaux.

2.6.6 Lorsque l'ampleur de l'étude ne permet pas une analyse en sous-groupes pertinente, on devrait envisager des suivis post-commercialisation.

2.6.7 La compétence du chirurgien ou de l'interventionniste est un facteur déterminant du résultat. Afin d'améliorer la fiabilité des résultats, on favorise les essais multicentres auxquels participent plusieurs chirurgiens ou interventionnistes pour étayer les demandes d'autorisation pour des technologies nouvelles.

2.6.8 Puisque l'on utilise souvent les dispositifs lors d'interventions chirurgicales, des défis méthodologiques se posent lorsqu'il s'agit de randomiser adéquatement les patients et les patientes dans le cadre d'essais où l'on compare les procédures opérationnelles normales avec des technologies nouvelles, et les essais à l'insu sont plus difficiles à réaliser lorsque les dispositifs ne se ressemblent pas et ne fonctionnent pas de la même façon.

2.7 Considérations propres aux produits de santé naturels

2.7.1 Les directives générales et les principes exposés dans le présent document d'orientation s'appliquent également, d'une manière générale, aux essais cliniques de produits de santé naturels (PSN).

2.7.2 La recherche révèle que les femmes utilisent les PSN plus que les hommes. Selon des données d'enquêtes datant de 2005, 78 % des femmes et 64 % des hommes ont utilisé des produits de santé naturels¹³. En outre, les PSN sont largement utilisés pendant la grossesse, l'allaitement et l'enfance ou l'adolescence.

¹³ Sondage de base d'Ipsos-Reid sur l'utilisation des produits de santé naturels chez les consommateurs. Présenté à Santé Canada, mars 2005.

2.7.3 L'usage courant des PSN par la population canadienne, et en particulier par les participants aux essais cliniques touchant les produits pharmaceutiques, devrait être pris en compte dans la conception des essais relatifs aux médicaments en raison des conséquences possibles, sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité, d'une interaction éventuelle entre des médicaments et des PSN ou d'une confusion entre les effets attribuables à l'un ou à l'autre traitement¹⁴. Les participants aux études devraient être interrogés au sujet de l'utilisation de PSN et recevoir des conseils concernant la restriction de leur usage, puisqu'autrement ils ne jugeront pas nécessairement que cette information présente un intérêt pour les études.

2.7.4 Certains PSN peuvent réduire l'efficacité de la contraception hormonale (p. ex. le millepertuis¹⁵, les isoflavones de soja ou les herbes phytoestrogéniques). (Voir aussi l'annexe A.)

2.7.5 Le *Règlement sur les produits de santé naturels* (partie 4) comporte des dispositions prévoyant des exigences réduites relativement à la présentation de données probantes précliniques et de PC-PD, dans la brochure de l'investigateur, en ce qui concerne l'exécution d'essais cliniques de certains PSN utilisés depuis longtemps par les humains^{16,17}.

2.7.6 La méthodologie de certains essais cliniques touchant les produits de santé naturels et systèmes naturels de médecine ne se prête pas bien à la randomisation ou aux études à l'aveugle et, dans certains cas, le rôle du professionnel constitue un facteur clé dans l'intervention.

2.8 Gestion des risques et planification de la pharmacovigilance

Reconnaissant que des renseignements supplémentaires post-autorisation concernant l'innocuité et l'efficacité des produits peuvent être nécessaires, Santé Canada a indiqué son intention d'adopter les lignes directrices sur la *Planification de la pharmacovigilance - thème E2E* de l'ICH¹⁸. Ces lignes directrices proposent une structure qui permet de déceler, dans une présentation de produit, les domaines qui peuvent comporter des lacunes en matière de connaissances et qui peuvent nécessiter des évaluations post-autorisation plus approfondies. Il pourrait s'agir de renseignements concernant les différences entre les hommes et les femmes dans leur réponse aux produits thérapeutiques, ainsi que la toxicologie de la reproduction et du développement, ou l'utilisation du produit par des populations particulières, y compris les femmes enceintes et celles qui allaitent.

¹⁴ Les interactions entre les PSN et les médicaments ne constituent qu'un sous-ensemble d'une considération générale relative aux interactions de produits thérapeutiques dans la conception d'essais cliniques ou d'un suivi post-commercialisation.

¹⁵ Les effets du millepertuis sur l'efficacité des contraceptifs peuvent varier selon le dosage et la nature du produit.

¹⁶ Partie 4. *Règlement sur les produits de santé naturels*, alinéa 66e).

¹⁷ Document d'orientation intitulé *Essais cliniques pour les produits de santé naturels*, 2005, p. 13 http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/docs/clini_trials-essais_nhp-psn-fra.php.

¹⁸ Avis concernant la mise en œuvre de la planification de la gestion des risques, y compris l'adoption des lignes directrices « Planification de la pharmacovigilance » – thème E2E de l'ICH, février 2009, http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/notice_avis_rmp_pgr_e2e-fra.pdf

ANNEXE A

Considérations relatives à l'utilisation de contraceptifs dans le cadre d'essais cliniques

Préambule

Dans le cadre d'essais cliniques, il est souvent nécessaire de fournir des directives sur la contraception, ce qui peut impliquer des considérations complexes lorsqu'il s'agit d'aborder les besoins et les circonstances d'une diversité de sujets et de leurs partenaires. La conformité peut être améliorée lorsque les sujets masculins et féminins, ainsi que leurs partenaires, ont une bonne compréhension de l'importance de la contraception et des méthodes qu'ils doivent utiliser systématiquement et correctement. En plus des tests de grossesse avant et durant un essai clinique, le fait d'éduquer les sujets devrait suffire pour assurer la conformité avec les mesures conçues pour prévenir les grossesses durant la période d'exposition au médicament (ce qui peut dépasser la durée de l'étude)¹⁹.

Le public a accès à beaucoup d'information concernant la contraception (voir les ressources suggérées ci-dessous). Cette annexe est destinée à servir de ressource supplémentaire visant à clarifier certaines considérations relatives à l'utilisation des contraceptifs dans le cadre d'essais cliniques.

Remarque : Aucune méthode de contraception n'est efficace à 100 %. On recommande qu'un énoncé à cet effet figure dans tout formulaire de consentement éclairé exigeant des directives sur la contraception. Le formulaire devrait également comporter une liste de méthodes de contraception recommandées. De plus, le formulaire de consentement éclairé devrait indiquer clairement s'il est possible que le produit thérapeutique à l'étude diminue l'efficacité d'une méthode contraceptive hormonale.

I. Populations concernées

I.a. Études où les femmes sont incluses

Il faut envisager la contraception chez les femmes aptes à procréer.

Les femmes aptes à procréer ont vécu la ménarche et ne répondent pas aux critères relatifs aux femmes qui **ne** sont **pas** aptes à procréer. Les femmes qui **ne** sont **pas** aptes à procréer sont définitivement stériles ou postménopausées. La « postménopause » se caractérise par une absence de menstruations pendant 12 mois consécutifs, sans autre cause médicale²⁰.

I.b. Études où les hommes sont inclus

Il faut envisager la contraception chez les hommes ayant des partenaires aptes à procréer.

¹⁹ *Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization, ICH M3(R2) [Ligne directrice sur les études d'innocuité non cliniques pour la conduite d'essais cliniques chez les humains et l'autorisation de mise en marché]*, 2009.

²⁰ Voir la ligne directrice M3 (R2) de l'ICH et la Conférence canadienne de consensus sur la ménopause, mise à jour de 2006, Revue de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, vol. 28, édition spéciale, février 2006.

I.c. Études pédiatriques

Les études chez les populations pédiatriques où il est possible que les sujets (masculins et féminins) aient atteint la puberté et soient actifs sexuellement devraient comporter des directives sur la contraception. On devrait adapter la présentation des directives à l'âge des sujets.

II. Méthodes de contraception

II.a. Lorsqu'on utilise des méthodes de contraception **hautement efficaces** systématiquement et correctement, on obtient de faibles taux d'échec²¹. Parmi ces méthodes figurent notamment : les contraceptifs hormonaux (p. ex. les contraceptifs oraux combinés, le timbre contraceptif, l'anneau vaginal, les produits injectables et les implants); les dispositifs intra-utérins (DIU) ou les systèmes intra-utérins (SIU); la vasectomie et la ligature des trompes.

Il se pourrait que les méthodes de contraception hautement efficaces ne soient pas toujours praticables dans le cadre d'essais cliniques; par conséquent, on peut obtenir les résultats les plus efficaces en combinant des méthodes.

II.b. Parmi les **méthodes efficaces**, on peut compter : les méthodes contraceptives de barrière (p. ex. le condom masculin, le condom féminin, la cape cervicale, le diaphragme, l'éponge contraceptive).

Remarque :

- *Aucune méthode de barrière à elle seule n'atteint un niveau hautement efficace de contraception.*
- *Le bon usage du diaphragme ou de la cape cervicale, qui comprend l'utilisation d'un spermicide, est considéré comme une méthode de barrière.*
- *La cape cervicale et l'éponge contraceptive sont moins efficaces chez les femmes pares (qui ont déjà accouché).*
- *L'utilisation d'un spermicide seul n'est pas considérée comme une méthode contraceptive de barrière convenable.*

Lorsqu'elles sont utilisées systématiquement et correctement, les méthodes contraceptives de « barrière double »²² (p. ex. le condom masculin avec le diaphragme, le condom masculin avec la cape cervicale) peuvent servir de remplacement efficace aux méthodes de contraception hautement efficaces décrites ci-dessus. On peut considérer que le bon usage systématique du condom masculin combiné avec un spermicide est une barrière acceptable dans certains contextes d'essais cliniques.

²¹ Selon l'ICH, les méthodes hautement efficaces sont celles qui, seules ou combinées, produisent un faible taux d'échec (c.-à-d. inférieur à 1 % par année) lorsqu'elles sont utilisées systématiquement et correctement [Traduction]. ICH M3(R2).

²² Une méthode de « barrière double » renvoie à l'utilisation simultanée par chaque partenaire d'une barrière physique, ce qui diffère d'une méthode double.

III. Considérations supplémentaires

III.a. Interactions entre médicaments et entre médicaments et PSN

Les produits thérapeutiques peuvent interagir avec les contraceptifs hormonaux et réduire leur efficacité contraceptive (p. ex. des symptômes gastro-intestinaux associés au produit à l'étude peuvent faire diminuer les niveaux sanguins de contraceptifs hormonaux oraux). Parmi les considérations relatives aux interactions entre médicaments et entre médicaments et PSN, on compte l'interaction d'un médicament expérimental avec un contraceptif hormonal; l'interaction d'un autre ou d'autres médicaments avec un contraceptif hormonal; et l'interaction d'un médicament ou de médicaments concomitants avec un contraceptif hormonal (p. ex. un médicament sur ordonnance avec un autre en vente libre). L'utilisation de certains produits de santé naturels peut également réduire l'efficacité d'un contraceptif. (Voir aussi l'article 2.7.4.)

III.b. Toxicité

Utilisation de produits thérapeutiques lorsque la toxicité pour la reproduction est connue (c.-à.-d. les études chez les animaux ou les humains ont démontré des anomalies fœtales, par exemple la thalidomide, ou lorsque les déclarations d'effets indésirables indiquent l'existence d'un risque pour le fœtus) : dans ces circonstances, on recommande l'utilisation de deux formes de contraception, c'est-à-dire une méthode de contraception **hautement efficace** et une méthode **efficace**.

Utilisation de produits thérapeutiques lorsque le risque d'anomalie fœtale n'est pas connu ou n'est pas clair (p. ex. manque de données adéquates sur la toxicité pour la reproduction): dans ces circonstances, on recommande l'utilisation d'au moins une méthode de contraception **hautement efficace**, ou de deux méthodes de contraception efficaces.

III.c. Durée de l'utilisation de contraceptifs :

Le moment où le contraceptif devient efficace varie selon la méthode, car dans certains cas, l'efficacité est immédiate, tandis que dans d'autres cas, il y a un certain délai (p. ex. contraceptifs hormonaux; vasectomie). On devrait envisager l'utilisation de méthodes de contraception par les femmes et les hommes pour la durée complète de l'étude ainsi que pour une période acceptable après l'étude.

La durée de contraception au-delà de la période d'étude peut varier selon le produit et en fonction de facteurs tels que la demi-vie d'un produit (la durée de contraception est souvent plus longue pour les produits biologiques); des données probantes antérieures indiquant une toxicité pour le fœtus ou le sperme; ou un manque de connaissances sur les effets du produit thérapeutique par rapport à la toxicité pour la reproduction.

Ressources suggérées

William A Fisher, Amanda Black, « Contraception in Canada: a review of method choices, characteristics, adherence and approaches to counseling », *Canadian Medical Association Journal*, 27 mars 2007, vol. 176, n° 7, p. 953-961

La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, *Au-delà du plaisir : guide canadien sur la sexualité et la contraception*, 2005.

ANNEXE B

Les documents d'orientation pertinents de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH) peuvent être consultés sur le site Web de l'ICH : <http://www.ich.org/> (en anglais seulement).

- Pour les études non cliniques, consulter la rubrique *Safety Guidelines* (documents liés à l'innocuité).
- Pour les études cliniques, consulter la rubrique *Efficacy Guidelines* (documents liés à l'efficacité).

Autres lignes directrices internationales concernant les études non cliniques

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. *WHO Guidelines on Nonclinical Evaluation of Vaccines* (en anglais seulement) [*Lignes directrices sur l'évaluation non clinique des vaccins de l'OMS*], série de rapports techniques de l'OMS, n° 927, 2005