

AVIS

Notre référence : 15-113539-305

L'adoption pour l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (l'ICH) ligne directrice: E3 Q&A(R1): Structure et contenu des rapports d'étude clinique Foire aux questions (R1)

Santé Canada a le plaisir d'annoncer l'adoption de cette ligne directrice de l'ICH E3 Q&A(R1): Structure et contenu des rapports d'étude clinique Foire aux questions (R1)

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

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

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

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

Plusieurs lignes directrices, incluant celle-ci, sont disponibles sur le site Web de Santé Canada (<http://www.hc-sc.gc.ca/>).

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

Bureau du métabolisme, de l'oncologie et des sciences de la reproduction (BMOSR)Courriel : Enquetes_bmosr@hc-sc.gc.ca

Téléphone : 613-941-3171

Télécopieur : 613-941-1365



Santé
Canada Health
Canada

DOCUMENT FOIRE AUX QUESTIONS

Structure et contenu des rapports d'étude clinique
ICH thème E3(R1)

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Date	2012/07/06
------	------------

Direction générale des produits de santé et des aliments

Canada 

<p>Notre Mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.</p> <p style="text-align: right;"><i>Santé Canada</i></p>	<p>Le mandat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) est d'adopter une approche intégrée à la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en réduisant considérablement les facteurs de risque pour la santé de la population canadienne tout en maximalisant la sûreté que procure le système de réglementation des produits de santé et des aliments; et • en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains et en leur fournissant les renseignements nécessaires pour qu'ils prennent des décisions éclairées quant à leur santé. <p style="text-align: right;"><i>Direction générale des produits de santé et de aliments</i></p>
--	--

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2015

also available in English under the following Title: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E3 Q&A(R1): Structure and Content of Clinical Study Reports

AVANT-PROPOS

Afin de faciliter la mise en œuvre de la ligne directrice E3, les experts de l'ICH ont préparé une série de questions et réponses

Historique du document

Code	Historique	Date
E3 – Foire aux questions	Approbation par le Comité directeur de l'ICH à l'étape 4	7 juin 2012
E3 -Foire aux questions (R1)	Correction d'erreurs typographiques mineures dans la réponse à la question 6 : « section 14.3.2 » remplacé par « section 14.3.1 » dans les paragraphes deux et trois.	6 juillet 2012

Reference

ICH E3: Structure and Content of Clinical Study Reports
(<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>), novembre 1995

Table des matières

1. CONTENU ET STRUCTURE.....	1
2. ANNEXES.....	3
3. TERMINOLOGIE.....	6

1. CONTENU ET STRUCTURE

	<i>Date d'approbation</i>	<i>Questions</i>	<i>Réponses</i>
1	Juin 2012	<p>Certains membres de l'industrie pharmaceutique s'inquiètent du fait que la ligne directrice E3 de l'ICH, intitulée « Structure et contenu des rapports d'étude clinique » (ci-après, E3), a été créée à titre d'exigence, soit un modèle à suivre.</p> <p>Le fait que la ligne directrice M4 de l'ICH relative au format Common Technical Document (CTD) renvoie à certains éléments structurels décrits dans E3 (comme les titres de la section Rapport d'étude clinique) a probablement contribué à cette interprétation.</p> <p>Si l'on interprète E3 comme un modèle strict, les rapports d'étude clinique (REC) pourraient présenter de l'information redondante et sous-optimale. Le problème se pose notamment lorsqu'on utilise E3 pour des études pour lesquelles la ligne directrice n'est pas prévue (p. ex., des études pharmacocinétiques ou des essais portant sur des résultats en matière d'économie de la santé ou de qualité de vie).</p> <p>L'ICH peut-elle réaffirmer que E3 est une ligne directrice et non un modèle imposé, et qu'on peut l'adapter pour des rapports d'étude qui sortent du cadre d'origine d'E3?</p>	<p>Oui. E3 de l'ICH est bien une ligne directrice et non un ensemble d'exigences rigides, ni un modèle. Elle est fondamentalement souple dans son application. « La ligne directrice vise à aider les promoteurs à établir un rapport complet, sans ambiguïté, bien organisé et facile à évaluer. » Nous encourageons les modifications et les adaptations de la structure indiquée dans la ligne directrice qui permettent de mieux présenter et communiquer l'information.</p> <p>L'introduction d'E3 (page 2) indique clairement que ce document doit être interprété comme une ligne directrice et non comme un ensemble d'exigences : « 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. »</p> <p>Pour illustrer cette flexibilité, prenons les caractéristiques démographiques de base. E3 suggère de présenter ces données dans l'évaluation de l'efficacité, mais cette présentation peut être faite de nombreuses autres manières. Par exemple, si les populations d'efficacité et d'innocuité sont très différentes, il serait acceptable de présenter les caractéristiques démographiques et de base de ces populations dans les sections relatives à l'innocuité et à l'efficacité, ou bien dans une nouvelle section précédant les sections sur les résultats</p>

			<p>d'efficacité et d'innocuité.</p> <p>Si certains types d'information ou de sujets ne sont pas traités dans E3 ou si leur emplacement n'est pas précisé, ils devraient être inclus dans la section la plus pertinente. Par exemple, les résultats relatifs à la pharmacocinétique ou à la qualité de vie pourraient être ajoutés dans des sous-sections correctement identifiées dans les sections sur les résultats d'efficacité et d'innocuité, ou bien ils peuvent être placés dans de nouvelles sections sur les résultats nommées en conséquence.</p> <p>Si un rapport ne traite pas tous les aspects du document E3 qui sont pertinents pour une étude donnée, cet élément devrait être indiqué clairement avec une justification, par exemple, s'il n'y a aucune présentation d'efficacité dans une étude d'efficacité. Il n'est pas nécessaire de fournir une justification si les sections présentées dans E3 sont réorganisées, renommées ou supprimées (si la conception de l'étude le justifie), ou si de nouvelles sections sont ajoutées.</p> <p>Il est à noter que la ligne directrice E3 a été créée pour la présentation d'études cliniques sur l'efficacité adéquates et bien contrôlées. Néanmoins, les principes fondamentaux décrits peuvent être appliqués à d'autres types d'essais, comme les études de pharmacologie clinique et les études ouvertes sur l'innocuité, en sachant que toutes les sections ou présentations de données ne sont pas forcément pertinentes ou requises pour ces autres types d'essais. Il est conseillé aux promoteurs d'adapter les recommandations de la ligne directrice selon leurs besoins (p. ex., en supprimant les sections qui ne sont pas utiles ou en ajoutant des sections nécessaires qui ne figurent pas dans la ligne directrice).</p>
2	Juin 2012	La ligne directrice E3 de l'ICH offre peu de conseils concernant le résumé. À l'inverse, la ligne directrice M4E de l'ICH fournit davantage	L'information fournie dans la ligne directrice E3 de l'ICH, qui a été préparée avant M4E, devrait être combinée aux suggestions de la ligne directrice M4E. Étant donné que le résumé sera utilisé comme

		<p>d'information sur le résumé des rapports d'étude clinique, notamment son utilisation en tant que document autonome et sa longueur. Bien qu'on demande dans E3 une longueur maximale de trois pages en général, M4E propose d'augmenter le nombre limite de pages pour les études plus complexes et importantes, p. ex., jusqu'à 10 pages. Comment faut-il interpréter ces deux lignes directrices ensemble?</p>	<p>document autonome au sein d'un document de format CTD, il devrait être rédigé de manière à pouvoir être compris et interprété seul, c'est-à-dire sans les autres sections du rapport d'étude clinique. En plus d'une brève description de la conception de l'étude et des renseignements essentiels sur la méthodologie, le résumé devrait présenter les résultats sur l'efficacité et l'innocuité, ainsi que les autres données importantes, par exemple sur la population à l'étude, la distribution des sujets, les écarts de protocole importants et l'observance thérapeutique. Il faut éviter les renvois à d'autres sections du rapport d'étude. Comme on l'explique dans M4E, les études complexes ou larges et importantes peuvent nécessiter un résumé de plus de trois pages. L'exemple de 10 pages donné dans M4E n'est pas une exigence ni une limite, mais il ne devrait pas être nécessaire de dépasser cette longueur de beaucoup. L'utilisation d'un format tabulaire n'est pas obligatoire pour les résumés.</p>
--	--	--	---

2. ANNEXES

<i>Date d'approbation</i>		<i>Questions</i>	<i>Réponses</i>
3	Juin 2012	<p>Les annexes des rapports d'étude clinique décrits dans E3 incluent des documents désormais accessibles dans le dossier principal de l'essai (DPE), conformément à la ligne directrice E6 de l'ICH.</p> <p>Les documents disponibles dans le DPE doivent-ils aussi être inclus dans les annexes des rapports d'étude clinique?</p>	<p>La documentation requise pour examiner le rapport d'étude clinique doit être présentée en annexe du rapport. L'inclusion de ces documents dans le DPE uniquement ne suffit pas, car celui-ci n'est pas déposé dans la demande de commercialisation.</p> <p>Les examinateurs qui évaluent une étude ont toujours besoin des documents qui fournissent des données essentielles sur l'étude, comme le protocole (16.1.1), les méthodes statistiques (16.1.9), la liste des chercheurs, les sites d'étude et un exemple des formulaires d'exposé de cas. Ces documents doivent donc être inclus dans le rapport d'étude, même s'ils sont également dans le DPE. Certains pays ou régions</p>

			<p>peuvent exiger des documents particuliers dans le rapport d'étude, auquel cas ils doivent être inclus. Par exemple, selon les Bonnes pratiques cliniques (BPC) de l'ICH, il faut produire un certificat d'audit (16.1.8) si la loi ou le règlement en vigueur l'exige. En cas de doute sur la nécessité d'inclure certains documents ou non, on peut consulter l'organisme de réglementation compétent.</p> <p>Les documents à l'appui, tels que le CV des chercheurs, les approbations du comité d'éthique, les formulaires de consentement éclairé et les numéros de lot par sujet, figurent dans le DPE ou la base de données sur l'approvisionnement clinique et ne doivent généralement pas être inclus en annexe du rapport d'étude.</p> <p>Tout document qui n'est pas présenté, mais qui est demandé par la suite par l'organisme de réglementation doit être fourni dans les meilleurs délais.</p>
4	Jun 2012	<p>Comment faire pour ajouter des données qui ne sont pas mentionnées dans le texte ou les annexes d'E3, étant donné que cette ligne directrice est antérieure aux lignes directrices M4 de l'ICH liées aux présentations au format CTD et CTD électronique? Plus précisément, quelles sont les options possibles afin de soumettre des données sur des sujets tels que la pharmacocinétique, la pharmacodynamique, la pharmacogénomique (marqueurs génomiques), la thérapie génique, les cellules souches, les biomarqueurs, la qualité de vie, la validation des dosages, les comités de surveillance et d'examen des données, les électrocardiogrammes, les autres rapports sur l'innocuité, l'imagerie, les tests diagnostiques pour les traitements personnalisés et</p>	<p>Il convient de créer de nouveaux titres dans le rapport d'étude ainsi que de nouvelles annexes sur ces sujets. La ligne directrice est axée sur les variables d'efficacité et d'innocuité qui sont connues au moment de sa rédaction. Les autres sujets devraient être bien documentés dans le corps du rapport d'étude et clairement indiqués dans la table des matières.</p> <p>À l'heure actuelle, les possibilités de présentation sont les suivantes :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Rapports autonomes : ces rapports peuvent être ajoutés « parallèlement » au rapport d'étude clinique principal dans le CTD électronique. Par exemple, une étude de pharmacologie clinique peut comporter un rapport d'étude clinique, un rapport pharmacocinétique et un rapport de validation du dosage. Pour les études d'efficacité comportant des mesures de résultats signalés par les patients, il peut également y avoir un rapport

		les résultats déclarés par les patients?	<p>sur ces mesures. Chacun de ces rapports peut être cité dans la même section du CTD électronique et inséré à côté d'un autre dans le dossier de CTD électronique de cette étude. Il ne faut pas oublier de décrire la nature de l'information fournie dans le titre du document présenté par l'intermédiaire du CTD électronique.</p> <p>2) Dans les régions où l'on utilise les fichiers Study Tagging Files : On recommande l'emploi d'une option de balise de fichiers dans la « liste de valeurs valides », par exemple rapport d'innocuité, antibactériens, pathogènes spéciaux, etc. (voir la section « Specifications for Study Tagging Files », http://www.ich.org/products/electronic-standards.html).</p> <p>S'il n'existe pas de balise de fichier décrivant adéquatement les documents que vous souhaitez présenter, vous pouvez demander la création d'une nouvelle balise auprès de votre organisme de réglementation. S'il est impossible d'apporter ce changement dans les délais qui vous sont impartis, vous pouvez insérer le document en question dans le corps principal du rapport, c'est-à-dire que le document porterait la balise « corps-rapport d'étude ». La nature de l'information doit figurer dans le titre du document fourni par l'intermédiaire du CTD électronique.</p> <p>Veillez consulter la dernière version de la « liste des valeurs valides », celle-ci étant mise à jour régulièrement à mesure que des changements sont demandés.</p>
--	--	--	--

3. TERMINOLOGIE

<i>Date d'approbation</i>		<i>Questions</i>	<i>Réponses</i>
5	Juin 2012	<p>Le décès d'un sujet peut être enregistré dans deux listes de données distinctes :</p> <p>a. - La liste citée dans la section 12.3.1.1, Décès. Dans cette section, on demande au promoteur d'inclure la 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 ».</p> <p>b. - La liste citée dans la section 12.3.1.2, Autres événements indésirables sérieux. Dans cette section, on définit les <i>autres événements indésirables sérieux</i> comme les événements autres que « le décès, mais également les événements indésirables sérieux temporairement liés aux décès ou les précédant ».</p> <p>On s'inquiète du fait que l'inclusion des événements entraînant le décès dans la section 12.3.1.2 puisse causer des doublons ou des erreurs de calcul. Pourriez-vous clarifier ce point?</p>	<p>Il est vrai que d'après la structure et les définitions prévues dans la ligne directrice E3 de l'ICH, les décès pourraient figurer dans la section 12.3.1.2 (selon la numérotation d'E3), Autres événements indésirables sérieux, si un événement s'est conclu par la mort du sujet ou y est lié.</p> <p>Toutefois, cela ne devrait pas causer de doublons ou d'erreurs de calcul. Les décès peuvent être inclus ou non dans la section 12.3.1.2, mais tous les décès devraient figurer dans la liste de la section 12.3.1.1, ce qui veut dire que tout décès signalé dans la section 12.3.1.2 comme un « autre événement indésirable sérieux » ayant entraîné la mort sera également indiqué dans la liste de décès de la section 12.3.1.1.</p>
6	Juin 2012	<p>Selon la section 12.2.2 de la ligne directrice E3 de l'ICH, tous les événements indésirables survenus</p>	<p>Le corps du rapport d'étude clinique (section 12.2.2 d'E3) devrait comporter un tableau récapitulatif des événements indésirables</p>

		<p>après le début des traitements à l'étude devraient être représentés dans des tableaux récapitulatifs.</p> <p>L'exemple de tableau fourni dans la section 12.2.2 d'E3 (Événements indésirables : nombre observé et taux d'événements où les patients sont identifiés) est en réalité une liste qui sera rarement suffisamment courte pour pouvoir l'inclure dans le corps du rapport d'étude. En plus de la gravité, du lien avec l'utilisation du médicament et de l'identité des sujets (comme dans l'exemple), on doit inclure pour chaque événement indésirable les termes utilisés à l'origine par le chercheur. Comment peut-on inclure toute cette information dans un tableau récapitulatif? Peut-on modifier ce tableau?</p>	<p>relativement courants, ceux qui se produisent chez un pourcentage donné de sujets ayant reçu le médicament à l'étude. Ce tableau récapitulatif compare les groupes de traitement et les groupes témoin; il ne présente pas les numéros d'identification des sujets ni les termes employés par le chercheur sur les événements indésirables.</p> <p>Il est à noter que le tableau donné en exemple dans la section 12.2.2 de la ligne directrice n'est pas destiné à figurer dans cette section du rapport, mais dans la section 14.3.1, qui ne fait pas partie du texte du rapport d'étude clinique.</p> <p>La ligne directrice E3 ne visait pas à présenter toutes les présentations possibles des renseignements sur les événements indésirables, mais plutôt à décrire le tableau récapitulatif destiné à la section 12.2.2 en fournissant comme illustration un exemple beaucoup plus détaillé, destiné à la section 14.3.1. L'exemple fourni pour la section 14.3.1, toutefois, ne vise pas à illustrer toutes les possibilités, mais à montrer des individus présentant des événements indésirables par système corporel, gravité et lien perçu avec le médicament, pour le groupe de traitement « X ». Les listes devraient également indiquer les termes utilisés à l'origine par le chercheur pour chaque événement, et elles peuvent servir à montrer des renseignements démographiques ou propres à une certaine maladie, le dosage, la durée du traitement ou le cycle de traitement (pour les chimiothérapies contre le cancer).</p> <p>Comme il n'est pas toujours pratique d'afficher tous ces renseignements dans une seule liste, on peut présenter ces analyses en plusieurs listes distinctes, par exemple par dose ou un autre sous-groupe d'intérêt. Toutefois, lorsque l'on présente des données sur les événements indésirables par sous-groupe, il faut également inclure une figure sur les événements indésirables généraux. Par exemple, pour un médicament</p>
--	--	---	---

			<p>destiné à des sujets atteints d'une néphropathie chronique, on pourrait présenter les événements indésirables dans des tableaux distincts selon que la personne recevait ou non une dialyse, mais il faudrait également inclure un tableau montrant les événements chez tous les sujets.</p> <p>Les listes qui présentent des données plus complètes sur les événements indésirables, en particulier l'identité des sujets et les termes des chercheurs pour chaque événement indésirable, devraient être incluses dans le rapport d'étude aux sections 14.3.1 et 16.2.7. Si chaque événement indésirable doit être caractérisé de façon approfondie (c'est-à-dire si la liste doit comporter de nombreux éléments), on pourra employer un format électronique.</p>
7	Jun 2 012	<p>Selon la section 10.2 de la ligne directrice E3 de l'ICH, les écarts importants par rapport au protocole devraient faire l'objet d'une description. Cependant, l'organigramme de l'annexe IVa du document E3 (Patients rejetés) recommande de fournir des données sur le nombre de sujets retirés de l'étude en raison de « violations du protocole ». Or les termes « écarts par rapport au protocole » et « violations du protocole » n'ont jamais été définis par l'ICH.</p> <p>Quelle est la différence entre un écart par rapport au protocole, un écart important par rapport au protocole et une violation du protocole? Pourriez-vous clarifier ces termes?</p> <p>Par ailleurs, la ligne directrice permet-elle une certaine latitude aux promoteurs pour définir ce qui constitue un écart important par rapport au protocole dans un essai?</p>	<p>Un <i>écart par rapport au protocole</i> désigne un changement, une divergence ou une variation par rapport à la conception ou aux procédures de l'étude définies dans le protocole.</p> <p>Les <i>écarts importants par rapport au protocole</i> désignent un ensemble d'écarts pouvant avoir un impact important sur l'exhaustivité, la précision ou la fiabilité des données de l'étude, ou qui pourraient nuire de façon considérable aux droits, à la sécurité ou au bien-être d'un sujet. Par exemple, il pourrait s'agir de l'inscription de personnes contraire à des critères essentiels d'admissibilité conçus afin d'obtenir une certaine population de participants, ou bien d'un manquement à la collecte des données nécessaires pour interpréter les paramètres primaires, car cela pourrait compromettre la valeur scientifique de l'essai.</p> <p>On utilise parfois de façon interchangeable les termes de <i>violation de protocole</i> et d'<i>écart important par rapport au protocole</i> pour désigner une variation importante par rapport aux exigences du protocole. Le terme « violation » peut avoir d'autres significations dans un contexte réglementaire. Toutefois, dans l'annexe IVa d'E3 intitulée Patients</p>

			<p>rejetés, le terme de <i>violation du protocole</i> est employé pour signifier seulement un changement, une divergence ou une variation par rapport aux exigences de l'étude, que ce soit par un sujet ou par le chercheur, ayant entraîné le retrait d'un participant de l'étude. (La question de savoir s'il faut inclure ces sujets dans l'analyse de l'étude est une question à part.)</p> <p>Pour éviter toute confusion sur la terminologie, on recommande aux promoteurs de remplacer l'expression « violation de protocole » à l'annexe IVa par « écart par rapport au protocole », comme le montre l'exemple ci-dessous. Les promoteurs peuvent également décider d'employer un autre descripteur, à condition que l'information présentée soit globalement conforme à la définition susmentionnée des <i>violations de protocole</i>.</p> <p>La ligne directrice E3 contient des exemples du type d'écarts que l'on considère généralement comme des <i>écarts importants par rapport au protocole</i>, qui doivent être décrits à la section 10.2 et inclus dans la liste de l'annexe 16.2.2. La définition des <i>écarts importants</i> pour un essai donné est déterminée en partie par la conception de l'étude, les procédures critiques, les données de l'étude, les mesures de protection des sujets décrites dans le protocole et les analyses prévues des données de l'étude. La ligne directrice étant flexible, les promoteurs peuvent modifier ou ajouter des exemples d'écarts importants à ceux prévus dans E3 par rapport aux exigences de l'essai. Les ajouts et les changements importants doivent être décrits clairement pour l'examineur.</p>
--	--	--	---

**EXEMPLE D'ORGANIGRAMME
DISTRIBUTION DES PATIENTS**

