

 Ce contenu a été archivé le 24 juin 2013.

Information archivée dans le Web

Information archivée dans le Web à des fins de consultation, de recherche ou de tenue de documents. Cette dernière n'a aucunement été modifiée ni mise à jour depuis sa date de mise en archive. Les pages archivées dans le Web ne sont pas assujetties aux normes qui s'appliquent aux sites Web du gouvernement du Canada. Conformément à la [Politique de communication du gouvernement du Canada](#), vous pouvez demander de recevoir cette information dans tout autre format de rechange à la page « [Contactez-nous](#) ».



Direction des produits
thérapeutiques
Pré Tunney
Localisateur d'adresse # 0702A
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2

Votre n° de dossier :

Notre n° de dossier : 97-016203

le 27 mai, 1997

Aux : (Associations de défense des intérêts dans le domaine de la santé, Associations professionnelles de la santé, Associations de l'industrie pharmaceutique, Groupes de recherche, Organisations de femmes)

OBJET : Version finale de la directive sur l'* Inclusion des femmes dans les essais cliniques +

Je désire vous informer par la présente que la version finale de la directive susmentionnée est maintenant prête. Un exemplaire est joint. Le Programme des produits thérapeutiques tient à remercier toutes les parties intéressées qui ont fait part de leurs commentaires concernant la version provisoire de ce document. Nous avons pris sérieusement en considération vos commentaires et vos suggestions.

Les modifications dont nous faisons état ci-après découlent des commentaires pertinents que nous avons reçus relativement à la directive. Cette directive s'adresse aux promoteurs et aux chercheurs qui participent aux essais cliniques; nous avons donc tenu compte de la suggestion voulant que l'on insiste davantage sur la nécessité d'examiner attentivement les risques sur le plan de la fécondité et la possibilité d'une exposition foetale par les deux parents. Il incombe au promoteur et aux chercheurs de fournir, avant l'adhésion à l'essai, les renseignements pertinents sur l'état actuel des connaissances concernant le médicament à l'étude. Il faut, au besoin, fournir le counselling approprié en matière de contraception.

L'autre commentaire qui a entraîné une révision de la directive avait trait à la nécessité d'intégrer aux essais un nombre de femmes proportionnel au pourcentage de femmes, dans la population, qui recevra un médicament donné. Il a été proposé, et nous souscrivons à cette recommandation, qu'on ne prévoit aucune exemption. Nous avons donc supprimé l'énoncé à ce sujet.

Nous procédons actuellement à l'examen de vos commentaires et suggestions concernant les directives Monographies de produits et Préparation d'une présentation de drogue nouvelle à usage humain. La révision de ces directives est en cours.

Comme je l'ai indiqué dans ma lettre précédente, nous avons élaboré ces directives pour appuyer et développer l'énoncé de politique joint à ma lettre du 25 septembre 1996. La Directive sur l'* Inclusion des femmes dans les essais cliniques + devra s'appliquer à tous les promoteurs de produits pharmaceutiques.

Veillez agréer, Monsieur, l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Directeur général

o/s

Dann M. Michols

Pièce jointe

**DIRECTIVES DU
PROGRAMME DES PRODUITS THÉRAPEUTIQUES**

**INCLUSION DES FEMMES
DANS LES ESSAIS CLINIQUES**

**Publication autorisée par le
ministre de la Santé**

Santé Canada

Pour de plus amples informations, veuillez communiquer avec le :

Programme des produits thérapeutiques
Santé Canada
Parc Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2

**Version finale
17 avril 1997**

ÉNONCÉ DE L'OBJECTIF

Il est important de veiller à ce que les femmes participent à des essais cliniques à tous les stades de la mise au point d'un médicament de manière à ce qu'on puisse déterminer les risques et les avantages associés à une pharmacothérapie dans ce segment de la population. Puisque les changements physiologiques et les niveaux hormonaux durant la période de procréation et la ménopause, de même que l'usage de contraceptifs oraux ou l'hormonothérapie, peuvent avoir des effets sur l'efficacité et l'innocuité d'un médicament, l'incidence de ces paramètres doit être étudiée durant la mise au point d'un médicament.

PRINCIPE GÉNÉRAL

Les médicaments doivent faire l'objet d'une étude avant qu'on en autorise l'utilisation chez des sujets représentant l'éventail complet des patients qui pourraient recevoir le médicament en question une fois qu'il sera commercialisé. Dans la plupart des cas, sur le plan qualitatif, les médicaments ont des effets similaires dans des sous-ensembles démographiques (sexe, âge, race) et d'autres sous-ensembles de la population (maladie concomitante, drogues ou médicaments concomitants); toutefois, sur le plan quantitatif, on constate de nombreuses différences, par exemple en ce qui concerne la relation dose-effet, l'effet maximal ou le risque de réaction indésirable. Pour pouvoir utiliser les médicaments de façon optimale, il faut définir ces facteurs de manière à pouvoir apporter les ajustements voulus à la posologie, au traitement concomitant et à la surveillance.

Ces directives ont pour objet d'encourager l'inclusion des femmes, en particulier celles qui sont en âge de procréer, aux tout premiers stades de l'élaboration d'un médicament de façon 1) à faire en sorte que les différences potentielles liées au sexe soient décelées et prises en considération au moment de la planification d'essais clés de phase III et 2) à produire les données appropriées en vue d'informer tant les médecins que les utilisateurs potentiels d'un nouveau médicament en ce qui concerne les caractéristiques liées au sexe.

Bien que la Direction des produits thérapeutiques ait pour politique de faire participer des femmes aux premiers stades de la mise au point d'un médicament, cela ne veut pas dire qu'elle ne fait aucun cas de l'exposition potentielle du fœtus à des risques ou de la possibilité de lésions au fœtus. Au contraire, la Direction des produits thérapeutiques est d'avis que l'exclusion des femmes des premiers essais n'est pas nécessaire parce que, conformément aux bonnes pratiques médicales, les participantes aux essais cliniques prendront les précautions voulues pour éviter de tomber enceintes ou d'exposer le fœtus à un agent potentiellement dangereux durant l'étude. Il est également prévu que les femmes recevront un counselling approprié qui mettra en évidence l'importance de prendre de telles précautions avant de participer à l'essai. En outre, il convient de laisser la

responsabilité de déterminer si ce risque est adéquatement géré aux patientes, aux médecins, aux comités d'éthique et aux promoteurs. La Direction se charge pour sa part de procéder à un examen approprié et d'émettre des directives générales, tout comme pour les autres aspects liés à la sécurité des essais cliniques proposés.

CHAMP D'APPLICATION DE LA DIRECTIVE

La présente directive s'applique principalement aux nouvelles substances actives (y compris les produits biologiques et les produits radiopharmaceutiques), ainsi qu'aux nouveaux usages, aux nouvelles formulations ou aux combinaisons de médicaments approuvés qui pourraient être utilisées par des femmes.

DÉFINITION DE LA POPULATION

La présente directive vise les femmes en âge de procréer et les femmes ménopausées.

La décision d'inclure les femmes enceintes ou les femmes qui allaitent dans un essai particulier doit être prise cas par cas et doit être fondée sur une évaluation attentive des risques-avantages tenant compte de la nature et de la gravité de la maladie, de la disponibilité de données d'études précliniques sur les animaux et des résultats de telles études, de l'existence d'un traitement d'appoint et des risques associés à ce traitement, du stade de la grossesse et des lésions que pourraient subir le fœtus ou le bébé.

EXPÉRIENCE CLINIQUE

La directive propose l'inclusion de femmes dans les essais cliniques à partir des tout premiers stades de la mise au point d'un médicament.

Inclusion des deux sexes dans les essais cliniques

Des patients des deux sexes devraient être inclus dans les mêmes essais cliniques en nombre suffisant pour permettre de déceler les différences liées au sexe cliniquement significatives, sur le plan de la réaction au médicament. Dans certains cas, évidemment, il peut convenir de mener des études chez un seul sexe (p. ex. lorsqu'il s'agit d'évaluer les effets des phases du cycle menstruel sur la réaction à un médicament).

Bien qu'il puisse être raisonnable d'exclure certaines patientes aux premiers stades de la mise au point d'un médicament en raison de caractéristiques qui pourraient compliquer l'évaluation du traitement (p. ex. les patientes qui suivent un traitement concomitant), il faudrait normalement renoncer à de telles exclusions le plus tôt possible lorsqu'on entame les autres stades, de façon à pouvoir déceler les interactions médicamenteuses et les interactions médicament-maladie. Ainsi, par exemple, il n'y a normalement pas de bonne raison d'exclure des essais cliniques les femmes qui prennent des contraceptifs oraux ou qui suivent une hormonothérapie. Il faudrait au contraire les inclure et examiner les différences, au niveau des réactions, entre elles et les patientes qui ne suivent pas de tels traitements.

Précautions à prendre lors d'essais cliniques comprenant des femmes en âge de procréer

Selon les bonnes pratiques médicales, les protocoles cliniques devraient inclure des mesures qui réduisent au minimum la possibilité d'exposition foetale au médicament à l'étude. Cela signifie normalement que l'on doit prévoir l'utilisation d'une méthode fiable de contraception (ou l'abstinence) pendant toute la durée de l'exposition au médicament (qui peut dépasser la durée de l'étude), ainsi qu'un test de grossesse avant le début du traitement faisant l'objet de l'étude et à des intervalles fixés à l'avance durant le traitement, selon la durée de l'étude.

Par ailleurs, les femmes qui participent aux essais cliniques devraient prendre des précautions appropriées afin d'éviter de tomber enceintes ou d'exposer le fœtus à un agent potentiellement toxique pendant le déroulement de l'étude. Les femmes devraient aussi recevoir des conseils quant à l'importance d'employer une méthode de contraception fiable et être informées de l'état actuel des études sur la reproduction animale et de toute autre information concernant la tératogénicité du médicament. Ceci est essentiel lorsqu'il est possible qu'un nouveau médicament puisse diminuer l'efficacité d'une méthode contraceptive hormonale. Dans ce cas, les patientes devraient être avisées d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire non hormonale pour la durée d'exposition au médicament.

Dans tous les cas, le formulaire de consentement éclairé et la brochure de l'investigateur doivent inclure toute l'information disponible sur le risque potentiel de toxicité pour le fœtus. Si les études sur la toxicité pour la reproduction animale sont terminées, il faut en présenter les résultats et expliquer ce qu'ils signifient pour les humains. Si ces études ne sont pas terminées, il faut fournir d'autres renseignements pertinents, tels qu'une évaluation générale de la toxicité pour le fœtus de médicaments ayant des structures ou des effets pharmacologiques connexes. Si l'on ne dispose d'aucune information pertinente, on doit indiquer explicitement dans le formulaire de consentement éclairé qu'il existe un risque potentiel pour le fœtus.

En général, les études sur la toxicité pour la reproduction devraient être terminées avant que des femmes en âge de procréer ne participent à des études de phase II et de phase III sur une vaste échelle et de longue durée, au cours desquelles l'exposition au médicament pourrait être importante.

Effets potentiels sur la fécondité

Lorsqu'on a observé chez des animaux de laboratoire des anomalies au niveau des organes reproducteurs ou de leur fonction (spermatogenèse ou ovulation), la décision d'inclure dans une étude clinique des patientes en âge de procréer doit être basée sur une évaluation minutieuse des risques et des avantages, tenant compte de la nature des anomalies, de la dose de médicament nécessaire pour provoquer de telles anomalies, de la concordance des résultats des recherches menées sur différentes espèces, de la gravité de la maladie qu'il faut traiter, de l'importance potentielle du médicament, de l'existence d'un traitement d'appoint et de la durée du traitement. Lorsque des patients en âge de procréer (cela devrait s'appliquer aux deux sexes) participent à des études sur des médicaments qui révèlent une toxicité pour la reproduction chez les animaux, les essais cliniques devraient inclure un counselling approprié quant à l'utilisation de méthodes de contraception fiables, une surveillance et des études en laboratoire visant à déceler ces effets. Il faudra habituellement procéder à un suivi sur une longue période avant de pouvoir évaluer les effets de tels médicaments chez les humains. Avant de les faire participer à l'étude, il faut informer les patients des résultats des études menées chez les animaux et de la nécessité d'un suivi à long terme.

Études pharmacocinétiques visant à cerner les différences selon le sexe

Le métabolisme d'un médicament doit être défini pour les deux sexes au moyen d'une étude pharmacocinétique spécifique ou d'une évaluation pharmacocinétique.

Trois questions pharmacocinétiques concernant particulièrement les femmes doivent être prises en considération au moment de la mise au point d'un médicament. Ces questions sont les suivantes :

- 1) Les effets du cycle menstruel sur la pharmacocinétique du médicament, y compris des comparaisons entre les patientes en préménopause et les femmes ménopausées et l'examen des changements à l'intérieur d'un cycle.
- 2) Les effets d'une oestrogénothérapie ou de contraceptifs systémiques (contraceptifs oraux, progestatif à action prolongée) sur la pharmacocinétique d'un médicament.
- 3) Les effets du médicament sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux.

Pour déterminer lesquels de ces effets seront étudiés dans un cas donné, il faut tenir compte de plusieurs facteurs : l'excrétion, le métabolisme et d'autres propriétés pharmacocinétiques du médicament, ainsi que la pente dose-effet.

S'il existe des différences pharmacocinétiques entre les hommes et les femmes, les effets du sexe sur les interactions médicamenteuses doivent aussi être évalués.

L'état hormonal durant le cycle menstruel peut avoir une incidence sur le volume de plasma et le volume de distribution (et, par conséquent, de clairance) des médicaments. L'activité de certaines enzymes du cytochrome P450 peut varier selon les niveaux d'oestrogène. De plus, l'oxydation microsomique par ces enzymes peut diminuer chez les personnes âgées, et davantage chez les hommes que chez les femmes. Les contraceptifs oraux peuvent réduire la clairance de certaines substances (p. ex. imipramine, diazépam, chlordiazépoxyde, phénytoïne, caféine et cyclosporine), en inhibant apparemment le métabolisme hépatique. Ils peuvent également augmenter la clairance en déclenchant le métabolisme du médicament (p. ex. acétaminophène, acide salicylique, morphine, lorazépam, témazépam, oxazépam et clofibrate). Certains anticonvulsivants (carbamazépine, phénytoïne) et antibiotiques (rifampine) peuvent réduire l'efficacité des contraceptifs oraux. Un grand nombre d'interactions potentielles du sexe et de caractéristiques liées au sexe (p. ex. usage de contraceptifs oraux) peuvent être étudiées au moyen d'une évaluation pharmacocinétique. Dans certains cas, il faudra procéder à des études spécifiques.

Analyse de l'efficacité et de l'innocuité selon le sexe

Des analyses visant à déceler les effets du sexe devraient être réalisées tant pour les études individuelles que pour l'analyse globale intégrée de l'efficacité et de l'innocuité. Ces analyses ne permettent de déceler normalement que des différences relativement importantes; toutefois, de façon générale, les petites différences sont habituellement moins pertinentes sur le plan clinique.