

MON 07 — CIUSSS-NÎM

Soumission d'une demande d'essai clinique (DEC) au Canada

1. Objectif

Le présent mode opératoire normalisé (MON) décrit le processus de soumission d'une demande d'essai clinique (DEC) à Santé Canada dans le but d'obtenir son approbation pour effectuer un essai clinique sur un médicament. L'objectif de ce *MON* est de guider le promoteur-investigateur du CIUSSS-NÎM pour l'obtention de la lettre de non-objection (LNO).

Ce *MON*, s'applique aux essais cliniques, avec un produit de recherche, qui sont initiés par un chercheur du CIUSSS-NÎM qui agit en tant promoteur-investigateur. Ce dernier est soumis aux mêmes obligations que le promoteur tel que défini par les Bonnes pratiques cliniques (BPC).

2. Généralités

La *Loi et règlement sur les aliments et drogues* de Santé Canada détermine des conditions de vente et d'importation d'une drogue destinée à un essai clinique sur des sujets humains. Le titre 5 de la partie C du Règlement expose les exigences concernant les demandes que doivent présenter les promoteurs-investigateurs qui souhaitent effectuer des essais cliniques avec médicaments chez l'humain.

Une DEC doit être présentée pour les essais cliniques aux phases I à III du développement (y compris les essais comparatifs de biodisponibilité). L'approbation doit être obtenue avant d'entreprendre l'étude. Cela concerne aussi les études pour lesquelles un médicament commercialisé est utilisé dans des conditions différentes de celles qui sont précisées dans l'avis de conformité (AV) ou la demande d'identification numérique de drogue (DIN), c'est-à-dire si les indications, l'usage clinique, la population cible, le régime posologique, la voie d'administration ou la forme pharmaceutique sont différents de ce que décrit la monographie du produit.

Aide-mémoire :

- La date du début d'un essai clinique est la date à laquelle le lieu est choisi pour l'essai clinique.
- Avant le début d'une étude, le promoteur-investigateur doit s'assurer que Santé Canada et le CÉR n'ont soulevé, aucune objection contre la demande d'essai clinique.
- Avant d'entreprendre un essai clinique ou des amendements à un essai clinique, le promoteur-investigateur doit remplir et soumettre un formulaire d'information sur le site (document de Santé Canada). Ce formulaire doit être rempli pour chaque lieu où se déroule l'essai clinique.
- Le promoteur n'est pas tenu de déposer une DEC pour l'essai clinique d'un médicament commercialisé lorsque la recherche est censée s'inscrire dans les limites des paramètres du DIN ou de l'AC approuvé [C.05.006 (2)] ; un tel essai est désigné comme étant un essai clinique de phase IV.

Le document *Ligne directrice*, à l'intention des promoteurs, les informations détaillées et les formulaires à utiliser lors d'une demande d'essai clinique sont disponibles sur le site de Santé Canada aux adresses suivantes :

Ligne directrice :

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/essais-cliniques/promoteurs-essais-cliniques-demandes.html>

Formulaires :

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/form/index-fra.php>

Les promoteurs doivent enregistrer leurs essais cliniques dans le registre : [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) accessibles au public.

3. Préparation d'une *Demande d'essai clinique* (DEC)

Au besoin, le promoteur-investigateur peut demander une rencontre préalable au comité d'évaluation de Santé Canada avant de faire la soumission formelle de son protocole de recherche. Le promoteur doit soumettre par écrit à la direction appropriée une demande de réunion de consultation (Produits pharmaceutiques/Produits biologiques et radiopharmaceutiques).

Une DEC est composée de trois parties (modules) conformément au format Common Technical Document (CTD) :

- Module 1 — Renseignements administratifs et cliniques pertinents à l'essai clinique ;
- Module 2 — Renseignements relatifs à la qualité (chimie et fabrication) sur le(s) produit(s) médicamenteux à utiliser dans le cadre de l'essai clinique ;
- Module 3 — Renseignements de soutien additionnels relatifs à la qualité.

La DEC doit être soumise sous une forme électronique, accompagnée de la lettre de présentation sur papier, et organisée conformément aux spécifications en vigueur, relatives aux documents électroniques selon la Ligne directrice : Préparation des activités de réglementation des drogues en format « électronique, autre que le format eCTD ».

Les principaux documents nécessaires à la préparation d'une DEC sont (cette liste n'est pas exhaustive) :

- Le formulaire de Santé Canada 3011 : Formulaire de présentation de médicament pour usage humain et vétérinaire, produits désinfectants, et demande/attestation d'essai clinique (HC/SC 3011) ;
- Le formulaire d'information pour chaque lieu d'essai clinique ;
- Le protocole de l'étude ;
- Le résumé du protocole (un résumé du protocole conforme au MEIEP-DEC) ;
- Le formulaire de consentement éclairé ;
- L'attestation du *Comité d'éthique de la recherche* (CÉR) signée par le CÉR (ou formulaire équivalent) et un formulaire d'engagement du chercheur/chercheur signé ; ils ne sont pas obligatoires pour la soumission, mais doivent être conservés dans le dossier des documents essentiels ;

- La brochure du chercheur OU la monographie du produit ET les renseignements sur la composition chimique, la fabrication et le contrôle (« Chemistry, Manufacturing, Control » ou CMC). **
- Renseignements sur la composition chimique, la fabrication et le contrôle*** (« Chemistry, Manufacturing, Control » ou CMC), s'il y a lieu.

* Si le fabricant, d'un produit dont la forme pharmaceutique ou le dosage n'est pas précisé(e) dans la monographie, a déjà transmis de l'information à Santé Canada sur le produit en question, il est possible de présenter, en remplacement de la brochure du chercheur, une lettre autorisant une référence à cette information.

** Renseignements sur les CMC : Si l'essai porte sur un produit commercialisé, la monographie et le numéro d'identification du médicament (DIN) suffisent, SAUF si la forme pharmaceutique ou le dosage sont différents de ceux précisés dans la monographie. Dans ce cas, les renseignements sur les CMC sont requis.

4. Exigences

Avant d'entreprendre un essai clinique, le promoteur-investigateur doit déposer une *Demande d'essai clinique* (DEC) à Santé Canada, qui examine la demande et doit faire part de ses commentaires ou de sa non-objection au promoteur-investigateur dans un délai de 30 jours.

Les DEC sont exigées des promoteurs-investigateurs pour :

- Toutes les études de phase I à III visant la mise au point de médicaments ;
- Des études comparatives de biodisponibilité ;
- L'essai clinique d'un médicament commercialisé dont l'usage déborde les paramètres de l'avis de conformité (AC) ou d'un DIN ;
- Si aucune lacune n'a été décelée, et que la DEC est considérée acceptable, un avis de conformité (lettre de non-objection) (LNO) est, dans les 30 jours de la demande, émis et acheminé par Santé Canada au promoteur-investigateur. Cette lettre doit être soumise au CÉR local et conservée avec la documentation essentielle à l'étude.

5. Modification à une DEC

La modification à une DEC (MDEC) est soumise lorsque le promoteur-investigateur fournit des renseignements à l'appui de changements à une demande préalablement approuvée (C.05.008). Les MDEC doivent être autorisées, par Santé Canada, avant la mise en œuvre des changements [C.05.008]. Toutefois, si le promoteur est tenu d'apporter, immédiatement, une ou plusieurs des modifications visées au paragraphe 2 de l'article C.05.008, en raison du fait que l'essai clinique ou l'usage du médicament, dans le cadre de l'essai clinique, met en danger la santé des sujets participants ou d'autres personnes, il peut le faire sans attendre l'examen de Santé Canada. Les modifications de DEC peuvent porter sur des changements aux fournitures médicamenteuses d'essais cliniques (p. ex. : le procédé de fabrication du médicament a changé), des changements à un protocole approuvé (p. ex. : un régime posologique révisé), ou les deux.

En règle générale, le promoteur-investigateur doit déposer une MDÉC lorsque :

- Une modification du protocole a une incidence sur la sélection, les critères de sélection, le suivi ou le renvoi d'un sujet participant à l'essai clinique ;
- Une modification du protocole a une incidence sur l'évaluation de l'efficacité clinique de la drogue ;
- Une modification du protocole modifie le risque pour la santé d'un sujet participant à l'essai clinique ;
- Une modification du protocole a une incidence sur l'évaluation de l'innocuité de la drogue ;
- Une modification du protocole prolonge la durée de l'essai clinique ;
- Une modification des renseignements sur la chimie et la fabrication du médicament a une incidence sur l'innocuité ou la qualité de celle-ci.

Modification en cours d'examen :

- Lorsqu'un promoteur-investigateur souhaite apporter des changements à une DEC en cours d'examen, il doit : retirer la DEC active et soumettre les modifications sous la forme d'une nouvelle DEC.

Modification urgente :

- Si le promoteur-investigateur est tenu d'apporter, immédiatement, des modifications visées au paragraphe 2 de l'article C.05.008, parce que l'essai clinique ou l'usage du médicament dans le cadre de l'essai clinique met en danger la santé d'un sujet participant ou de toute autre personne, il peut le faire sans attendre l'examen de Santé Canada. Toutefois, il devra fournir à Santé Canada, les renseignements requis au paragraphe de l'article C.05.008 dans les 15 jours suivant la date de la modification.

6. Notifications à Santé Canada

Les notifications doivent être données pour les changements aux DEC qui ne répondent pas aux critères des MDEC. Les changements peuvent être mis en œuvre immédiatement, mais Santé Canada doit en être informé par écrit, dans les 15 jours civils suivant la date des changements [C.05.007]. Des renseignements concernant les changements doivent être soumis sous forme de lettre d'envoi, accompagnés de tout document à l'appui. Ces renseignements seront évalués et versés au dossier. Les changements suivants justifient une notification :

- Les changements au protocole qui ne compromettent pas la sécurité des participants à l'étude et qui ne seraient pas considérés comme une modification ;
- L'information sur la fermeture d'un site ou l'achèvement d'un essai clinique ;
- La fin prématurée d'un essai clinique, en totalité ou dans l'un des lieux d'étude, pour des raisons non liées à la sécurité des participants à l'étude (p. ex. : des raisons administratives, des problèmes de recrutement, etc.) ;
- Les changements dans les données sur la qualité (chimie et fabrication) qui n'influent pas sur la qualité ou l'innocuité du médicament, p. ex. :
 - Dans le cas des produits pharmaceutiques :
 - Augmentation de la production sans changement dans le procédé.

- Prolongation du délai de péremption.
- Tout changement apporté aux renseignements sur la chimie et la fabrication de la drogue qui n'a aucune incidence sur la qualité ou l'innocuité de celle-ci selon les critères.
- Resserrement des spécifications actuelles des tests ;
- Changements concernant les laboratoires d'étude sous contrat ;
- Changements dans le matériel d'emballage.

7. Suivi ou abandon d'une DEC

Le promoteur-investigateur doit :

- À la suite de l'approbation réglementaire d'une DEC ou d'une MDEC, soumettre, sous forme de notification, toute information, concernant les refus d'autres organismes réglementaires ou CÉR ;
- Déclarer rapidement à Santé Canada tous les effets indésirables qui sont à la fois graves et imprévus. Les effets, qui sont graves, mais prévisibles, ne justifient une déclaration rapide, pas plus que les incidents thérapeutiques graves, qui sont observés au cours d'essais cliniques, mais qui ne sont pas considérés comme liés au produit à l'étude, que l'incident soit prévu ou non. Un formulaire de soumission est disponible sur le site de Santé Canada ;
- Les promoteurs d'essai clinique doivent informer, Santé Canada, de toute réaction grave, et imprévue observée au Canada ou à l'étranger alors que le médicament (incluant les produits biologiques) est en essai clinique au Canada. Pour plus de renseignements, voyez les données relatives du rapport sur les réactions indésirables aux médicaments ;
- Un formulaire abrégé de déclaration rapide des effets indésirables des médicaments lors d'essais cliniques (EIM) remplis doit être joint au rapport sur les réactions indésirables aux médicaments (formulaire CIOMS du Council for International Organizations of Medical Sciences) ;
- Aviser la direction appropriée (à Santé Canada) de l'abandon prématuré d'un essai clinique à l'extérieur du Canada, lorsque des équivalents sont en cours au Canada ;
- Soumettre annuellement la mise à jour de la brochure de l'investigateur comprenant des données complètes sur l'innocuité et une vue d'ensemble de la situation. Les renseignements supplémentaires et tout changement inclus dans une brochure doivent être mis en évidence. Si la brochure du chercheur est mise à jour plus souvent, elle doit être soumise au besoin ;
- En cas d'abandon, en totalité ou dans l'un des lieux choisis, d'un essai clinique pour lequel une DEC ou MDEC a été déposée au Canada, la direction concernée doit en être informée, le plus tôt possible, à l'intérieur des 15 jours civils, suivants la date d'abandon C.05.015. La notification doit comprendre les renseignements suivants :
 - Exposé détaillé des motifs de l'abandon ;
 - Description des répercussions de l'abandon sur les études prévues ou en cours du médicament au Canada ;

- Attestation confirmant que tous les chercheurs qualifiés ont été dûment avisés de l'abandon de l'étude et des motifs de cette mesure, et qu'ils ont été informés par écrit des risques possibles pour la santé des sujets participants ou d'autres personnes ;
- Confirmation que la vente ou l'importation du médicament à tous les lieux d'étude en cause a été interrompue ;
- Confirmation que des mesures raisonnables seront prises en vue d'assurer le renvoi de toute quantité inutilisée du médicament.

8. Documentation essentielle se rapportant à une DEC ou MDEC

Le promoteur-investigateur doit consigner dans la documentation essentielle et conserver les renseignements relatifs à un essai clinique de façon à permettre la présentation de rapports complets et exacts sur ceux-ci ainsi que leur interprétation et leur vérification. Pour cela, celui-ci doit ;

- Tenir des registres complets et précis afin de démontrer que l'essai clinique est mené conformément aux bonnes pratiques cliniques et au règlement sur les aliments et drogues de Santé Canada ;
- Tenir des registres complets et précis sur l'utilisation d'une drogue dans un essai clinique tel que décrit dans la section 8 de la « ' International Council for Harmonisation ' (ICH) ; »
- Tenir les registres durant 25 ans. Lorsque Santé Canada le demande, ces registres doivent être disponibles dans un délai de 2 jours, si l'utilisation de la drogue dans un essai clinique soulève des inquiétudes et met en danger la santé des sujets participant à cette étude. Sinon, les registres doivent être fournis dans les 7 jours suivant la réception d'une demande.

La période de rétention d'un document relié à l'essai clinique est de 25 ans. Elle débute avec la date de création de ce document. Pour des raisons pratiques, il est fortement recommandé d'entamer la période de rétention des documents reliés à l'étude à la date de la fin de l'étude. Toutefois, il importe de vérifier auprès du promoteur, promoteur-investigateur, de l'établissement ou du CÉR, s'il existe des exigences supplémentaires liées à certaines études (p. ex : études pédiatriques, etc.).

9. Comité d'éthique à la recherche (CÉR)

Avant qu'un essai clinique ou une MDEC soit entrepris dans un site, le protocole et le formulaire d'information et de consentement doivent être examinés et approuvés par un CÉR tels que définis dans le règlement sur les aliments et drogues de Santé Canada.

Le promoteur-investigateur doit :

- Soumettre à Santé Canada le nom du CÉR qui a entrepris l'analyse de l'étude au lieu choisi. La partie C du formulaire d'information sur le lieu d'essai clinique doit être complétée à cet effet ;
- Conserver dans les dossiers l'attestation produite et signée par le CÉR, qui a approuvé le protocole, selon lequel il s'engage à remplir ses fonctions en conformité avec les BPC (REBA). Ce formulaire ne doit être fourni à Santé Canada qu'à leur demande ;
- Fournir à Santé Canada des précisions concernant tout refus du protocole ou de modification du protocole par un CÉR, pour quelque raison que ce soit (C.05.008 par. 1 c [II]) ;

- La lettre de non-objection [LNO] de Santé Canada à une DEC doit être soumise au CÉR.

10. Les formulaires

Avant le début de tout essai clinique au Canada, le promoteur-investigateur doit s'assurer de compléter :

- Le formulaire d'information sur le lieu d'essai clinique : ce formulaire doit être rempli pour chaque lieu d'essai clinique et doit être soumis à Santé Canada ;
- Le formulaire HC/SC 3011 incluant l'annexe 3 signée par le directeur médical ou scientifique au Canada et le premier dirigeant [peut être signée par le directeur du département approprié au lieu du premier dirigeant et par le chercheur qualifié au lieu du directeur médical ou scientifique]
- Le formulaire de résumé de protocole MEIEP-DEC
- Sur demande de Santé Canada seulement
- Le formulaire d'attestation du CÉR : le CÉR peut choisir d'utiliser ce formulaire ou en créer un semblable qui répond aux conditions du titre 5 du règlement sur les aliments et drogues ;
- Le formulaire d'engagement du chercheur qualifié : le chercheur peut choisir d'utiliser ce formulaire ou en créer un semblable qui répond aux conditions du titre 5 du règlement sur les aliments et drogues.

11. Références

Santé Canada, Règlement sur les aliments et drogues, partie C, titre 5, « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains » [annexe 1024], 20 juin 2001.

Gouvernement du Canada, Règlement sur les instruments médicaux, partie 3 : *Instruments médicaux destinés aux essais expérimentaux sur des sujets humains*, DORS/98-282, 7 mai 1998 ; dernière modification effectuée le 13 février 2017, règlement à jour en date du 20 mars 2017.

Gouvernement du Canada, Règlement sur les produits de santé naturels, partie 4 : *Essais cliniques sur des sujets humains*, DORS/2003-196, 5 juin 2003 ; dernière modification effectuée le 17 octobre 2018 ; règlement à jour en date du 14 février 2019.

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), ICH Harmonised Guideline, Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice, E6(R2), 9 novembre 2016.

Santé Canada, Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques, 25 juin 2003 [comprend les modifications administratives du 27 février 2008, du 12 mars 2009], révision du 17 mars 2016.

Santé Canada, Publication des spécifications électroniques pour les demandes d'essais cliniques et modifications présentées conformément à la Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques, 2 juillet 2009 et Avis de révision, 29 mai 2013

Santé Canada, Avis : Préparation des activités de réglementation en format « Électronique autre que le format eCTD », 2 mars 2016.

Instituts de recherche en santé du Canada Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada, Conseil de recherches en sciences humaines du Canada, Énoncé de politique des Trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains, EPTC 2 [2014], décembre 2014.

Gouvernement du Canada, « Exceptions », Loi réglementant certaines drogues et autres substances, modification des exceptions effectuée le 17 octobre 2018, loi à jour en date du 20 novembre 2018.

Ministère de la Justice. Loi sur la protection des renseignements personnels et les documents électroniques [LPRDPE], dernière modification effectuée le 1er novembre 2018, loi à jour en date du 14 février 2019.

États-Unis. Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations, Title 21, Volume 1:

- Part 11, « Electronic Records; Electronic Signatures » [21CFR11];
- Part 50, « Protection of Human Subjects » [21CFR50];
- Part 54, « Financial Disclosure by Clinical Investigators » [21CFR54];
- Part 56, « Institutional Review Boards » [21CFR56];
- Part 312, « Investigational New Drug Application » [21CFR312];
- Part 314, « Applications for FDA Approval to Market a New Drug » [21CFR314].

États-Unis. Department of Health and Human Services. Code of Federal Regulations, Title 45, Part 46, « Protection of Human Subjects » (45CFR46).

États-Unis. Department of Health and Human Services, Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Investigations, mai 2007.