



|                                         |                                                                                       |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Titre</b>                            | <b>Conduite d'une étude lors d'une soumission pour demande d'essai clinique (DEC)</b> |
| <b>Codification</b>                     | MON07FR01                                                                             |
| <b>Pages</b>                            | 9                                                                                     |
| <b>Entrée en vigueur</b><br>jj/mmm/aaaa | 15/jan/2015                                                                           |

### Historique des versions validées

| <b>Date</b><br>jj/mmm/aaaa | <b>Version</b> | <b>Pages</b> | <b>Description de la modification</b> |
|----------------------------|----------------|--------------|---------------------------------------|
| 15/jan/2015                | 07FR01         | 9            | Approbation initiale                  |
|                            |                |              |                                       |
|                            |                |              |                                       |
|                            |                |              |                                       |
|                            |                |              |                                       |
|                            |                |              |                                       |
|                            |                |              |                                       |
|                            |                |              |                                       |

### Approbation du MON de site

| <b>Nom et titre</b> (en lettres moulées)   | <b>Signature</b>                                                                     | <b>Date</b><br>jj/mmm/aaaa |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Nelson Charette, directeur général adjoint |  | 15/jan/2015                |
|                                            |                                                                                      |                            |
|                                            |                                                                                      |                            |
|                                            |                                                                                      |                            |
|                                            |                                                                                      |                            |
|                                            |                                                                                      |                            |
|                                            |                                                                                      |                            |

## Table des matières

1. Politique
2. Objectif
3. Responsabilités du site
  - 3.1. Directeur de la recherche
  - 3.2. Promoteur-investigateur ou investigateur/chercheur qualifié
  - 3.3. Responsable des MON de site
4. Procédures
  - 4.1. Informations
  - 4.2. Exigences
  - 4.3. Modification à une DEC
  - 4.4. Notification à Santé Canada
  - 4.5. Évaluation de suivi ou d'abandon d'une DEC
  - 4.6. Registres se rapportant à une DEC ou MDEC
  - 4.7. Comité d'éthique à la recherche
  - 4.8. Chercheurs qualifiés
5. Références
6. Annexe
  - Annexe 1 – Instructions spécifiques au site

### 1. Politique

Ce mode opératoire normalisé décrit les exigences de Santé Canada lors de la soumission d'une demande d'essai clinique avec produit de recherche.

**Ce mode opératoire normalisé s'adresse au promoteur-investigateur** qui est soumis aux mêmes obligations que le promoteur tel que défini dans le principe 1.54 de la *Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH)*. Un promoteur-investigateur est celui qui est chargé de la mise en œuvre, de la gestion ou du financement d'un essai clinique.

### 2. Objectif

L'objectif de ce mode opératoire est de guider le promoteur-investigateur dans la conduite d'un essai clinique lorsque cet essai fait l'objet d'une demande d'essai clinique (DEC) à Santé Canada.

Les informations détaillées et les formulaires qui doivent être utilisés lors d'une demande d'essai clinique sont disponibles sur le site de Santé Canada à l'adresse suivante : <http://www.hc-sc.gc.ca>

### 3. Responsabilités du site

#### 3.1 Le Directeur de la recherche ou son délégué est responsable :

- 3.1.1 d'approuver ce MON de site, ou sa mise à jour, qui sera utilisé dans son établissement selon le processus interne de validation des procédures de l'établissement.
- 3.1.2 d'informer les membres du comité d'éthique de la recherche que ce MON de site est en application dans son établissement.
- 3.1.3 d'implanter et de gérer ce mode opératoire normalisé de site dans son établissement.

#### 3.2 Le promoteur investigateur ou l'investigateur/chercheur qualifié est responsable :

- 3.2.1 d'assurer que, durant l'essai clinique qu'il supervise, son équipe de recherche se conforme à ce mode opératoire normalisé de site de son établissement.

#### 3.3 Sous la supervision du directeur de la recherche ou de son délégué, le responsable des MON de site est responsable :

- 3.3.1 lors de l'implantation de ce MON de site, de voir à la formation des membres du personnel de recherche clinique de son établissement quant aux procédures et de s'assurer de leur adhésion à ce mode opératoire normalisé de site;
- 3.3.2 lors d'une modification de ce MON de site, de voir à la formation des membres du personnel de recherche clinique de son établissement quant aux modifications et de s'assurer de leur adhésion aux changements apportés.

### 4. Procédures

#### 4.1 Informations

Santé Canada, *Loi et règlement sur les aliments et drogues*, réglemente la vente et l'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.

Il importe de rappeler 2 points :

- 4.1.1 La date du début d'un essai clinique, aux fins du *Formulaire d'information sur le lieu d'essai clinique*, est la date à laquelle le lieu étant choisi pour l'essai clinique, on sera prêt à recruter les patients qui y participeront.
- 4.1.2 Avant le début d'un essai, le promoteur-investigateur doit s'assurer que Santé Canada et le comité d'éthique de la recherche (CÉR) n'ont soulevé aucune objection contre la demande d'essai clinique. Pour les essais de phase I à III, l'avis de conformité de Santé Canada (LNO Lettre de non-objection) et l'approbation finale écrite du CÉR doivent avoir été reçus avant de débiter le recrutement des patients à un essai clinique.

## **4.2 Exigences**

Avant d'entreprendre un essai clinique au Canada, il faut déposer une *Demande d'essai clinique* (DEC). Santé Canada examine la demande et si des lacunes sont décelées, elle doit aviser le promoteur-investigateur dans un délai de 30 jours.

Les DEC sont exigées des promoteurs-investigateurs pour :

- 4.2.1 tous les essais de phase I à III visant la mise au point de médicaments;
- 4.2.2 des études comparatives de biodisponibilité;
- 4.2.3 l'essai clinique d'un médicament commercialisé dont l'usage déborde les paramètres de l'avis de conformité (AC) ou de la demande d'identification numérique de la drogue (DIN).
- 4.2.4 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 conservée avec la documentation essentielle à l'essai tel que décrit dans le MON 02.
- 4.2.5 Avant d'entreprendre l'essai clinique ou les modifications à l'essai clinique, le promoteur-investigateur doit remplir et soumettre un formulaire d'information sur le site d'essai clinique. Ce formulaire doit être rempli pour chaque lieu d'essai clinique.

## **4.3 Modification à une DEC**

Les modifications à un DEC (MDEC) sont des demandes dans lesquelles le promoteur-investigateur fournit des renseignements à l'appui de changements à une demande préalablement approuvée, C.05.008. Les modifications de DEC peuvent porter sur des changements aux fournitures médicamenteuses d'essais cliniques (par ex. le procédé de fabrication du médicament a changé), des changements à un protocole approuvé (p. ex. un régime de posologie révisé), ou les deux.

Les MDEC doivent être approuvées par Santé Canada avant la mise en œuvre des changements, C.05.008.

- 4.3.1 Lorsqu'un promoteur-investigateur souhaite apporter des changements à une DEC en cours d'examen, il doit retirer la DEC active et en soumettre une nouvelle.
- 4.3.2 Si le promoteur-investigateur est tenu d'apporter immédiatement une ou plusieurs 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.
- 4.3.3 Le promoteur-investigateur doit déposer une MDEC lorsque :
  - I. 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;

- II. une modification du protocole a une incidence sur l'évaluation de l'efficacité clinique de la drogue;
- III. une modification du protocole modifie le risque pour la santé d'un sujet participant à l'essai clinique;
- IV. une modification du protocole a une incidence sur l'évaluation de l'innocuité de la drogue;
- V. une modification du protocole prolonge la durée de l'essai clinique;
- VI. une modification des renseignements sur la chimie et la fabrication de la drogue a une incidence sur l'innocuité ou la qualité de celle-ci.

#### **4.4 Notification à Santé Canada**

Pour des changements aux DEC déjà approuvées et aux MDEC autres que ceux mentionnés en 4.3, Santé Canada doit en être informé dans les 15 jours civils suivants quoique les changements peuvent être mis en œuvre immédiatement. Les changements suivants justifient une notification :

- 4.4.1 les changements au protocole qui ne compromettent pas la sécurité des participants à l'essai et qui ne seraient pas considérés comme une modification visée en 4.3;
- 4.4.2 l'information sur la fermeture d'un site ou l'achèvement d'un essai clinique;
- 4.4.3 la fin prématurée d'un essai clinique, en totalité ou dans l'un des lieux d'essai, pour des raisons non liées à la sécurité des participants à l'essai (par exemple des raisons administratives, des problèmes de recrutement, etc.);
- 4.4.4 les changements dans les données sur la qualité (chimie et fabrication) qui n'influent pas sur la qualité ou l'innocuité du médicament, par exemple :
  - I. dans le cas des produits pharmaceutiques : augmentation de la production sans changement dans le procédé;
  - II. resserrement des spécifications actuelles des tests;
  - III. changements concernant les laboratoires d'essai sous contrat;
  - IV. changements dans le matériel d'emballage;
  - V. dans le cas des produits pharmaceutiques : prolongation du délai de péremption;
  - VI. dans le cas des produits pharmaceutiques : 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 mentionnés en 4.3.

#### **4.5 Évaluation de suivi ou d'abandon d'une DEC**

- 4.5.1 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 comités d'éthique de la recherche.
- 4.5.2 Le promoteur-investigateur doit, 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, informer la direction concernée le plus tôt possible dans les 15 jours civils suivant la date de l'abandon, C.05.015. La notification doit comprendre les renseignements suivants :
- I. exposé détaillé des motifs de l'abandon;
  - II. description des répercussions de l'abandon sur les essais prévus ou en cours du médicament au Canada;
  - III. attestation confirmant que tous les chercheurs qualifiés ont été dûment avisés de l'abandon de l'essai 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;
  - IV. confirmation que la vente ou l'importation du médicament à tous les lieux d'essai en cause a été interrompue;
  - V. confirmation que des mesures raisonnables seront prises en vue d'assurer le renvoi de toute quantité inutilisée du médicament.
- 4.5.3 Le promoteur-investigateur doit également aviser la direction appropriée de l'abandon prématuré d'un essai clinique à l'extérieur du Canada, lorsque des équivalents sont en cours au Canada.
- 4.5.4 Le promoteur-investigateur doit, pour des effets indésirables qui sont à la fois graves et imprévus faire une déclaration rapide à Santé Canada. Les effets qui sont graves, mais prévisibles ne justifient pas une déclaration rapide, pas plus que les incidents thérapeutiques graves qui sont observés au cours d'essais cliniques, mais ne sont pas considérés comme liés au produit à l'étude, que l'incident soit prévu ou non. Pour plus de détails concernant la déclaration d'effets indésirables voir le MON 17.
- 4.5.5 Le promoteur-investigateur doit 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.

#### **4.6 Registres se rapportant à une DEC ou MDEC**

- 4.6.1 Le promoteur-investigateur doit consigner dans des registres, traiter 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.

- 4.6.2 Le promoteur-investigateur 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 et indiquer la ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques qui font des demandes d'essais cliniques.
- 4.6.3 Le promoteur-investigateur doit 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 CIH.
- 4.6.4 Le promoteur-investigateur doit tenir les registres durant vingt-cinq 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 cet essai. Sinon, les registres doivent être fournis dans les 7 jours suivant la réception d'une demande.
- 4.6.5 La période de rétention d'un document relié à l'essai clinique (25 ans) débute avec la date de création de ce document. Pour des raisons pratiques, il est fortement recommandé de débiter la période de rétention des documents reliés à l'essai à la date de la fin de l'essai. Toutefois, il importe de vérifier auprès du promoteur, promoteur-investigateur, de l'institution ou du comité d'éthique, si des exigences supplémentaires liées à certains essais (ex : essais pédiatriques, etc.) existent.

#### 4.7 Comité d'éthique de la recherche

Avant qu'un essai clinique ou une MDEC soit entrepris dans un site, le protocole proposé et le formulaire de consentement éclairé doivent être examinés et approuvés par un comité d'éthique de la recherche (CÉR) tel que défini dans le *Règlement sur les aliments et drogues* de Santé Canada.

- 4.7.1 Le promoteur-investigateur doit soumettre à Santé Canada le nom du CÉR qui a approuvé l'essai ou la modification à l'essai avant que l'essai ou la modification puisse être entrepris au lieu choisi. La partie C du formulaire *d'Information sur le lieu d'essai clinique* est complétée à cet effet.
- 4.7.2 Le promoteur-investigateur doit conserver dans les dossiers une attestation produite et signée par le CÉR qui a approuvé le protocole selon laquelle il s'engage à remplir ses fonctions en conformité avec les BPC. Le CÉR peut choisir d'utiliser le formulaire *d'Attestation du comité d'éthique* de Santé Canada ou en créer un semblable qui réponde aux conditions du titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues*.
- 4.7.3 Le promoteur-investigateur doit 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. 1c (II))
- 4.7.4 Il est fortement recommandé que l'avis de conformité de Santé Canada (lettre de non-objection (LNO)) à une DEC soit soumis au CÉR.

Le formulaire *d'Attestation du comité d'éthique de la recherche* ne doit être fourni à Santé Canada qu'à leur demande.

#### 4.8 Chercheurs qualifiés

Pour chaque protocole et ses lieux d'essais cliniques, il n'y a qu'un seul chercheur qualifié pour chaque site. Les chercheurs qualifiés doivent utiliser le formulaire *d'Engagement du chercheur qualifié* ou créer un formulaire semblable qui réponde aux conditions du titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

Le formulaire d'Engagement du chercheur qualifié ne doit être fourni à Santé Canada qu'à leur demande.

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

- 4.8.1 Le formulaire d'Information sur le lieu d'essai clinique. Ce formulaire doit être rempli pour chaque lieu d'essai clinique. Ce formulaire doit être soumis à Santé Canada.
- 4.8.2 Le formulaire d'Attestation du comité d'éthique de la recherche. Le CÉR peut choisir d'utiliser ce formulaire ou en créer un semblable qui réponde aux conditions du titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues*. Ce formulaire est soumis à Santé Canada sur demande seulement.
- 4.8.3 Le formulaire d'Engagement du chercheur qualifié. Le chercheur peut choisir d'utiliser ce formulaire ou en créer un semblable qui réponde aux conditions du titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues*. Ce formulaire est soumis à Santé Canada sur demande seulement.

#### 5. Références

CIH, 1 mai 1996, E6, *Les Bonnes pratiques cliniques*.

CIH, E8, *Considérations générales relatives aux études cliniques*.

E2A, *Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : définitions et normes relatives à la déclaration rapide*.

Fonds de recherche du Québec – Santé, *Modes opératoires normalisés pour assurer les bonnes pratiques cliniques*, 2006.

Santé Canada, Titre 5, section C, *Règlement sur les aliments et drogues*.

MON 02 Organisation d'un site pour la recherche clinique

MON 17 Gestion des réactions indésirables/indésirables graves et incidents thérapeutiques/thérapeutiques graves



## **ANNEXE 1 INSTRUCTIONS SPÉCIFIQUES AU SITE**

Aucune instruction spécifique au site actuellement.