



LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DES PROMOTEURS D'ESSAIS CLINIQUES

Demandes d'essais cliniques

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Date d'approbation	2003/06/11
Date mise en vigueur	2003/06/25

Direction générale des produits de santé et des aliments

<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 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 les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de santé et des aliments; et • en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé <p style="text-align: right;"><i>Direction générale des produits de santé et des aliments</i></p>
--	--

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2002

Disponible au Canada par l'entremise de
Santé Canada - Publications
Edifice Brooke Claxton, L. A. #0913A
Pré Tunney
OTTAWA (Ontario)
K1A 0K9

téléphone : (613) 954-5995
télécopieur : (613) 941-5366

also available in English under the following Title: Guidance for Clinical Trial Sponsors: Clinical Trial Applications

N° de catalogue H49-168/2002F-IN
ISBN 0-662-88037-4

L'AVANT-PROPOS

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la **façon** de se conformer aux politiques et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer les mandats d'une façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices 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 scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être examinées préalablement en consultation avec le 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 supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice, et ce, 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.

Ce document devrait être lu en parallèle avec l'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

TABLE DES MATIÈRES

1.	OBJET	<u>1</u>
2.	DÉFINITIONS	<u>1</u>
3.	CADRE RÉGLEMENTAIRE	<u>6</u>
4.	RÉUNION DE CONSULTATION PRÉALABLE AU DÉPÔT D'UNE DEC	<u>7</u>
4.1	Trousse d'information pour la réunion préalable à la DEC	<u>8</u>
4.2	Compte rendu de la réunion de consultation préalable à la DEC	<u>9</u>
5.	DEMANDES D'ESSAIS CLINIQUES (DEC)	<u>9</u>
5.1	Dépôt d'une DEC	<u>9</u>
5.2	Exigences relatives aux DEC	<u>10</u>
	Module 1: Renseignements administratifs / cliniques	<u>11</u>
	Module 2: Sommaire de la présentation en format CTD	<u>14</u>
	Module 3: Qualité	<u>16</u>
5.3	Exigences relatives aux DEC provenant d'établissements ou de chercheurs	<u>17</u>
5.4	Exigences relatives aux demandes d'études de biodisponibilité comparative	<u>17</u>
6.	MODIFICATIONS DE DEC (MDEC)	<u>18</u>
6.1	MDEC: partie clinique	<u>18</u>
6.1.1	Dépôt d'une MDEC: partie clinique	<u>19</u>
6.1.2	Exigences relatives aux MDEC: partie clinique	<u>19</u>
6.2	MDEC: partie qualité (chimie et fabrication)	<u>21</u>
6.2.1	Dépôt d'une MDEC: partie qualité (chimie et fabrication)	<u>23</u>
6.2.2	Exigences relatives aux MDEC: partie qualité (chimie et fabrication)	<u>23</u>
7.	PROCESSUS D'EXAMEN DES DEC ET DES MDEC	<u>24</u>
7.1	Examen préliminaire des DEC et des MDEC	<u>24</u>
7.1.1	Demande d'éclaircissement	<u>25</u>
7.1.2	Lettre de rejet à l'examen préliminaire	<u>25</u>
7.2	Examen des DEC et des MDEC	<u>25</u>
7.3	Dépôt de renseignements concernant le début de l'essai	<u>26</u>
8.	NOTIFICATION	<u>26</u>
9.	EXIGENCES EN MATIÈRE D'ÉTIQUETAGE	<u>27</u>

10.	ESSAIS CLINIQUES DANS LESQUELS DES MATÉRIELS MÉDICAUX DE RECHERCHE ET UN MÉDICAMENT (PRODUIT PHARMACEUTIQUE OU BIOLOGIQUE / RADIOPHARMACEUTIQUE) SONT UTILISÉS	27
11.	ESSAIS CLINIQUES DANS LESQUELS UN PRODUIT PHARMACEUTIQUE ET UN PRODUIT BIOLOGIQUE / RADIOPHARMACEUTIQUE SONT UTILISÉS	27
12.	ÉVALUATION CONTINUE	27
12.1	Refus de comités d'éthique de la recherche	27
12.2	Abandon prématuré d'un essai	28
12.3	Réactions indésirables aux médicaments	29
12.4	Mise à jour de la brochure du chercheur	30
13.	REGISTRES SE RAPPORTANT AUX DEC ET AUX MDEC	31
14.	EXAMEN PAR LE COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE	32
15.	CHERCHEURS QUALIFIÉS	33
16.	LISTE DES ANNEXES	33
	Annexe 1: Liste des abréviations	34
	Annexe 2: Liste des sites Web pertinents	35
	Annexe 3: Contenu d'une DEC / MDEC	36
	Annexe 4: Notes d'orientation sur le Résumé du protocole (MREPC)	37

1. OBJET

Ce document fournit des directives concernant l'application de la modification (annexe n° 1024) au *Règlement sur les aliments et drogues* (ci après également appelé le *Règlement*) concernant les essais cliniques [DORS/2001-203]. Il ne se veut pas une description ou une explication exhaustive du titre 5 de la partie C du *Règlement* et se limite plutôt à exposer les exigences concernant les demandes que doivent présenter les promoteurs qui souhaitent effectuer des essais cliniques de médicaments chez l'homme. Le format décrit dans cette ligne directrice pour les Demandes d'essais cliniques (DEC) est conforme avec celui utilisé pour d'autres types de présentations de drogues déposées au Canada, basé sur le format du Common Technical Document (CTD) de l'International Conference on Harmonisation (ICH). Bien que la portée du CTD de l'ICH n'inclue pas des applications à l'étape de la recherche clinique du développement, le format modulaire du CTD est étendu aux DEC qui sont déposées auprès de Santé Canada. Cette approche est prévue pour faciliter la préparation d'information de présentation de drogue tout au long du cycle de la vie d'une drogue (p. ex. de la Demande d'essais cliniques à l'étape de la Présentation de drogue nouvelle).

Cette ligne directrice remplace ces documents: *Politique d'examen et d'approbation des essais cliniques* (1997), *Préparation d'une présentation de drogue nouvelle* (1991) et *Recherche clinique* (1989).

Ce document ne fait pas partie du *Règlement* et, en cas de divergence ou de contradiction, ce sont les dispositions du *Règlement* qui prévalent.

2. DÉFINITIONS

La plupart des définitions ci-dessous sont tirées de la modification (annexe n° 1024) au *Règlement sur les aliments et drogues* concernant les essais cliniques, de la ligne directrice de Santé Canada / ICH E6: *Les bonnes pratiques cliniques: directives consolidées* et de la ligne directrice de Santé Canada / ICH E8: *Considérations générales relatives aux études cliniques*.

Bonnes pratiques cliniques Pratiques cliniques généralement reconnues visant à assurer la protection des droits, la sûreté et le bien-être des sujets d'essai clinique et d'autres personnes ainsi que les bonnes pratiques cliniques visées à l'article C.05.010 du titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

Brochure du chercheur Document dans lequel figurent les données précliniques et cliniques d'une drogue visée à l'alinéa C.05.005e) du titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

Chercheur qualifié

Personne qui est responsable auprès du promoteur de la conduite de l'essai clinique à un lieu d'essai clinique, qui est habilitée à dispenser des soins de santé en vertu des lois de la province où ce lieu d'essai clinique est situé et qui est:

- (a) dans le cas d'un essai clinique portant sur une drogue destinée à être utilisée exclusivement en médecine dentaire, un médecin ou un dentiste, membre en règle d'une association médicale ou dentaire professionnelle;
- (b) dans tout autre cas, un médecin, membre en règle d'une association médicale professionnelle.

Comité d'éthique de la recherche

Organisme, qui n'est pas lié au promoteur, ayant les caractéristiques suivantes:

- (a) son principal mandat est d'approuver la tenue de projets de recherche biomédicale sur des sujets humains et d'en contrôler périodiquement le déroulement afin d'assurer la protection des droits des sujets, ainsi que leur sûreté et leur bien-être;
- (b) il est composé d'au moins cinq membres, la majorité de ses membres sont des citoyens canadiens ou des résidents permanents au sens de la *Loi sur l'immigration* et il compte parmi ses membres des hommes et des femmes, dont au moins:
 - (i) deux membres possèdent de l'expertise et de l'expérience principalement dans un domaine scientifique ainsi qu'une vaste expérience des méthodes et champs de recherche à approuver, l'un d'entre eux provenant d'une discipline des soins de la santé ou, dans le cas d'un essai clinique portant sur une drogue destinée à être utilisée exclusivement en médecine dentaire, d'une discipline des soins de la santé ou des soins dentaires,
 - (ii) un membre possède des connaissances de l'éthique,

- (iii) un membre possède des connaissances de la législation canadienne applicable à la recherche biomédicale à approuver,
- (iv) un membre possède de l'expertise et de l'expérience principalement dans un domaine non scientifique,
- (v) un membre, qui n'est pas lié au promoteur ni au lieu d'essai clinique proposé, est un individu de la collectivité ou un représentant d'un organisme intéressé aux champs de recherche à approuver.

Consentement éclairé Consentement éclairé, donné conformément aux règles de droit régissant les consentements, obtenu par écrit de chaque personne appelée à participer à un essai clinique, mais seulement après qu'elle a été informée de ce qui suit:

- (a) des risques et bénéfices prévus pour la santé résultant de sa participation à l'essai clinique; et
- (b) de tout autre aspect de l'essai clinique qu'elle doit connaître pour décider d'y participer ou non.

Date du début d'un essai clinique Aux fins du Formulaire d'information sur le lieu d'essai clinique, il s'agit de la date à laquelle le lieu choisi pour l'essai clinique sera prêt à recruter les patients qui y participeront¹.

Directeur médical ou scientifique Directeur médical ou scientifique résidant au Canada, représentant le promoteur, qui a la responsabilité de fournir une attestation relative à la demande d'essai clinique/modification au moment du dépôt, tel qu'indiqué à l'annexe 3 du Formulaire de présentation (HC/SC 3011).

Drogue (médicament) Aux fins de ce document, drogue pour usage humain destinée à faire l'objet d'un essai clinique.

¹ Avant le début d'un essai, le promoteur doit s'assurer que Santé Canada et le comité d'éthique de la recherche n'ont soulevé aucune objection contre la demande d'essai clinique.

Essai clinique	Recherche sur des sujets humains dont l'objet est soit de découvrir ou de vérifier les effets cliniques, pharmacologiques ou pharmacodynamiques d'une drogue pour usage humain, soit de déceler les incidents thérapeutiques liés à cette drogue, soit d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination ou soit d'en établir l'innocuité ou l'efficacité.
Études de biodisponibilité comparatives	Aux fins de ce document, il s'agit des études comparant la pharmacocinétique de deux formulations médicamenteuses chez des volontaires adultes en santé.
Importateur	Promoteur ou personne désignée par le promoteur qui a la responsabilité d'importer la drogue au Canada en vue de la vendre pour un essai clinique. Des chercheurs assignés aux lieux où sont menés des essais cliniques au Canada peuvent agir à titre d'importateurs canadiens.
Importer	Importer une drogue au Canada pour la vendre dans le cadre d'un essai clinique.
Incident thérapeutique	Événement indésirable affectant la santé d'un sujet d'essai clinique à qui une drogue a été administrée - qui peut ou non être causé par l'administration de la drogue -, y compris toute réaction indésirable à une drogue.
Phase I	<p>Il s'agit des premières études sur l'innocuité d'une drogue nouvelle, y compris la première administration de la drogue à des êtres humains qui sont des sujets volontaires en bonne santé. Ces études peuvent être menées sur des patients lorsqu'il n'est pas approprié au plan de l'éthique de les mener sur des sujets volontaires en bonne santé.</p> <p>Les essais cliniques de phase I sont conçus principalement pour déterminer l'action pharmacologique d'une drogue ainsi que les effets secondaires associés à des doses croissantes. Les études pharmacocinétiques et les études sur les interactions médicamenteuses sont généralement considérées comme des essais de phase I, indépendamment du moment où elles ont lieu au cours du développement de la drogue, étant donné qu'elles sont habituellement menées sur des sujets volontaires en bonne santé. Font également</p>

partie des essais de phase I les essais dans lesquels des drogues nouvelles sont utilisées comme outils de recherche pour l'exploration d'un phénomène biologique ou l'étude de l'évolution d'une maladie.

Phase II

Il s'agit d'essais cliniques menés en vue de l'évaluation de l'efficacité de la drogue chez des patients ayant un état de santé à traiter, à diagnostiquer ou à prévenir, et en vue de la détermination des effets secondaires et des risques associés à la drogue. Les recherches portant sur toute nouvelle indication prévue pour une drogue déjà mise en vente sont généralement considérées comme de essais de phase II.

Phase III

Il s'agit d'essais contrôlés ou non contrôlés menés après l'établissement des preuves préliminaires sur l'efficacité de la drogue. Ces essais ont pour objet la collecte des données additionnelles sur l'efficacité et l'innocuité qui sont nécessaires pour une évaluation plus poussée des risques et avantages de la drogue. Pendant cette phase, des essais cliniques sont aussi menés avec des groupes particuliers de patients (par exemple, des patients souffrant d'insuffisance rénale) ou dans des conditions spéciales dictées par la nature de la drogue et de la maladie.

Phase IV

Il s'agit d'études menées après l'approbation de la vente de la drogue par l'organisme de réglementation et portant sur l'indication approuvée. Ces études sont souvent importantes pour optimiser l'utilisation de la drogue. Elles peuvent être de n'importe quel type, mais doivent avoir des objectifs scientifiques valables. Parmi les études les plus courantes, il y a celles qui portent sur l'innocuité et celles qui visent à confirmer l'usage dans l'indication approuvée, telles les études de mortalité/morbidité et les études épidémiologiques.

Promoteur

Personne physique ou morale, établissement ou organisme qui mène un essai clinique.

Protocole

Document qui expose les objectifs, le plan de travail, la méthodologie, les considérations statistiques et l'organisation d'un essai clinique.

Réaction indésirable grave à une drogue	Réaction indésirable à une drogue qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malformation congénitale ou une invalidité ou incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort.
Réaction indésirable grave et imprévue à une drogue	Réaction indésirable grave à une drogue dont la nature, la sécurité ou la fréquence ne sont pas mentionnées dans les renseignements sur les risques qui figurent dans la brochure du chercheur ou sur l'étiquette de la drogue.
Réaction indésirable à une drogue	Réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui est provoquée par l'administration de toute dose de celle-ci.

3. CADRE RÉGLEMENTAIRE

La *Loi et Règlement sur les aliments et drogues* donne à Santé Canada le pouvoir de réglementer la vente de médicaments (drogues) destinées aux essais cliniques sur des sujets humains. Le titre 5 de la partie C du *Règlement* définit les exigences particulières, en matière de demandes d'essais cliniques (DEC) et modifications de demandes d'essais cliniques (MDEC), auxquelles il faut satisfaire pour vendre et importer des médicaments devant servir dans le cadre d'essais cliniques chez l'homme au Canada.

Les dispositions du *Règlement* sont conformes aux principes, définitions et normes énoncés dans les lignes directrices de Santé Canada / ICH *E6: Les bonnes pratiques cliniques: directives consolidées*, *E8: Considérations générales relatives aux études cliniques* et *E2A: Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments: définitions et normes relatives à la déclaration rapide*. Ces lignes directrices, élaborées par l'International Conference on Harmonisation² (ICH), ont été adoptées par Santé Canada et elles définissent les paramètres de conception, d'exécution, de rendement, de contrôle, de vérification, d'enregistrement et d'analyse des essais cliniques, ainsi que d'établissement de rapports sur ceux-ci.

Avant d'entreprendre un essai clinique au Canada, il faut déposer une DEC. Santé Canada doit examiner la demande et, s'il relève des lacunes, il doit en aviser le promoteur dans un délai de 30 jours [C.05.006(1)].

²

Pour plus de détails au sujet de l'International Conference on Harmonisation, consulter le site Web de l'ICH : www.ich.org

Les promoteurs sont tenus de demander l'autorisation de procéder à des essais cliniques dans le cadre des phases I à III de la mise au point de médicaments et des études de biodisponibilité comparatives. Ils doivent notamment faire autoriser les essais cliniques portant sur des produits commercialisés dont l'usage envisagé déborde les paramètres de l'avis de conformité (AC) ou de la demande d'identification numérique de la drogue (DIN).

Les promoteurs entreprenant des essais cliniques au Canada avec les produits qui ont reçu un Avis de conformité conditionnel (ACC) sont exigés de déposer une DEC. Dans ce cas-ci, les études entreprises dans les paramètres du ACC sont sujettes à l'évaluation et à l'autorisation.

Dans le cas des essais de phase IV, il n'est pas nécessaire de déposer une demande auprès de Santé Canada.

Santé Canada vise comme objectif d'examiner dans un délai de 7 jours les demandes concernant des études de biodisponibilité comparatives et des essais de phase I chez des volontaires adultes en santé, sauf les demandes relatives à des essais cliniques de phase I qui font appel à des thérapies portant sur les cellules somatiques, à des xénogreffes, à des thérapies géniques, à des vaccins prophylactiques ou à des techniques de reproduction et de génétique. **Les essais qui remplissent les conditions du processus d'examen accéléré peuvent seulement être entrepris si:**

- **le promoteur reçoit une lettre de non-objection (LNO) de Santé Canada avant l'échéance de 30 jours; ou**
- **dans les 30 jours suivant la date de réception de la demande, il ne reçoit aucun avis lui interdisant de vendre ou d'importer le médicament.**

4. RÉUNION DE CONSULTATION PRÉALABLE AU DÉPÔT D'UNE DEC

Santé Canada invite les promoteurs à demander une réunion de consultation avant de déposer une DEC. Ce type de rencontre peut être particulièrement utile dans le cas des nouvelles substances actives ou des demandes qui mettent en cause des questions complexes dont Santé Canada n'a peut-être jamais eu à traiter.

Les réunions de consultation donnent au promoteur l'occasion de présenter des données pertinentes, de discuter de ses préoccupations et de régler des questions liées à la mise au point du médicament. Elles donnent également à Santé Canada l'occasion d'éclairer le promoteur sur l'acceptabilité des essais proposés. Le promoteur peut se faire accompagner du (des) chercheur(s) qualifié(s) qui participera(ont) aux essais cliniques projetés au Canada.

4.1 Trousse d'information pour la réunion préalable à la DEC

Le promoteur doit soumettre par écrit à la direction appropriée une demande de réunion de consultation à l'une des adresses indiquées dans la section 5.1. Une demande de réunion doit s'accompagner d'une lettre d'envoi dans laquelle on propose 4 dates et heures qui conviendraient. Il est possible de fixer d'avance le moment d'une réunion, mais la trousse d'information doit parvenir à la direction appropriée 30 jours avant la date de la réunion. La direction accuse réception de la demande de réunion, elle indique le nombre de copies de la trousse qu'il faut fournir et elle confirme la date de la réunion.

La trousse d'information doit contenir ce qui suit:

- a) un bref sommaire de toutes les données, incluant:
 - i) une liste des études précliniques et cliniques effectuées, présentée sous forme de tableau;
 - ii) un aperçu des manifestations toxicologiques observées et une analyse de leur effet sur l'usage humain du médicament;
 - iii) un aperçu des incidents thérapeutiques observés et une analyse des problèmes d'innocuité potentiels;
- b) un projet de plan clinique global pour l'étape courante de la mise au point du médicament, incluant une indication de la situation réglementaire dans d'autres pays;

[Il est entendu que ce plan est appelé à changer au fur et à mesure que de nouveaux renseignements sont recueillis.]

- c) des détails des essais cliniques que l'on envisage d'effectuer au Canada, dans le cadre de la DEC, notamment:
 - i) un exposé du plan de l'essai,
 - ii) les paramètres, valeurs, gammes ou limites applicables aux indications et usages cliniques, aux populations de patients étudiées et aux voies d'administration,
 - iii) les paramètres, valeurs, gammes ou limites applicables aux formes posologiques, aux régimes posologiques et aux formulations,
 - iv) les procédures et/ou critères envisagés pour le suivi des patients, les évaluations de l'efficacité et de l'innocuité cliniques, les traitements de remplacement, l'abandon prématuré de patients et les autres facteurs à considérer, s'il y a lieu;

- d) un sommaire des caractéristiques importantes du médicament en matière de qualité (chimie et fabrication);
- e) dans le cas des produits biologiques (annexe D) et radiopharmaceutiques (annexe C):
 - i) une liste de tous les centres de production,
 - ii) un sommaire du procédé de fabrication de la substance médicamenteuse et de la forme posologique,
 - iii) des organigrammes pertinents,
 - iv) une liste des méthodes de contrôle de la qualité et des spécifications,
 - v) un sommaire des caractéristiques du produit.

4.2 Compte rendu de la réunion de consultation préalable à la DEC

Le promoteur doit rédiger et faire parvenir à la direction appropriée, dans un délai de 14 jours suivant la date de la consultation, un compte rendu écrit des discussions et des conclusions de la réunion. Tous les documents associés à cette consultation sont versés au dossier des archives centrales se rapportant au médicament en cause.

5. DEMANDES D'ESSAIS CLINIQUES (DEC)

Le promoteur doit déposer une demande **avant** d'entreprendre l'essai [C.05.006(1)]. Le promoteur doit effectuer tous les essais cliniques, dont ceux de la phase IV, conformément aux principes des bonnes pratiques cliniques [C.05.010].

5.1 Dépôt d'une DEC

Le promoteur doit déposer une DEC pour les essais cliniques de médicaments à usage humain aux phases I à III de leur mise au point et pour les études de biodisponibilité comparatives [C.05.006]. Sont inclus les essais de médicaments commercialisés qui débordent les paramètres de la demande de DIN ou de l'AC approuvé, p. ex. lorsqu'un ou plusieurs des éléments suivants sont différents:

- a) indication(s) et usage clinique,
- b) population(s) de patients ciblée(s),
- c) voie(s) d'administration,
- d) régime(s) posologique(s).

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 de la demande de DIN ou de l'AC approuvé. Un tel essai est désigné comme étant un essai clinique de phase IV.

Les DEC et MDEC doivent être expédiées **directement à la direction chargée de l'examen, soit:**

Produits pharmaceutiques

Direction des produits thérapeutiques
Bureau des essais cliniques
Holland Cross, tour B, 5e étage
I.A. 3105A
1600 rue Scott
Ottawa (Ontario)
Canada K1A 0K9.

Produits biologiques et radiopharmaceutiques

Direction des produits biologiques et
des thérapies génétiques
Division de affaires réglementaires
Santé Canada, immeuble n° 7, 1^{er} étage
I.A. 0701A
Pré Tunney
Ottawa (Ontario)
Canada K1A 0K9.

L'étiquette extérieure doit clairement porter la mention « **Demande d'essai clinique** ».

5.2 Exigences relatives aux DEC

L'information pour une DEC doit être dans le format décrit ci-dessous (veuillez vous référer à l'Annexe 3 pour le contenu des sections d'une DEC, aussi bien qu'à l'ébauche de Santé Canada: *Preparation of New Drug Submissions in the CTD Format* et à l'ICH M4: *Organisation of the Common Technical Document*¹ pour des conseils plus généraux concernant les soumissions en format CTD). Chaque module doit être soumis dans un volume séparé.

Produits biologiques et radiopharmaceutiques: si la DEC comporte à la fois de l'information Clinique et de l'information Qualité (chimie et fabrication), le Module 1 (Renseignements administratifs / cliniques) doit être soumis en **double**.

Les éléments marqués d'un astérisque (*) doivent être soumis sur papier et sous une forme électronique acceptée par Santé Canada (p. ex. cédérom).

¹ Le format décrit dans ces documents doit être suivi jusqu'au degré possible pour les DEC et les MDEC, si approprié. Ces documents reliés au CTD peuvent subir d'autres changements selon l'expérience pratique acquise par l'utilisation du CTD et avec les efforts d'harmoniser internationalement. Pendant la période de transition de l'implémentation du format CTD, un certain niveau discrétionnaire peut être exercé par Santé Canada en ce qui concerne des changements de format.

Nota: Le Module 1 doit inclure une lettre d'envoi.

Module 1: Renseignements administratifs / cliniques

Le Module Renseignements administratifs / cliniques doit inclure ce qui suit:

- 1.1 Table des matières
une liste du contenu du Module 1 (Renseignements administratifs / cliniques), Module 2 (Sommaire de la présentation en format CTD) et Module 3 (Qualité), s'il y a lieu.
- 1.2 Information sur la demande
 - 1.2.1 Formulaire de présentation (HC/SC 3011)
un Formulaire de présentation de drogue (HC/SC 3011) rempli et signé, incluant l'annexe 3 signé par le directeur médical ou scientifique au Canada et le premier dirigeant (les annexes 1 et 2 doivent être complétées, s'il y a lieu);
 - 1.2.2 Information sur les demandes précédentes reliées
une liste des essais cliniques en cours au Canada que Santé Canada a approuvés, s'il y a lieu;
 - 1.2.3* Brochure du chercheur
un exemplaire à jour de la brochure du chercheur, complété de manière appropriée avec des données d'innocuité, de pré-cliniques et de cliniques à jour;

La brochure du chercheur renfermant tous les renseignements disponibles sur le produit doit être préparée conformément à la ligne directrice de Santé Canada / ICH E6: *Les bonnes pratiques cliniques: directives consolidées* et mise à jour annuellement. Il ne faut pas soumettre de rapports de sections.

Dans le cas des produits commercialisés au Canada, on peut soumettre une copie de la monographie de produit à la place de la brochure du chercheur.

Produits biologiques et radiopharmaceutiques: Si la brochure du chercheur est plus récente que la version jointe à une DEC/MDEC déjà approuvée, il faut fournir un sommaire des changements.

1.2.4* Pour les produits pharmaceutiques:**Résumé du protocole (MREPC)**

un résumé du protocole conforme au Modèle du rapport d'évaluation préclinique et clinique (MREPC)⁴ [voir l'annexe 4 pour consulter les directives]. Une justification de la présentation et un bref sommaire du médicament sont inclus dans le MREPC;

Pour les produits biologiques et radiopharmaceutiques:**Justification de la présentation/Bref Sommaire du médicament**

une justification de la présentation et un bref sommaire du médicament que l'on envisage d'utiliser dans l'essai clinique;

1.2.5* Protocole(s) clinique(s)

des copies des protocoles finals proposés;

1.2.6 Formulaire(s) de consentement éclairé

des copies des documents relatifs au consentement éclairé à utiliser dans le contexte des essais cliniques et renfermant un énoncé concernant les risques et les avantages prévus pour les sujets participant à ces essais;

Les documents relatifs au consentement éclairé à utiliser dans le contexte des essais cliniques doivent être préparés conformément à la ligne directrice de Santé Canada / ICH E6: *Les bonnes pratiques cliniques: directives consolidées*.

1.2.7 Formulaire d'information sur le lieu d'essai clinique

un Formulaire d'information sur le lieu d'essai clinique, rempli pour chaque lieu si connu au moment du dépôt de la demande;

Il faut remplir toutes les zones des formulaires avant de les soumettre.

Lorsqu'on prend connaissance de renseignements concernant les lieux des essais cliniques après le dépôt de la demande, il faut remplir un Formulaire d'information sur le lieu d'essai clinique et le remettre à la direction appropriée. Les formulaires peuvent être envoyés par télécopieur ou courrier à l'une des adresses ci-dessous avant le début de l'essai aux lieux en cause.

⁴

Le Modèle du Rapport d'évaluation préclinique et clinique (MREPC) est le document normatif actuellement employé pour fournir un résumé du ou des protocoles proposés.

***Pour les produits pharmaceutiques, les formulaires peuvent être envoyés électroniquement dans le format WordPerfect ou PDF débloqué à l'adresse courriel suivante:
clinical_trials_site@hc-sc.gc.ca***

Produits pharmaceutiques

Direction des produits thérapeutiques
Bureau des essais cliniques
Holland Cross, tour B, 5e étage
I.A. 3105A
1600 rue Scott
Ottawa (Ontario)
Canada K1A 0K9.

Télécopieur : (613) 946-7996

Produits biologiques et radiopharmaceutiques

Direction des produits biologiques et
des thérapies génétiques
Division de affaires réglementaires
Santé Canada, immeuble no 7, 1er étage
I.A. 0701A
Pré Tunney
Ottawa (Ontario)
Canada K1A 0K9.

Télécopieur : (613) 941-1708

Si quelconque changement est apporté au Formulaire d'information sur le lieu d'essai clinique, il faut soumettre un formulaire révisé. Aucun accusé de réception n'est envoyé pour le Formulaire d'information sur le lieu d'essai clinique.

- 1.2.8 Refus par des comités d'éthique de la recherche canadiens
le nom, l'adresse et le numéro de téléphone et, s'il y a lieu, le numéro de télécopieur et l'adresse courriel de tout comité d'éthique de la recherche du Canada qui a précédemment refusé d'approuver le protocole de l'essai clinique, les motifs de sa décision et la date à laquelle le refus a été signifié, si l'on dispose de cette information au moment de déposer la demande;
- 1.2.9 Refus par des autorités étrangères
des renseignements concernant les refus d'organismes de réglementation de l'extérieur du Canada, s'il y a lieu.
- 1.2.10 Lettre(s) d'accès
lettres autorisant Santé Canada d'accéder aux Fiches maîtresses (p. ex. Fiches maîtresses des médicaments, Dossier de référence de l'établissement), s'il y a lieu;

Pour les produits pharmaceutiques: Le promoteur d'une DEC doit s'assurer que la Fiche maîtresse des médicaments a été soumise à Santé Canada et acceptée, avant de déposer une DEC.

Pour les produits biologiques et radiopharmaceutiques: Toutes Fiches maîtresses doit être soumises ou resoumises à Santé Canada simultanément avec la DEC reliée.

1.2.11 Autres renseignements reliés à la demande
comportant p. ex. une copie du compte rendu des discussions et des conclusions de la réunion de consultation préalable à la DEC, s'il y a lieu;

1.3 Documents électroniques

Santé Canada développe un plan pour l'*electronic Clinical Trial Application (eCTA)* qui sera conforme à la norme pour l'*electronic Common Technical Document (eCTD)* étant développé à l'ICH. Les candidats doivent consulter le site web de Santé Canada pour des renseignements de mise à jour du CTD/eCTD.

Les éléments marqués d'un astérisque (*) doivent être soumis sur papier et sous une forme électronique acceptée par Santé Canada (p. ex. cédérom).

Pour les produits pharmaceutiques: Les dossiers électroniques du Module 1 doivent être placés sous cette section, tandis que les dossiers électroniques du Module 2 doivent être placés au début du Module 2.

Pour les produits biologiques et radiopharmaceutiques: Tous les dossiers électroniques (c.-à-d., les Modules 1 et 2) doivent être placés sous cette section.

Module 2: Sommaire de la présentation en format CTD

Pour une DEC, ce module reflète seulement l'information de qualité (chimie et fabrication). Le Module du Sommaire de la présentation en format CTD doit inclure:

2.1 Table des matières du format Common Technical Document

une liste du contenu des Modules 2 et 3, s'il y a lieu.

2.2 Introduction au CTD

Non applicable aux DEC.

Cette section a été réservée pour l'usage pendant la préparation de présentations de drogues aux étapes ultérieures du développement (p. ex. Présentations de drogues nouvelles) et maintenue pour assurer la numérotation conforme des sections suivantes (p. ex. Section 2.3).

2.3* Sommaire global de la qualité

Cette section ne s'applique **pas** s'il existe un AC et/ou une DIN pour le produit médicamenteux à utiliser dans le cadre de l'essai clinique.

Les éléments marqués d'un astérisque (*) doivent être soumis sur papier ou sous une forme électronique acceptée par Santé Canada (p. ex. cédérom).

a)* **Pour les produits pharmaceutiques:** (voir la *Ligne directrice en matière de qualité (chimie et fabrication): demandes d'essais cliniques*).

Selon la phase de l'essai clinique, un exemplaire rempli du modèle du "Sommaire global de la qualité - entités chimiques (SGQ-EC)", ainsi que les renseignements supplémentaires sur la qualité (chimie et fabrication) figurant dans le modèle, devraient être soumis;

- Demandes d'essais cliniques - Phase I: SGQ-EC (DEC - Phase I);
- Demandes d'essais cliniques - Phase II ou III: SGQ-EC (DEC - Phase II ou III);

Si les renseignements sur la qualité (chimie et fabrication) ont déjà été soumis à Santé Canada et approuvés, et **n'ont pas changé depuis**, il n'est pas nécessaire de soumettre de nouveau le formulaire pertinent concernant la qualité (chimie et fabrication). Le promoteur doit cependant indiquer le numéro de contrôle de la demande antérieure.

Nota: i) la qualité (chimie et fabrication) pour des essais de la phase II ne peut pas être établie par renvoi aux renseignements de la qualité (chimie et fabrication) soumis avec des essais de la phase I; et

ii) la qualité (chimie et fabrication) pour des essais de la phase III ne peut pas être établie par renvoi aux renseignements de la qualité (chimie et fabrication) soumis avec des essais de la phase II.

b)* **Pour les produits biologiques et radiopharmaceutiques:** Si les renseignements sur la qualité (chimie et fabrication) ont déjà été soumis à Santé Canada et approuvés, et **n'ont pas changé depuis**, il n'est pas nécessaire de soumettre de nouveau le formulaire pertinent concernant la qualité (chimie et fabrication). Le promoteur doit cependant indiquer le numéro de contrôle de la demande antérieure.

Le Sommaire de la qualité rempli (c.-à-d., sections cochées d'une version acceptable et appropriée disponible, dépendant du type de produit) doit être fourni. Les promoteurs doivent également se référer aux lignes directrices de la qualité (chimie et fabrication) applicables de Santé Canada et aux mises à jour des notifications pour les renseignements additionnels.

- c) **Pour des études avec placebo:** une liste qualitative des ingrédients dans le placebo doit être soumise.

Module 3: Qualité

Le Module de la Qualité devrait inclure:

- 3.1 Table des Matières du Module 3
une liste du contenu du Module 3 (Qualité);

- 3.2 Présentation des données
S'il y a des renseignements de soutien additionnels de qualité (chimie et fabrication) à cela fourni dans le Module 2.3, ces renseignements doivent être fournis séparément dans la section appropriée du Module 3 et être établis par renvoi sous le Module 2.3. L'ampleur de renseignements de soutien disponibles peut changer dépendant de l'étape du développement du médicament (p. ex., essais de phase I-III). Les promoteurs doivent également se référer aux lignes directrices de qualité (chimie et fabrication) de Santé Canada pour des renseignements additionnels.

Pour les produits biologiques et radiopharmaceutiques seulement:

3.2.R.1 Documentation de production

3.2.R.1.1 Registre de lots de fabrication

Des Registres de lots de fabrication doivent être fournis si disponibles, dépendant de l'étape du développement du médicament (p. ex., essais de phase I-III).

- 3.3 Références documentaires

Pour les produits biologiques et radiopharmaceutiques seulement: Les références documentaires reliées aux renseignements de qualité (chimie et fabrication) doivent être fournies ici, s'il y a lieu.

5.3 Exigences relatives aux DEC provenant d'établissements ou de chercheurs

Les exigences réglementaires relatives aux DEC décrites dans le titre 5 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* s'appliquent également aux essais cliniques entrepris par des établissements / chercheurs. Celles-ci incluent ce qui suit:

- a) l'utilisation d'un produit non approuvé pour la commercialisation au Canada; et
- b) un produit commercialisé au Canada, où l'utilisation du produit dans l'essai clinique est en dehors des paramètres de l'AC et/ou du DIN.

Pour de tels essais, l'établissement / chercheur est considéré comme le promoteur de l'essai et doit donc s'acquitter de toutes les obligations réglementaires du promoteur décrites dans le titre 5 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*.

Les DEC visant ces types d'essais devraient inclure les renseignements décrits dans la section 5.2, sous réserve des modifications suivantes:

- a) l'annexe 3 du formulaire de présentation de drogue (HC/SC 3011) peut être signé par le directeur de département approprié au lieu du premier dirigeant, et le chercheur qualifié peut signer à la place du directeur médical ou scientifique (les annexes 1 et 2 doivent être complétées, s'il y a lieu);
- b) dans le cas des produits non commercialisés au Canada, la brochure du chercheur et les données sur la qualité (chimie et fabrication) doivent être soumis [C.05.005].

Si le fabricant de ce produit a déjà soumis l'information à Santé Canada qui remplit les exigences réglementaires pour les DEC, une lettre d'autorisation qui permet un renvoi à l'information au dossier peut être soumis au lieu:

- de la brochure du chercheur; et/ou
- des renseignements sur la qualité (chimie et fabrication).

5.4 Exigences relatives aux demandes d'études de biodisponibilité comparatives

Une ligne directrice distincte, "*Clinical Trial Applications for Comparative Bioavailability Studies*" et le "Sommaire global de la qualité - Entités chimiques (Demandes d'essais cliniques - Études de biodisponibilité) (SGQ-EC (DEC-EB))" se trouvent sur le site Web.

6. MODIFICATIONS DE DEC (MDEC)

Les MDEC sont des demandes dans lesquelles le promoteur 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 (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.

Les MDEC doivent être approuvées par Santé Canada avant la mise en oeuvre des changements [C.05.008]. Il n'est pas permis de soumettre des modifications avec une DEC ou pendant qu'une DEC fait l'objet d'un examen. Cette règle ne s'applique pas lorsqu'un protocole est modifié avant le dépôt initial de la DEC.

Lorsqu'un promoteur souhaite apporter des changements à une DEC en cours d'examen, il doit retirer la DEC active et en soumettre une nouvelle.

Les modifications à des présentations de drogues nouvelles de recherche soumises avant le 1^{er} septembre 2001 doivent être déposées conformément aux exigences du titre 5 de la Partie C du *Règlement*.

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 d'un sujet participant ou de toute autre personne, il peut le faire sans attendre l'examen de Santé Canada. Une MDEC correspondante, qui fournit l'information exigée ci-dessous et identifie clairement le changement et la raison de sa mise en oeuvre immédiate, doit être déposée dans les 15 jours qui suivent la date de mise en oeuvre du changement [C.05.008(4)]. L'objectif visé pour l'examen est de 30 jours.

6.1 MDEC: partie clinique

Le promoteur doit déposer une MDEC lorsque les changements de protocole envisagés:

- a) ont une incidence sur la sélection, les critères de sélection, le suivi ou le renvoi d'un sujet participant à l'essai clinique;
- b) ont une incidence sur l'évaluation de l'efficacité clinique du médicament;
- c) modifient le risque pour la santé d'un sujet participant à l'essai clinique;
- d) ont une incidence sur l'évaluation de l'innocuité du médicament;
- e) prolongent la durée de l'essai clinique.

6.1.1 Dépôt d'une MDEC: partie clinique

Un seul exemplaire de la demande doit être déposé directement auprès de la direction concernée, à l'une des adresses fournies dans la section 5.1. L'étiquette extérieure doit clairement porter la mention « **Modification d'une demande d'essai clinique** ».

6.1.2 Exigences relatives aux MDEC: partie clinique

Les éléments marqués d'un astérisque (*) doivent être soumis à la fois sur papier et sous une forme électronique acceptée par Santé Canada (p. ex. cédérom).

Nota: Une lettre d'envoi, indiquant la ou les DEC originales ainsi que tout numéro de contrôle ou de dossier déjà assigné, doit être incluse.

Module 1: Renseignements administratifs / cliniques

Le Module Renseignements administratifs / cliniques doit inclure ce qui suit:

1.1 Table des matières

une liste du contenu du Module 1 (Renseignements administratifs / cliniques), Module 2 (Sommaire de la présentation en format CTD) et Module 3 (Qualité), s'il y a lieu;

1.2 Information sur la demande

1.2.1 Formulaire de présentation (HC/SC 3011)

un Formulaire de présentation de drogue (HC/SC 3011) rempli et signé, incluant l'annexe 3 signé par le directeur médical ou scientifique au Canada et le premier dirigeant (les annexes 1 et 2 doivent être complétées, s'il y a lieu);

Dans le cas des essais cliniques effectués sur l'initiative d'un établissement ou d'un chercheur, l'annexe 3 du formulaire de présentation de drogue (HC/SC 3011) peut être signé par le directeur de département approprié au lieu du premier dirigeant et par le chercheur qualifié au lieu du directeur médical ou scientifique.

1.2.5* Protocole(s) clinique(s)

une copie complète du **protocole modifié** ou du **protocole de travail** ainsi qu'une description claire des changements proposés (c.-à-d. libellé original/libellé révisé);

Il faut inclure une copie de la **plus récente version approuvée du protocole** et une justification de *chaque* changement proposé. Les renvois ne sont pas acceptables.

1.2.6 Formulaire(s) de consentement éclairé
des énoncés révisés à la lumière des changements apportés au protocole, à inclure dans le document concernant le consentement éclairé, s'il y a lieu;

1.2.7 Formulaire d'information sur le lieu d'essai clinique
un Formulaire d'information sur le lieu d'essai clinique, rempli pour chaque lieu d'essai à la lumière de la modification;

Il faut remplir toutes les zones des formulaires avant de les soumettre.

Lorsqu'on prend connaissance de renseignements concernant les lieux des essais cliniques après le dépôt d'une MDEC, il faut remplir et fournir à la direction appropriée un Formulaire d'information sur le lieu d'essai clinique. Les formulaires peuvent être envoyés par télécopieur ou courrier à l'une des adresses indiquées dans la section 5.2 avant le début de l'essai aux lieux en cause.

Pour les produits pharmaceutiques, les formulaires peuvent être envoyés électroniquement dans le format WordPerfect ou PDF débloqué à l'adresse courriel suivante: clinical_trials_site@hc-sc.gc.ca

Si quelconque changement est apporté au Formulaire d'information sur le lieu d'essai clinique, il faut soumettre un formulaire révisé. Aucun accusé de réception n'est envoyé pour le Formulaire d'information sur le lieu d'essai clinique.

1.2.8 Refus par des comités d'éthique de la recherche canadiens
le nom, l'adresse et le numéro de téléphone et, s'il y a lieu, le numéro de télécopieur et l'adresse courriel de tout comité d'éthique de la recherche au Canada qui a précédemment refusé d'approuver le

protocole de l'essai clinique ou la modification, les motifs de sa décision et la date à laquelle le refus a été signifié, si l'on dispose de ce renseignement au moment de soumettre la MDEC;

1.2.9 Refus par des autorités étrangères
des renseignements concernant les refus d'organismes de réglementation de l'extérieur du Canada, s'il y a lieu.

1.3 Documents électroniques
Veuillez vous référer à la section 5.2 (Module 1) pour plus de détails.

6.2 MDEC: partie qualité (chimie et fabrication)

Le promoteur doit déposer une MDEC à une demande préalablement approuvée lorsque sont proposés des changements pouvant avoir une incidence sur la qualité ou l'innocuité des fournitures médicamenteuses utilisées dans l'essai clinique. Les changements aux sous-sections du Sommaire de la qualité du Module 2.3 et Module 3 (s'il y a lieu), dont ceux énumérés ci-dessous, justifient le dépôt d'une MDEC:

- a) **Pour les produits pharmaceutiques:**
- i) S.2 FABRICATION (Substance médicamenteuse), lorsque de nouveaux ingrédients sont utilisés, dont des ingrédients qui n'apparaissent pas dans la substance médicamenteuse finale;
 - ii) S.3.2 IMPURETÉS, lorsqu'une nouvelle impureté ou qu'un produit de dégradation a été identifié;
 - iii) S.4 CONTRÔLE DE LA SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE, lorsqu'un test est retiré de la spécification et/ou que les méthodes d'essai ou les limites sont assouplies;
 - iv) P.3 FABRICATION (produit médicamenteux), lorsque de nouveaux ingrédients sont utilisés, dont des ingrédients qui n'apparaissent pas dans le produit final;
 - v) P.3.3 DESCRIPTION DU PROCÉDÉ DE FABRICATION ET CONTRÔLES DU PROCÉDÉ, dans le cas des produits stériles uniquement, lorsque le procédé de stérilisation est modifié;
 - vi) P.5 CONTRÔLE DU PRODUIT MÉDICAMENTEUX, lorsqu'un test est retiré de la spécification et/ou que les méthodes d'essai ou les limites sont assouplies.

b) Pour les produits biologiques et radiopharmaceutiques:

- i) S.2 FABRICATION, lorsqu'un nouvel ingrédient médicamenteux ou non médicamenteux est utilisé, y compris des ingrédients n'apparaissant pas dans la formulation finale;
- ii) S.4 CONTRÔLE DE LA SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE, lorsqu'une méthode d'essai est modifiée et/ou que les valeurs limites sont assouplies;
- iii) P.3 FABRICATION, lorsque des changements mineurs au procédé de formulation sont proposés;
- iv) P.5 CONTRÔLE DU PRODUIT MÉDICAMENTEUX, lorsqu'une méthode d'essai est modifiée et/ou que les valeurs limites sont assouplies;
- v) P.8 STABILITÉ, lorsqu'une prolongation du délai de péremption d'un produit médicamenteux est proposée et que le délai initialement prévu était d'au plus 18 mois;
- vi) A.1 INSTALLATIONS ET ÉQUIPEMENT, lorsque sont proposés des changements à une installation existante.

Il convient de signaler que, dans le cas des produits biologiques et radiopharmaceutiques, certains changements relatifs à la production d'un médicament donné peuvent être considérés comme **excédant la portée** d'une DEC. Si ces changements sont soumis en tant que MDEC, ils peuvent être reclassés comme étant une DEC.

Il s'agit notamment des changements suivants:

- i) le recours à une installation nouvelle ou différente pour toute étape de la production, sauf l'emballage;
- ii) les changements dans le matériel biologique de départ;
- iii) les changements dans les systèmes d'expression génétique;
- iv) les changements dans le procédé de purification;
- v) les changements dans la substance médicamenteuse et/ou la forme posologique du produit final (p. ex., d'une préparation liquide à une préparation lyophilisée);
- vi) des changements importants dans les spécifications relatives à la libération du produit;
- vii) des changements dans la substance médicamenteuse et/ou la concentration du produit final.

6.2.1 Dépôt d'une MDEC: partie qualité (chimie et fabrication)

Il faut soumettre une (1) copie des documents suivants à la direction concernée, à l'adresse indiquée dans la section 5.1. Il faut clairement préciser sur l'étiquette extérieure qu'il s'agit d'une « **Modification d'une demande d'essai clinique** ».

6.2.2 Exigences relatives aux MDEC: partie qualité (chimie et fabrication)

Les éléments marqués d'un astérisque (*) doivent être soumis à la fois sur papier et sous une forme électronique acceptée par Santé Canada (p. ex. cédérom).

Nota: Une lettre d'envoi, indiquant la ou les DEC originales ainsi que tout numéro de contrôle ou de dossier déjà assigné, doit être incluse.

Toutes les MDEC: partie qualité (chimie et fabrication) doivent s'accompagner de ce qui suit:

Module 1: Renseignements administratifs / cliniques

Le Module Renseignements administratifs / cliniques doit inclure ce qui suit:

1.1 Table des matières

une liste du contenu du Module 1 (Renseignements administratifs / cliniques), Module 2 (Sommaire de la présentation en format CTD) et Module 3 (Qualité), s'il y a lieu.

1.2 Information sur la demande

1.2.1 Formulaire de présentation (HC/SC 3011)

un Formulaire de présentation de drogue (HC/SC 3011) rempli et signé, incluant l'annexe 3 signé par le directeur médical ou scientifique au Canada et le premier dirigeant (les annexes 1 et 2 doivent être complétées, s'il y a lieu);

1.2.3* Brochure du chercheur

Pour les produits biologiques et radiopharmaceutiques

seulement: une brochure du chercheur révisée ou un addenda à la brochure du chercheur décrivant toute nouvelle information concernant la qualité (chimie et fabrication), dont des données justificatives requises (s'il y a lieu);

1.3 Documents électroniques

Veillez vous référer à la section 5.2 (Module 1) pour plus de détails.

Module 2: Sommaire de la présentation en format CTD

Le Module du Sommaire de la présentation en format CTD doit inclure:

- 2.1 Table des matières du format Common Technical Document
une liste du contenu des Modules 2 et 3, s'il y a lieu.
- 2.3* Sommaire global de la qualité
le Sommaire de la qualité (chimie et fabrication) pertinent et à jour.
L'information révisée doit être clairement identifiée.

Module 3: Qualité

Le Module de la Qualité devrait inclure:

- 3.1 Table des Matières du Module 3
une liste du contenu du Module 3 (Qualité);
- 3.2 Présentation des données
Renseignements de soutien additionnels de qualité (chimie et fabrication) à cela fourni dans le Module 2.3, si applicable et disponible. (Veuillez vous référer à la section 5.2 (Module 3) pour plus de détails.)

7. PROCESSUS D'EXAMEN DES DEC ET DES MDEC

Le délai d'examen par défaut de toutes les DEC et MDEC, à compter de la date à laquelle Santé Canada les reçoit, est de 30 jours. Un accusé de réception est envoyé pour indiquer le début de la période d'examen.

Santé Canada s'efforce d'examiner dans un délai de 7 jours (pour les DEC comme pour les MDEC) les demandes visant l'exécution d'études de biodisponibilité comparatives et d'essais de phase I chez des volontaires adultes en santé, sauf les essais de phase I qui font appel à des thérapies portant sur les cellules somatiques, à des xénogreffes, à des vaccins prophylactiques ou à des techniques de reproduction ou de génétique.

7.1 Examen préliminaire des DEC et des MDEC

Toutes les DEC et MDEC sont soumises à un examen préliminaire visant à en déterminer l'acceptabilité, et les lacunes relevées à cette étape donnent lieu à la production:

- a) d'une demande d'éclaircissement (Clarifax), ou
- b) d'une lettre de rejet à l'examen préliminaire.

7.1.1 Demande d'éclaircissement

Il faut répondre dans un délai de 2 jours civils à une demande d'éclaircissement adressée dans le cadre de l'examen préliminaire [C.05.009]. Une lettre de rejet est envoyée si une réponse n'est pas reçue promptement.

7.1.2 Lettre de rejet à l'examen préliminaire

Une lettre de rejet est envoyée lorsque des renseignements importants n'ont pas été inclus dans la DEC ou la MDEC. Elle indique au promoteur chacune des lacunes. Si le promoteur souhaite soumettre à nouveau l'information et le matériel à une date ultérieure, on traite ceux-ci comme étant de l'information et du matériel nouveaux et on assigne un nouveau numéro de contrôle conformément à la politique sur la *Gestion des présentations de drogues*⁵.

7.2 Examen des DEC et des MDEC

Il incombe au promoteur de régler les problèmes décelés par Santé Canada. Le promoteur doit fournir les renseignements demandés par Clarifax dans les 2 jours civils suivants [C.05.009].

Un avis de non-satisfaction (ANS) est émis si des lacunes majeures sont décelées au cours de l'examen de la DEC ou de la MDEC, ou si le promoteur ne répond pas promptement à un Clarifax. Si le promoteur souhaite soumettre à nouveau l'information et le matériel à une date ultérieure, ceux-ci seront traités comme étant de l'information et du matériel nouveaux, et un nouveau numéro de contrôle est assigné conformément à la politique sur la *Gestion des présentations de drogues*⁵.

Si aucune lacune n'a été décelée et que la DEC ou MDEC est considérée acceptable, une lettre de non-objection (LNO) est émise au cours de la période d'examen. **Les essais qui remplissent les conditions du processus d'examen accéléré peuvent seulement être entrepris si:**

- **le promoteur reçoit une lettre de non-objection (LNO) de Santé Canada avant l'échéance de 30 jours; ou**
- **dans les 30 jours suivant la date de réception de la demande, il ne reçoit aucun avis lui interdisant de vendre ou d'importer le médicament.**

⁵ La politique sur la *Gestion des présentations de drogues*, 4 avril 2003 est disponible sur le site Web de Santé Canada.

7.3 Dépôt de renseignements concernant le début de l'essai

Avant d'entreprendre l'essai clinique ou les modifications à l'essai clinique, le promoteur doit remplir et soumettre un Formulaire d'information sur le site d'essai clinique. Aucun accusé de réception n'est envoyé pour le Formulaire d'information sur le lieu d'essai clinique.

8. NOTIFICATION

Les notifications décrites ci-dessous doivent être données pour les changements aux DEC et aux MDEC. Les changements peuvent être mis en oeuvre immédiatement, mais Santé Canada doit en être informé par écrit, dans les 15 jours civils suivant la date des changements [C.05.007]. Les changements suivants aux DEC et MDEC justifient une notification:

- a) les changements au protocole qui ne compromettent pas la sûreté des participants à l'essai et qui ne seraient pas considérés comme une modification visée à la section 6;
- b) l'information sur la fermeture d'un site ou l'achèvement d'un essai clinique;
- c) lorsqu'on met fin prématurément à un essai clinique en totalité ou dans l'un des lieux d'essai, pour des raisons non liées à la sûreté des participants à l'essai (p. ex. des raisons administratives, des problèmes de recrutement, etc.); et
- d) 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: changements non mentionnés à l'alinéa 6.2 (a).

Des renseignements à jour concernant les changements doivent être soumis sous forme de lettre d'envoi, accompagnée de tout document à l'appui. Ces renseignements seront évalués et versés au dossier.

9. EXIGENCES EN MATIÈRE D'ÉTIQUETAGE

L'étiquetage des substances utilisées dans le cadre des essais cliniques doit être conforme à l'article C.05.011 du *Règlement sur les aliments et drogues*. Il n'est pas nécessaire de soumettre les étiquettes associées aux DEC, sauf si la direction concernée les demande.

10. ESSAIS CLINIQUES DANS LESQUELS DES MATÉRIELS MÉDICAUX DE RECHERCHE ET UN MÉDICAMENT (PRODUIT PHARMACEUTIQUE OU BIOLOGIQUE / RADIOPHARMACEUTIQUE) SONT UTILISÉS

Les demandes prévoyant l'utilisation d'un matériel médical et d'un médicament doivent être soumises au bureau ou à la direction responsable approprié⁶ **en double exemplaire**.

L'autorisation pour une DEC ou pour une MDEC, de même que l'autorisation pour l'utilisation du matériel médical de recherche doivent être obtenues avant le début de l'essai clinique ou la mise en oeuvre du changement au protocole.

Le bureau ou la direction responsable est chargé de communiquer la décision réglementaire au promoteur.

11. ESSAIS CLINIQUES DANS LESQUELS UN PRODUIT PHARMACEUTIQUE ET UN PRODUIT BIOLOGIQUE / RADIOPHARMACEUTIQUE SONT UTILISÉS

Les DEC et MDEC qui prévoient l'utilisation de produits pharmaceutiques **et** biologiques ou radiopharmaceutiques doivent être soumises à la direction responsable appropriée **en double exemplaire**.

La direction responsable est chargée de communiquer la décision réglementaire au promoteur.

12. ÉVALUATION CONTINUE

12.1 Refus de comités d'éthique de la recherche

À suite de l'approbation réglementaire d'une DEC ou d'une MDEC, il faut soumettre sous forme de notification toute information concernant les refus d'autres organismes réglementaires ou comités d'éthique de la recherche. Cette information est versée au dossier, mais aucun accusé de réception ni lettre de non-objection (LNO) n'est envoyé.

⁶ La bureau ou la direction responsable est défini comme étant le bureau ou la direction chargé d'évaluer le produit soumis par le promoteur de la DEC ou de la MDEC.

12.2 Abandon prématuré d'un essai

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, il faut informer la direction concernée le plus tôt possible dans les 15 jours civils suivant la date de l'abandon [C.05.015(1)].

La notification doit comprendre les renseignements suivants:

- a) exposé détaillé des motifs de l'abandon;
- b) description des répercussions de l'abandon sur les essais prévus ou en cours du médicament au Canada;
- c) 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;
- d) confirmation de ce que la vente ou l'importation du médicament à tous les lieux d'essai en cause ont été interrompues; et
- e) confirmation de ce que des mesures raisonnables seront prises en vue d'assurer le renvoi de toute quantité inutilisée du médicament.

Remarque: Il faut 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.

Le promoteur peut reprendre l'essai en totalité ou aux lieux où l'essai a été interrompu, après avoir soumis les renseignements suivants [C.05.015(2)]:

- a) le nom, l'adresse et le numéro de téléphone et, s'il y a lieu, le numéro de télécopieur et l'adresse courriel du chercheur qualifié à chacun des lieux d'essai et du CER qui a approuvé la reprise de l'essai à chaque lieu;
- b) le nom, l'adresse et le numéro de téléphone et, s'il y a lieu, le numéro de télécopieur et l'adresse courriel de tout CER qui a déjà refusé d'approuver la reprise de l'essai, le cas échéant;
- c) la date prévue de la reprise de l'essai clinique à chacun des lieux d'essai.

Ces renseignements seront évalués - et ils devraient être soumis en tant que MDEC (voir la section 6) - parallèlement aux renseignements fournis lors de la notification concernant l'interruption de l'essai. Le promoteur ne peut reprendre l'essai qu'après l'envoi d'une lettre de non-objection (LNO) par la direction appropriée, dans les 30 jours suivant la communication des renseignements.

12.3 Réactions indésirables aux médicaments

Seuls les effets indésirables qui sont *à la fois* graves et imprévus justifient 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.

Durant un essai clinique, le promoteur doit informer Santé Canada de toute réaction grave et imprévue observée au Canada ou à l'étranger:

- a) si l'effet n'entraîne pas la mort et ne met pas la vie en danger, dans les 15 jours suivant le moment où il a pris connaissance de la situation;
- b) si l'effet entraîne la mort ou peut mettre la vie en danger, le plus tôt possible dans les 7 jours suivant le moment où il a pris connaissance de la situation;
- c) dans les 8 jours suivant la notification de l'effet indésirable à Santé Canada, il doit soumettre un rapport aussi détaillé que possible, comprenant une estimation de l'importance et des répercussions des constatations.

Chaque cas d'effet indésirable assujéti au régime de déclaration rapide doit faire l'objet d'une déclaration distincte englobant les éléments de données prévus dans la ligne directrice Santé Canada / ICH E2A: *Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments: définitions et normes relatives à la déclaration rapide.*

On trouvera plus d'information sur les définitions et normes qui s'appliquent à la déclaration rapide des effets indésirables des médicaments dans la ligne directrice de Santé Canada / ICH E2A: *Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments: définitions et normes relatives à la déclaration rapide.* Dans les cas où il est difficile d'évaluer les causes et de déterminer la prévisibilité, la déclaration devrait être faite selon le processus rapide et les questions pertinentes devraient être décrites dans une lettre d'envoi.

Les rapports finals concernant les effets ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger **doivent** comprendre une évaluation de l'importance et des conséquences des faits constatés, de même qu'une description de l'expérience antérieure pertinente associée au même médicament ou à des médicaments semblables.

Il existe, outre les cas susmentionnés, certaines situations qui peuvent justifier une déclaration rapide à Santé Canada; dans chacune, il faut tenir compte de considérations médicales et scientifiques pertinentes. En général, lorsque l'information peut influencer sur l'évaluation risques-avantages d'un médicament, ou justifier des changements dans l'administration du médicament, ou dans la conduite générale d'un essai clinique, une déclaration rapide s'impose; par exemple:

- a) dans les cas d'effets indésirables graves « prévisibles », un accroissement du taux de survenue jugé cliniquement important;
- b) un danger marqué pour la population de patients, comme l'inefficacité d'un produit utilisé pour traiter une maladie menaçant la vie; et
- c) un résultat important concernant l'innocuité du produit, provenant d'une étude toute récente chez l'animal.

Un *Formulaire abrégé de déclaration rapide des EIM* rempli doit être joint au rapport, en page couverture. Les rapports doivent être expédiés par télécopieur au:

La Direction des produits thérapeutiques

les produits pharmaceutiques:

(613) 941-2121.

La Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques

les produits biologiques et radiopharmaceutiques:

(613) 957-0364.

Les renseignements concernant l'innocuité d'un médicament doivent être transmis au fur et à mesure au(x) chercheur(s) et au(x) comité(s) d'éthique de la recherche. Pour plus de détails, consulter les lignes directrices de Santé Canada / ICH E6: *Les bonnes pratiques cliniques* et E2A: *Définitions et normes relatives à la déclaration rapide*.

12.4 Mise à jour de la brochure du chercheur

Une brochure du chercheur à jour, comprenant des données complètes sur l'innocuité et une vue d'ensemble de la situation, doit être soumise annuellement. **Les renseignements supplémentaires et tout changement intégrés dans une brochure du chercheur doivent être mis en évidence.** Si une brochure du chercheur est mise à jour plus souvent, elle doit être soumise au besoin.

13. REGISTRES SE RAPPORTANT AUX DEC ET AUX MDEC

Les obligations du promoteur, aux termes des dispositions du titre 5 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* [C.05.012], sont les suivantes:

- a) le promoteur 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.
- b) le promoteur doit tenir des registres complets et précis afin de démontrer que l'essai clinique est mené conformément aux bonnes pratiques cliniques et au présent Règlement.
- c) le promoteur doit tenir des registres complets et précis sur l'utilisation d'une drogue dans un essai clinique, y compris les renseignements et documents suivants:
 - i) un exemplaire de toutes les versions de la brochure du chercheur concernant la drogue;
 - ii) un registre sur toutes les modifications apportées à la brochure du chercheur et les motifs de celles-ci, ainsi que les documents les justifiant;
 - iii) un registre sur tous les incidents thérapeutiques liés à la drogue, survenus au Canada ou à l'étranger, ainsi que les indications de la drogue et sa forme posologique au moment où l'incident thérapeutique est survenu;
 - iv) un registre sur l'inscription des sujets d'essai clinique dans lequel sont consignés les renseignements permettant d'identifier et de contacter ceux-ci si la vente de la drogue peut présenter un risque pour leur santé ou celle d'autres personnes;
 - v) un registre sur l'expédition, la réception, l'aliénation, le retour et la destruction de la drogue;
 - vi) pour chaque lieu d'essai clinique, un engagement signé et daté par le chercheur qualifié, avant son entrée en fonction dans le cadre de l'essai clinique, portant:
 - qu'il conduira l'essai clinique d'une manière conforme aux bonnes pratiques cliniques,
 - qu'en cas de cessation de l'essai clinique par le promoteur en totalité ou à un lieu d'essai clinique, il informera immédiatement les sujets d'essai clinique et le comité d'éthique de la recherche de la cessation et des motifs de celle-ci et les avisera par écrit des risques possibles pour la santé des sujets d'essai clinique ou celle d'autres personnes, le cas échéant;

- vii) pour chaque lieu d'essai clinique, un exemplaire de la formule de consentement éclairé et du protocole, ainsi que les modifications qui y ont été apportées, que le comité d'éthique de la recherche pour ce lieu a approuvés;
 - viii) pour chaque lieu d'essai clinique, une attestation signée et datée par le comité d'éthique de la recherche pour ce lieu portant qu'il a examiné et approuvé le protocole et la formule de consentement éclairé et qu'il exerce ses activités d'une manière conforme aux bonnes pratiques cliniques.
- d) Le promoteur doit tenir les registres visés au présent titre durant vingt-cinq ans.

Les registres doivent être fournis à la direction pertinente 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 sept (7) jours suivant la réception d'une demande [C.05.013].

14. EXAMEN PAR LE COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE

Avant qu'un essai clinique puisse être entrepris ou avant qu'une modification à un essai clinique puisse être implémentée en un lieu choisi, le protocole proposé et le formulaire de consentement éclairé doivent être examinés et approuvés par un comité d'éthique de la recherche (CER), tel que défini dans le *Règlement*.

Comme il a été mentionné précédemment, le promoteur doit:

- a) soumettre le nom du CER qui a approuvé l'essai ou la modification à l'essai avant que l'essai ou la modification puisse être entrepris au lieu choisi (voir le Formulaire d'information sur le lieu d'essai clinique);
- b) conserver dans les dossiers une attestation produite et signée par le comité d'éthique de la recherche qui a approuvé le protocole à chacun des lieux choisis, selon laquelle il s'engage à remplir ses fonctions en conformité avec les bonnes pratiques cliniques. Le comité d'éthique de la recherche peut choisir d'utiliser le formulaire d'attestation joint au présent document ou en créer un semblable qui réponde aux conditions du titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues*;
- c) fournir des précisions concernant tout refus du protocole par un CER, pour quelque raison que ce soit.

Il convient de préciser que le formulaire d'*Attestation du comité d'éthique pour la recherche* ne doit être fourni que sur demande de Santé Canada.

Les formulaires d'*Engagement du chercheur qualifié*, d'*Attestation du comité d'éthique de la recherche*, HC/SC 3011 et du *Formulaire d'information sur le lieu d'essai clinique* sont tous nécessaires, étant donné que les signataires et les attestations ne sont pas les mêmes.

15. CHERCHEURS QUALIFIÉS

Il ne doit pas y avoir plus d'un chercheur qualifié à chacun des lieux d'essai choisis. Cette restriction ne s'applique pas aux co-chercheurs.

Les chercheurs qualifiés peuvent 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*.

Il convient de préciser que le formulaire d'*Engagement du chercheur qualifié* ne doit être fourni que sur demande de Santé Canada.

Les formulaires d'*Engagement du chercheur qualifié*, d'*Attestation du comité d'éthique de la recherche*, HC/SC 3011 et du *Formulaire d'information sur le lieu d'essai clinique* sont tous nécessaires, étant donné que les signataires et les attestations ne sont pas les mêmes.

16. LISTE DES ANNEXES

- Annexe 1: Liste des abréviations
- Annexe 2: Liste des sites Web pertinents
- Annexe 3: Contenu d'une DEC / MDEC
- Annexe 4: Notes d'orientation sur le Résumé du protocole (MREPC)

Annexe 1: Liste des abréviations

Avis de conformité	AC
Avis de non-satisfaction	ANS
Bonnes pratiques cliniques	BPC
Comité d'éthique de la recherche	CER
Common Technical Document	CTD
Demande d'essai clinique	DEC
Effet indésirable d'un médicament	EIM
Identification numérique de la drogue	DIN
International Conference on Harmonisation	ICH
Lettre de non-objection	LNO
Modification de demande d'essai clinique	MDEC
Rapport d'évaluation préclinique et clinique	REPC
Sommaire global de la qualité - entités chimiques (demandes d'essais cliniques)	SGQ-EC (DEC)

Annexe 2: Liste des sites Web pertinents

Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques	www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/index_f.html
Instituts de recherche en santé du Canada	www.cihr.ca
Santé Canada	www.hc-sc.gc.ca
Direction générale des produits de santé et des aliments	www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa
International Conference on Harmonisation	www.ich.org
Conseil national d'éthique en recherche chez l'humain	www.ncehr-cnerh.org
Direction des produits thérapeutiques	www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/index_f.html

Annexe 3: Contenu d'une DEC / MDEC

Module	Pharmaceutiques	Biologiques et radiopharmaceutiques
1	Renseignements administratifs / cliniques	
1.1	Table des matières (Modules 1-3)	
1.2	Information sur la demande	
1.2.1	Formulaire de présentation (HC/SC 3011)	
1.2.2	Information sur les demandes précédentes reliées	
1.2.3*	Brochure du chercheur	
1.2.4*	Resumé du protocole (MREPC)	Justification de la présentation / Bref Sommaire du médicament
1.2.5*	Protocole(s) clinique(s)	
1.2.6	Formulaire(s) de consentement éclairé	
1.2.7	Formulaire d'information sur le lieu d'essai clinique	
1.2.8	Refus par des comités d'éthique de la recherche canadiens	
1.2.9	Refus par des autorités étrangères	
1.2.10	Lettre(s) d'accès	
1.2.11	Autres renseignements reliés à la demande	
1.3	Documents électroniques	
2	Sommaire de la présentation en format CTD	
2.1	Table des matières du format Common Technical Document	
2.2	----	
2.3 ⁷ *	Sommaire global de la qualité	
3	Qualité (s'il y a lieu)	
3.1	Table des Matières du Module 3	
3.2	Présentation des données	
3.2.R.1	----	Documentation de production
3.2.R.1.1	----	Registre de lots de fabrication
3.3	----	Références documentaires

* Ces éléments doivent être soumis sur papier et sous une forme électronique acceptée par Santé Canada (p. ex. cédérom).

7

Pour des renseignements spécifiques additionnels sur les autres possibilités d'options sous le Module 2.3, veuillez vous référer aux lignes directrices reliées à la qualité (chimie et fabrication) pour les présentations de drogues sous le format CTD.

Annexe 4: Notes d'orientation sur le Résumé du protocole (MREPC)

NOTES D'ORIENTATION : « RÉSUMÉ DU PROTOCOLE »

Les renseignements suivant doivent être inclus dans le Résumé du protocole (MREPC):

Titre et numéro de l'essai

Contexte/Justification

Contexte: Description brève, concise, du problème clinique et des traitements et développements antérieurs, c.-à-d. les données applicables d'études pharmacologiques précliniques et cliniques antérieures et d'études thérapeutiques exploratoires tenant compte de la littérature scientifique pertinente
(mention des références, dans l'ordre numérique, et présentation de la liste à la fin de cette section; les références importantes ou qui ne sont pas facilement accessibles peuvent être jointes à la présentation, le cas échéant). Cette section devrait également comprendre des renseignements sur la drogue nouvelle

Justification: Raison d'être et motifs à l'appui de la nouvelle approche ou du nouveau traitement proposé.

Objectifs de l'essai

Énoncé des objectifs précis de l'essai (peut être divisé en objectifs primaires et secondaires), y compris tester l'hypothèse nulle (H_0), c.-à-d. drogue nouvelle / population / indication, etc., selon le cas.

Plan et durée de l'étude

1. La description du plan d'étude devrait indiquer la méthode de randomisation, les modalités relatives à l'anonymat et l'agent de comparaison, s'il y a lieu.
2. Une description sommaire du déroulement de l'étude devrait être fournie, s'il y a lieu.
3. Le plan de l'étude devrait pouvoir appuyer les allégations relatives à l'étude proposée.
4. Durée totale de l'étude (dates prévues de début et de fin).
5. Durée prévue pour chaque sujet, y compris le suivi, etc.

Nombre de lieux d'essai

Nombre total de lieux d'essai et liste des pays/régions géographiques et nombre de lieux d'essai au Canada.

Liste des chercheurs

Chercheurs principaux à chacun des lieux d'essai au Canada.

Taille de l'échantillon

Justification et calcul de la taille de l'échantillon, taux d'abandon prévu, etc. Le calcul de la taille de l'échantillon peut tenir compte du test H_0 et de la puissance visée de l'étude.

Population des patients (*Population cible*)

Description du profil particulier des participants à l'essai, soit maladie/ stade/ indication/ conditions/ traitement, etc., applicable. Description des critères et de l'évaluation diagnostiques.

Critères d'inclusion

Énumération des conditions déterminant la participation à l'essai clinique projeté.

Critères d'exclusion

Énumération des conditions déterminant l'exclusion de personnes de l'essai clinique projeté.

Formulation pharmaceutique

Brève description du ou des médicament(s) à l'étude et de la formulation qui sera utilisée dans l'essai clinique. Il faudrait décrire le lien entre les formulations utilisées dans les essais précliniques et/ou d'autres essais cliniques, s'il y a lieu. Il faudrait peut-être en outre divulguer la formulation qu'on vise à commercialiser et/ou les études complémentaires « *bridging studies* » qui peuvent être nécessaires, prévues, entreprises et/ou déjà menées si des formulations différentes ont été utilisées durant la mise au point clinique.

Consignes liées à la manipulation sûre des médicaments.

Régime posologique

Justification de la posologie.

Description de la posologie pour le(s) médicament(s) à l'étude, y compris l'augmentation/ le maintien / la réduction / l'abandon, s'il y a lieu.

Description des autres mesures de soutien et changements dans la posologie en fonction d'événements indésirables particuliers (effets toxiques prévus), s'il y a lieu.

Période d'élimination

Données pertinentes pour les essais précliniques, cliniques et post-cliniques, s'il y a lieu.

Sélection des sujets et évaluation préliminaire

Description de la méthode de validation clinique pour la participation à l'étude, notamment la méthodologie / le calendrier des événements.

Visite pour traitement

Calendrier de tous les événements / visites / procédures prévus durant l'essai clinique.

Critères liés au retrait/à l'abandon prématuré

- Énumération de tous les critères / conditions liés à l'abandon prématuré de l'essai ou au retrait prématuré du patient, y compris le retrait volontaire du sujet, sans préjudice quant à tout traitement futur par le médecin.
- Règles régissant l'abandon prématuré de l'essai.

Antidotes et gestion du risque

Description des antidotes/ médicaments/ posologie / procédures utilisés pour contrer une réaction indésirable ou l'inefficacité des médicaments ou des procédures dans le cadre de l'essai clinique. Cette section devrait indiquer les risques, par exemple, libération massive d'un médicament à libération prolongée.

Médication concomitante

Énumération et description de tous les médicaments permis et contre-indiqués, en plus des médicaments à l'étude.

Paramètres d'efficacité et analyse

Description et validation des paramètres primaires, c.-à-d. réactions/changements découlant des essais cliniques par rapport à la situation au départ. Description et validation des changements secondaires (paramètres secondaires) découlant des essais cliniques.

Paramètres d'innocuité et analyse

Surveillance/ évaluation des effets indésirables des médicaments/ événements indésirables/ effets toxiques/ paramètres des laboratoires cliniques, etc. associés aux essais cliniques.

Analyse statistique

(Pour remplir cette section, on peut consulter la liste des aspects suivants)

1. Analyse des paramètres de l'essai (primaires/ secondaires), population, démographie, qui s'appliquent.
2. Méthodes d'analyse de l'efficacité et résultats de l'analyse des paramètres de l'efficacité.
3. Méthodes d'analyse de l'innocuité et résultats de l'analyse des paramètres de l'innocuité.
4. Analyse exploratoire des paramètres : évaluation des effets (ou de l'absence d'effets) des paramètres biochimiques/ pharmacologiques etc., s'il y a lieu.
5. Analyse des paramètres pharmacocinétiques, s'il y a lieu.
6. Analyse provisoire et rôle du Data Safety Monitoring Board, s'il y a lieu.