

AVIS

Notre référence : 06-116801 -306

À l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Exigences relatives au dépistage de la tuberculose chez les volontaires en bonne santé qui participent à des essais cliniques de phase I portant sur des immunosuppresseurs ou des médicaments ayant des propriétés immunosuppressives.

Le présent avis vise à informer les promoteurs d'essais cliniques des exigences de la Direction des produits thérapeutiques (DPT) et de la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG) en ce qui concerne le dépistage de la tuberculose chez les volontaires en bonne santé qui participent à des essais cliniques de phase I portant sur des immunosuppresseurs ou des médicaments ayant des propriétés immunosuppressives.

Les personnes que l'on a l'intention d'inclure dans des essais cliniques doivent avoir obtenu des résultats normaux à l'examen médical et aux analyses de laboratoire. Les protocoles de sélection doivent comporter des critères visant à exclure les personnes qui sont atteintes de tuberculose latente ou active, celles qui se sont déjà rendues ou qui pourraient s'être déjà rendues dans des régions où la maladie est endémique et celles qui présentent une infection ou qui viennent de se remettre d'une infection. Afin de s'assurer que ces personnes ne participent pas aux essais, les promoteurs doivent prendre les mesures suivantes avant le début des essais cliniques.

1. Recherche des symptômes caractéristiques de la tuberculose :

Soumettre à chaque personne que l'on a l'intention d'inclure dans un essai clinique un questionnaire uniformisé sur les antécédents de tuberculose (se reporter à l'annexe 1 pour de plus amples renseignements).

2. Test cutané à la tuberculine (TCT) :

Lorsque la demi-vie ($t_{1/2}$) du médicament est supérieure à 24 heures et que l'essai clinique consiste en l'administration d'une dose unique ou de doses multiples d'un immunosuppresseur ou d'un médicament ayant des propriétés immunosuppressives, il faut soumettre un TCT à chaque participant ayant une histoire médicale négative en tuberculose. Si l'on ne connaît pas la $t_{1/2}$, il faut soumettre tous les participants à un TCT, à moins que l'on puisse justifier une exception en se fondant sur des données scientifiques adéquates.

.../2

Il n'est pas nécessaire de refaire un TCT avant chaque administration dans le cas d'essais cliniques nécessitant plus d'une période d'exposition (p. ex. évaluation des effets sur l'intervalle QTc).

Pour les fins des présentes exigences relatives au dépistage de la tuberculose, un TCT est dit positif lorsqu'on observe une induration d'un diamètre égal ou supérieur à 5 mm. Si le premier TCT est négatif (induration d'un diamètre de 0 à 4 mm), il n'est pas nécessaire d'effectuer d'autres tests. Si le premier TCT est positif, il faut exclure le participant et l'orienter vers un spécialiste de la tuberculose en vue d'un suivi. Au moment d'interpréter les résultats du TCT, il ne faut pas tenir compte du fait que les participants ont reçu ou non le vaccin BCG.

Annexe 1 :

Exemple de questionnaire sur les antécédents de tuberculose

- a) Avez-vous déjà été atteint de tuberculose active? (Exclure le sujet s'il répond oui.)
- b) Avez-vous déjà subi un test cutané à la tuberculine (TCT), également appelé « test de Mantoux » ou « intradermo-réaction à la tuberculine »? (Demander une copie des résultats le cas échéant. En cas d'induration d'un diamètre égal ou supérieur à 5 mm, exclure le sujet.)
- c) Présentez-vous l'un ou l'autre des symptômes suivants sans pouvoir en expliquer la cause : fièvre, toux/expectoration (depuis plus de trois semaines), toux avec expectoration sanglante, perte de poids, douleur thoracique, enrouement persistant, fatigue (inhabituelle), perte d'appétit, sueurs nocturnes (non liées à la ménopause), toux persistante pour laquelle vous prenez un antibiotique? (Au moindre symptôme, exclure le sujet jusqu'à ce qu'un examen médical élimine la possibilité de tuberculose et qu'un TCT provoque une induration d'un diamètre inférieur à 5 mm.)
- d) L'une ou l'autre des situations suivantes, lesquelles peuvent modifier l'évolution de la tuberculose, s'applique-t-elle à vous : infection à VIH/sida, réception d'une greffe, utilisation de drogues par injection, atteinte rénale nécessitant une hémodialyse, prise d'un immunosuppresseur, insuffisance pondérale, prise de stéroïdes par voie orale, diabète, silicose, lymphome, leucémie, contact avec un cas de tuberculose active au cours des deux dernières années? (Exclure le sujet s'il indique qu'au moins une de ces situations s'applique à lui.)

- e) Veuillez énumérer tous les pays (autres que le Canada) où vous avez habité ou que vous avez visité au cours des huit (8) dernières semaines*.

* Si un participant a habité ou visité un pays où l'incidence de tuberculose est élevée, c'est-à-dire où le taux estimé de tuberculose pulmonaire à frottis positif selon l'OMS (moyenne sur trois ans) est égal ou supérieur à 15 pour 100 000 (consulter la page Web suivante pour connaître le taux exact dans chaque pays : http://www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/itir_f.html), il est possible qu'il ait été infecté et qu'il soit trop tôt pour que le TCT soit positif. Il faut exclure ces personnes au moins jusqu'à ce que huit (8) semaines se soient écoulées depuis leur départ d'un tel pays, puis leur faire subir un TCT. Si le résultat est positif (induration d'un diamètre égal ou supérieur à 5 mm), exclure définitivement le participant.

(Source : Agence de santé publique du Canada)

Si vous désirez poser des questions au sujet du contenu de l'avis, veuillez communiquer avec les services suivants :

Bureau des essais cliniques
Direction des produits thérapeutiques
5^{ième} étage, Holland Cross, Tour B
1600 Rue Scott, I.A 3105A
Ottawa, ON K1A 0K9

Courriel: OCT_BEC_Enquiries@hc-sc.gc.ca
Télécopieur: (613) 946-7996