



Ligne directrice

Guide de préparation de demandes d'autorisation visant des produits radiopharmaceutiques émetteurs de positrons destinés à des études de recherche clinique fondamentale

Publication autorisée par la
ministre de la Santé

Date adoptée	2014-10-31
Date d'entrée en vigueur	2014-10-31

Direction générale des produits de santé et des aliments

<p>Notre mission est d'aider les Canadiens à préserver et à améliorer leur état de santé.</p> <p style="text-align: right;"><i>Santé Canada</i></p>	<p>Le mandat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (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 tout en optimisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de santé et des aliments;• en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils 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 des Travaux publics et des Services gouvernementaux du Canada, 2014

Diffusé au Canada par :

Santé Canada – Publications
Indice de l'adresse 0900C2
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Courriel : publications@hc-sc.gc.ca
Téléphone : 613-957-2991 ou 1-866-225-0709
Télécopieur : 613-941-5366
Téléimprimeur : 1-800-465-7735 (Service Canada)

Also available in English under the title: A Guide for the Preparation of Applications for Authorization of Positron-emitting Radiopharmaceuticals for Use in Basic Clinical Research Studies

N° au catalogue : F

ISBN

Avant-propos

Les lignes directrices sont destinées à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur **la façon** de se conformer aux lois et aux règlements en vigueur. Les lignes directrices fournissent également aux membres du personnel des renseignements concernant la façon de mettre en œuvre le mandat et les objectifs de Santé Canada de manière juste, 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 adéquate. Il faut tout d'abord discuter d'autres approches 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 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.

Le présent 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. Introduction.....	1
1.1 Objectif de la politique.....	1
1.2 Énoncés de politique.....	1
1.3 Portée et application.....	2
1.4 Contexte.....	3
1.5 Glossaire.....	4
1.5.1 Sigles.....	4
1.5.2 Définitions [dérivées de l'article C.03.301 du <i>Règlement</i> et développées au besoin]	4
2. Guide de mise en œuvre.....	6
2.1 Rôles et responsabilités.....	6
2.1.1 Promoteur.....	6
2.1.2 Comité d'éthique de la recherche [dérivé de l'article C.03.306 du <i>Règlement</i>].....	6
2.1.3 Chercheur qualifié [dérivé de l'alinéa C.03.315f) du <i>Règlement</i>].....	7
2.2 Limites applicables à la distribution des drogues destinées à l'étude.....	7
2.3 Exigences et critères applicables à l'étude.....	7
2.4 Survol du processus de demande, d'examen réglementaire et de notification.....	8
2.4.1 Critères applicables à la demande [dérivé du paragraphe C.03.307(1) du <i>Règlement</i>].....	9
2.4.2 Renseignements requis [dérivé du paragraphe C.03.307(2) du <i>Règlement</i>].....	9
2.5 Bonnes pratiques cliniques et bonnes pratiques de fabrication [dérivé de l'article C.03.311 du <i>Règlement</i>].....	11
2.6 Exigences relatives à l'étiquetage.....	11
2.7 Demande de renseignements supplémentaire [dérivé de l'article C.03.313 du <i>Règlement</i>].....	11
2.8 Rapport sur des réactions indésirables (effets indésirables d'un médicament (EIM)) [dérivé de l'article C.03.314 du <i>Règlement</i>].....	12
2.9 Registres relatifs aux études de recherche clinique fondamentale.....	13
2.10 Cessation de l'étude [dérivé de l'article C.03.316 du <i>Règlement</i>].....	14
2.11 Suspension [article C.03.317 du <i>Règlement</i>], rétablissement [article C.03.318 du <i>Règlement</i>] et annulation [article C.03.319 du <i>Règlement</i>].....	14
3. Coordonnées.....	14

Annexe 1 – Demande d'autorisation visant des produits radiopharmaceutiques émetteurs de positrons (PREP) destinés à des études de recherche clinique fondamentale

Annexe 2 – Renseignements sur le lieu d'étude et attestation du comité d'éthique de la recherche

1. Introduction

La présente ligne directrice fournit des renseignements sur l'interprétation et l'application des articles C.03.301 à C.03.320 du *Règlement sur les aliments et drogues* (le *Règlement*) à l'égard des produits radiopharmaceutiques émetteurs de positrons (PREP) utilisés en recherche clinique fondamentale. Ces articles ont été introduits par suite de la publication du *Règlement modifiant le Règlement sur les aliments et drogues (produits pharmaceutiques radioactifs émetteurs de positrons)* dans la partie II de la *Gazette du Canada* le 4 juillet 2012. Ainsi, il est plus facile pour les promoteurs de demander une autorisation pour leurs études de recherche clinique fondamentale utilisant des PREP. Les modifications sont entrées en vigueur le 4 janvier 2013.

1.1 Objectif de la politique

Fournir aux chercheurs un processus de demande simplifié pour obtenir l'approbation de mener des études de recherche clinique fondamentale utilisant des PREP tout en conservant des mécanismes de surveillance réglementaire suffisants par rapport à l'innocuité et à la qualité des médicaments utilisés et à la santé et la sécurité des sujets des études. Le présent document précise les exigences relatives à la présentation des demandes et postérieures à l'autorisation et expose la marche à suivre pour obtenir des autorisations.

1.2 Énoncés de politique

Les promoteurs d'études de recherche clinique fondamentale doivent soumettre à Santé Canada une demande d'autorisation pour vendre ou importer une drogue aux fins d'une étude de recherche clinique fondamentale.

Aux termes de la *Loi sur les aliments et drogues* et de son règlement d'application, Santé Canada permet au promoteur de vendre une drogue (dans ce cas-ci, un PREP) à une fin particulière (dans ce cas-ci, une étude de recherche clinique fondamentale) pourvu que certaines conditions soient remplies. Lorsque Santé Canada délivre une autorisation pour la vente du médicament, il donne essentiellement au promoteur l'approbation d'exécuter l'étude.

Les promoteurs d'études de recherche clinique fondamentale doivent exécuter lesdites études conformément aux pratiques cliniques généralement reconnues, lesquelles visent à protéger les droits, la sécurité et le bien-être des sujets d'essais cliniques et d'autres personnes.

Les comités d'éthique de la recherche (CER) ont un rôle à jouer dans la surveillance de la conduite d'études de recherche clinique fondamentale. Aux termes de l'alinéa C.03.307(2)(q) du *Règlement*, il incombe aux promoteurs d'obtenir l'approbation du CER pour chaque lieu d'étude avant de soumettre une demande d'autorisation pour ce lieu.

Le *Règlement* a été conçu de manière à alléger le fardeau réglementaire imposé aux chercheurs qui exécutent de la recherche fondamentale utilisant des PREP tout en permettant à Santé Canada d'effectuer une évaluation du risque convenable des PREP utilisés dans les études en question.

Il appartient au promoteur de veiller à ce que la vente et l'importation des PREP utilisés en recherche clinique fondamentale satisfait aux exigences énoncées dans le *Règlement*.

Le processus décisionnel réglementaire concernant les PREP utilisés dans la recherche sur des humains sera fondé sur les mêmes principes scientifiques et réglementaires sur lesquels le *Règlement sur les aliments et drogues* est fondé.

1.3 Portée et application

Le *Règlement* et la présente ligne directrice s'appliquent aux PREP utilisés en recherche clinique fondamentale sur des sujets humains, aux termes des articles C.03.304 et C.03.305 du *Règlement*. Les études de recherche clinique fondamentale visent à faire progresser les connaissances scientifiques et non à servir un objectif diagnostique ou thérapeutique immédiat.

Le *Règlement* et la présente ligne directrice s'appliquent aux PREP utilisés à titre d'outil d'investigation dans le cadre d'un essai clinique mené avec une autre drogue.

Une étude de recherche clinique fondamentale utilisant des PREP avec un profil d'innocuité prédéfini sur des sujets humains est soustraite aux exigences relatives aux demandes d'essai clinique (DEC) énoncées dans la Partie C, Titre 5 du *Règlement* et aux exigences relatives aux nouvelles drogues énoncées dans la Partie C, Titre 8, du *Règlement*. La preuve de l'innocuité chez l'humain peut provenir d'études menées à l'extérieur du Canada.

Le *Règlement* et la présente ligne directrice ne s'appliquent pas aux PREP qui n'ont pas déjà été utilisés chez l'humain. Pour les études représentant une première utilisation chez l'humain, une DEC doit être soumise conformément à la Partie C, Titre 5, du *Règlement*.

La présente ligne directrice ne s'applique pas à un PREP ayant pour ingrédient un produit intermédiaire en vrac visé à l'annexe D (c.-à-d. un PREP biologique). Une DEC doit être soumise pour tous les PREP biologiques.

Dans le présent document, « doit » indique une obligation, c'est-à-dire une prescription que le titulaire ou le demandeur d'autorisation est tenu de suivre pour satisfaire aux exigences réglementaires, « devrait » indique une recommandation, c'est-à-dire ce qu'il est conseillé, mais non obligatoire de faire, et « peut » indique un choix ou ce qui est permis dans les limites du présent document.

La présente ligne directrice remplace l'ancienne Politique de conformité de Santé Canada intitulée *Utilisation de produits radiopharmaceutiques émetteurs de positrons (PREP) dans la recherche fondamentale* (POL-0053) et la ligne directrice de Santé Canada intitulée *Facteurs à prendre en compte dans l'évaluation des risques associés à l'utilisation des produits radiopharmaceutiques émetteurs de positrons dans la recherche fondamentale sur des sujets humains* (24 février 2006).

Il convient de lire le présent document en conjonction avec l'[Annexe 13 à l'édition actuelle des lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication : Médicaments utilisés dans les essais cliniques \(GUI-0036\)](#) ainsi que l'[Annexe aux Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de](#)

[fabrication Bonnes pratiques de fabrication \(BPF\) concernant les produits radiopharmaceutiques émetteurs de positrons \(PREP\) \(GUI-0071\)](#). Les principes et les approches énoncés dans ces lignes directrices devraient être respectés à l'égard des PREP utilisés en recherche fondamentale.

Veillez consulter le site [Internet de Santé Canada](#) pour en savoir plus sur les essais cliniques et trouver des liens vers différents formulaires. La Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, sous l'autorité de la Direction générale des produits de santé et des aliments de Santé Canada, voit à l'application du *Règlement*. Les questions relatives au *Règlement* ou au présent document peuvent être soumises à l'adresse apparaissant dans la section 3 ci-dessous.

1.4 Contexte

Le 4 janvier 2013, les modifications apportées à la Partie C, Titre 3 du *Règlement sur les aliments et drogues* (produits pharmaceutiques radioactifs émetteurs de positrons) sont entrées en vigueur.

Auparavant, les chercheurs qui exécutaient des études fondamentales en tomographie à émission de positrons (TEP) en utilisant des PREP sur des sujets humains étaient assujettis à la Partie C, Titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues* (Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains) et devaient soumettre des demandes d'essai clinique.

Santé Canada reconnaît que l'utilisation de PREP en recherche fondamentale chez l'humain pose généralement des risques minimales pour la santé, pourvu que certains critères soient remplis. En conséquence, en collaboration avec des intervenants du milieu de la recherche, Santé Canada a élaboré un processus de surveillance réglementaire mieux adapté à l'utilisation des PREP en recherche fondamentale qui allège et simplifie les exigences réglementaires tout en atténuant les risques pour les humains en faisant en sorte que les PREP utilisés sont sûrs et d'excellente qualité. Santé Canada a lancé une modification réglementaire à la Partie C, titre 3 du *Règlement sur les aliments et drogues* (produits radiopharmaceutiques émetteurs de positrons). Le 24 février 2006, la Ligne directrice: *Facteurs à prendre en compte dans l'évaluation des risques associés à l'utilisation des produits radiopharmaceutiques émetteurs de positrons dans la recherche fondamentale sur des sujets humains* a été mise en œuvre. Ce document accompagnait une *Politique de conformité - Utilisation de produits radiopharmaceutiques émetteurs de positrons (PREP) dans la recherche fondamentale* [POL-0053]. Ces documents sont demeurés en vigueur jusqu'à l'entrée en vigueur de la modification réglementaire concernant l'utilisation de produits radiopharmaceutiques émetteurs de positrons dans la recherche fondamentale.

Depuis le 4 janvier 2013, les études qui remplissent les critères énoncés à l'article C.03.305 du *Règlement* (et décrits à la section 2.3 du présent document) sont assujetties aux exigences en vigueur à l'égard de la recherche clinique fondamentale prévues à la Partie C, Titre 3 du *Règlement*. Ainsi, les exigences prévues à la Partie C, Titre 5 du *Règlement* ne s'appliquent plus.

Le *Règlement* instaure un processus de demande simplifié à l'égard des PREP utilisés dans les études de recherche clinique fondamentale qui répondent aux critères d'inclusion précisés. Les nouvelles dispositions traitent du dépôt de la demande, des bonnes pratiques cliniques, des bonnes pratiques de fabrication, de l'étiquetage, de la tenue de registres et de la déclaration des réactions indésirables. Selon le processus de demande simplifié, le promoteur doit remplir et

soumettre à Santé Canada un formulaire de demande de base et un formulaire d'attestation pour examen. Il doit aussi conserver des registres pendant cinq ans au lieu de 25 ans comme l'exige la réglementation visant les essais cliniques.

Les responsabilités des CER à l'égard des études de recherche clinique fondamentale seront les mêmes que les responsabilités de supervision des essais cliniques prévues dans le cadre des dispositions sur les essais cliniques. Cependant, le promoteur doit faire approuver l'étude de recherche clinique fondamentale par le CER avant de soumettre une demande à Santé Canada.

1.5 Glossaire

1.5.1 Sigles

BPC	Bonnes pratiques cliniques
CER	Comité d'éthique de la recherche
CIOMS	Conseil des Organisations internationales des Sciences médicales
DEC	Demande d'essai clinique
DPBTG	Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques
DRFP	Demandes de recherche fondamentale : PREP
EIM	Effet indésirable d'un médicament
MBq	Mégabecquerel
mCi	millicurie
mSv	millisievert
PREP	produit radiopharmaceutique émetteur de positrons
rem	Roentgen equivalent in man (unité d'effet biologique du rayonnement)

1.5.2 Définitions [dérivées de l'article C.03.301 du *Règlement* et développées au besoin]

Autre personne

Tout individu qui entre en contact physique avec un sujet de l'étude. (other person)

Bonnes pratiques cliniques

Pratiques cliniques généralement reconnues visant à protéger les droits, la sécurité et le bien-être des sujets de l'étude et de toute autre personne. (Good clinical practices)

Chercheur qualifié

Médecin, membre en règle d'une association médicale canadienne, chargé par le promoteur de veiller au bon déroulement d'une étude dans un lieu d'étude donné et autorisé à exercer sa profession par les lois de la province où se trouve ce lieu.
(Qualified Investigator)

Comité d'éthique de la recherche

Organisme qui n'est pas lié au promoteur et dont le mandat principal est d'approuver la tenue de projets de recherche biomédicale sur des sujets humains et d'en contrôler périodiquement le déroulement afin de veiller à la protection des droits des sujets, ainsi qu'à leur sécurité et leur bien-être. (Research Ethics Board)

Drogue destinée à l'étude

Produit pharmaceutique radioactif émetteur de positrons qui est utilisé dans le cadre d'une étude. Une drogue destinée à l'étude doit avoir été testée au préalable sur des sujets

humains et ne doit pas avoir pour ingrédient un produit intermédiaire en vrac d'origine biologique. (Study Drug)

Étude

Étude de recherche clinique fondamentale utilisant un produit radiopharmaceutique émetteur de positrons dont l'innocuité chez l'humain a été établie au préalable et qui remplit les critères d'inclusion et d'exclusion ci-dessous.

L'étude vise à obtenir des données sur :

- la pharmacocinétique ou le métabolisme du médicament à l'étude;
- la biochimie ou la physiologie normale de l'être humain;
- l'incidence du vieillissement, de la maladie ou de traitements médicaux sur la biochimie ou la physiologie de l'être humain.

À la base, une étude de recherche clinique fondamentale n'a pas pour objectif :

- de découvrir, de cerner ou de vérifier les effets pharmacodynamiques du médicament à l'étude;
- de déterminer les réactions indésirables;
- d'atteindre un objectif thérapeutique ou diagnostique immédiat;
- de déterminer l'innocuité ou l'efficacité du médicament à l'étude. (Study)

Importer

S'agissant d'une drogue destinée à l'étude, l'importer au Canada en vue d'en faire la vente pour une étude. (Import)

Lieu d'étude

Lieu où se déroule, en tout ou en partie, une étude. (Study site)

Promoteur

Individu, institution ou organisation qui est responsable de la conduite d'une étude (Sponsor)

Protocole

Document qui expose les objectifs, le plan de travail, la méthodologie, les considérations statistiques et l'organisation de l'étude. (Protocol)

Réaction indésirable

Réaction négative et non voulue à une drogue destinée à l'étude par un sujet à l'étude ou autre personne qui est provoquée par l'administration de la drogue, quelle qu'en soit la dose. (Adverse reaction)

Réaction indésirable grave

Réaction indésirable qui entraîne pour un sujet de l'étude ou une autre personne :

- son hospitalisation ou la prolongation de celle-ci;
- une malformation congénitale;
- une incapacité importante ou persistante;
- sa mise en danger de sa vie;
- sa mort. (Serious adverse reaction)

Réaction indésirable grave et imprévue

Réaction indésirable grave, dont la nature, la sévérité ou la fréquence ne sont pas mentionnées dans les renseignements sur les risques qui figurent sur l'étiquette d'une drogue destinée à l'étude. (Serious unexpected adverse reaction)

Vente

Le fait de mettre en vente, ou d'exposer ou d'avoir en sa possession pour la vente, ou de distribuer, que la distribution soit faite ou non pour une contrepartie (article 2 de la Loi sur les aliments et drogues). (Sale)

2. Guide de mise en œuvre

2.1 Rôles et responsabilités

2.1.1 Promoteur

Le promoteur est un individu, une institution ou une organisation qui est responsable de la conduite de l'étude de recherche clinique fondamentale. Les responsabilités du promoteur comprennent, mais sans s'y limiter : soumettre une demande d'autorisation pour la drogue destinée à l'étude; veiller à ce que l'étude soit menée conformément aux bonnes pratiques cliniques; satisfaire aux exigences relatives à l'étiquetage et à la gestion des registres; fournir des renseignements supplémentaires à la demande du ministre; signaler les réactions indésirables graves et imprévues; envoyer un avis écrit au chercheur qualifié lorsqu'on met fin à une étude et lui expliquer les motifs; aviser le ministre et le CER de la cessation de l'étude si celle-ci a été cessée pour des raisons liées à la santé ou à la sécurité des sujets ou d'autres personnes.

Le promoteur est responsable de la vente et de l'utilisation de la drogue destinée à l'étude et de veiller à la conformité à toutes les lois applicables.

2.1.2 Comité d'éthique de la recherche [dérivé de l'article C.03.306 du Règlement]

Le Comité d'éthique de la recherche approuve la tenue de projets de recherche biomédicale sur des sujets humains et en contrôle périodiquement le déroulement afin de veiller à la protection des droits de ces derniers, ainsi qu'à leur sécurité et à leur bien-être.

Il est composé d'au moins cinq membres, dont la majorité sont des citoyens canadiens ou des résidents permanents au sens de la *Loi sur l'immigration et la protection des réfugiés* 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 médicaux,
- ii) un membre possède des connaissances en matière d'éthique,
- iii) un membre connaît la législation canadienne applicable à la recherche à approuver,
- iv) un membre possède de l'expertise et de l'expérience principalement dans un domaine non scientifique,
- v) un membre est issue de la collectivité ou représente un organisme intéressé aux champs de recherche en cause, mais n'est lié ni au promoteur, ni au lieu d'étude.

Le CER ne peut avoir avec le promoteur de liens susceptibles de compromettre sa capacité de s'acquitter de son principal mandat, ou d'être perçu comme pouvant la compromettre.

Pour chaque lieu de l'étude, le CER doit fournir une attestation que l'étude, le protocole et les formulaires de consentement éclairé ont été examinés et approuvés.

Le promoteur doit obtenir l'approbation du CER avant de pouvoir soumettre sa demande à Santé Canada.

2.1.3 Chercheur qualifié [dérivé de l'alinéa C.03.315f) du Règlement]

Le chercheur qualifié est un médecin, membre en règle d'une association médicale canadienne, chargé par le promoteur de veiller au bon déroulement d'une étude dans un lieu donné en accord avec le *Règlement sur les aliments et drogues* et les Bonnes pratiques cliniques (BPC). En outre, il incombe au chercheur qualifié d'informer immédiatement les sujets de l'étude en cas de cessation prématurée de l'étude en les avisant du ou des motifs de la cessation et en fournissant des renseignements sur le risque pour la santé des sujets ou d'autres personnes.

2.2 Limites applicables à la distribution des drogues destinées à l'étude

Aucune drogue ne peut être vendue au Canada, sauf si Santé Canada l'a autorisée par l'entremise d'un des mécanismes réglementaires décrits dans le *Règlement*.

Les interdictions visant la vente prévues à l'article C.05.003 (pour les drogues utilisées dans les essais cliniques) et aux articles C.08.002 et C.08.003 (pour les drogues nouvelles) ne s'appliquent pas aux PREP utilisés en recherche clinique fondamentale.

Conformément à l'article C.03.303, Partie C, Titre 3, il est interdit de vendre ou d'importer une drogue destinée à une étude à moins que les conditions suivantes ne soient réunies :

- a) la drogue est destinée exclusivement à une étude;
- b) la drogue a déjà fait l'objet d'un essai sur des sujets humains et son profil d'innocuité a été établi à l'égard de l'humain;
- c) si la drogue doit être importée, le fabricant a un représentant au Canada qui est responsable de la vente de la drogue;
- d) le promoteur a obtenu une autorisation de vendre ou d'importer la drogue destinée à l'étude;
- e) le promoteur se conforme aux dispositions du *Règlement* en ce qui concerne la drogue destinée à l'étude.

2.3 Exigences et critères applicables à l'étude

Pour être admissible à titre d'étude fondamentale, l'étude doit satisfaire à toutes les exigences ci-dessous, telles qu'elles sont exposées dans l'article C.03.305 du *Règlement*. Le promoteur devra vérifier ces critères en utilisant la liste de vérification contenue dans le formulaire de demande.

- a) Des données suffisantes, obtenues dans le cadre d'essais effectués sur des animaux et des êtres humains, établissent l'innocuité de la drogue destinée à l'étude chez l'humain. Ces données peuvent être obtenues au moyen d'une recherche originale ou d'une recension des écrits scientifiques. Une étude de phase I visant à démontrer l'innocuité évaluée

- convenablement et menée dans un pays qui adopte les lignes directrices de l'International Conference on Harmonization (ICH) est considérée comme suffisamment de données. Sinon, à la discrétion de l'autorité réglementaire, une analyse approfondie des données historiques disponibles à partir de l'exposition humaine obtenue à l'extérieur d'une étude de sécurité de phase I est jugé suffisant.
- b) Il a été établi que la quantité ou la combinaison des ingrédients actifs de la drogue destinée à l'étude ne provoquent chez les êtres humains aucun effet pharmacodynamique qui puisse être détecté sur le plan clinique.
 - c) La dose annuelle totale de rayonnement que recevra chaque sujet, notamment par suite de multiples administrations de la drogue destinée à l'étude, de l'exposition à des impuretés ou à des contaminants importants ou du recours à d'autres procédés pour les besoins de l'étude, ne dépassera pas 50 mSv.
 - d) Toute drogue utilisée de façon concomitante dans le cadre de l'étude s'est vu attribuer une identification numérique et sa vente est autorisée au Canada.
 - e) Les sujets de l'étude ont au moins dix-huit ans et possèdent la capacité juridique au moment de l'étude.
 - f) Chaque sujet d'étude féminin :
 - (i) a passé un test de grossesse confirmant qu'elle n'est pas enceinte au moment où commence l'étude ou a fourni une déclaration écrite confirmant ce fait,
 - (ii) est avisée, si elle allaite au moment de l'étude, de suspendre l'allaitement pendant vingt-quatre heures après l'administration de la drogue;
 - g) L'étude porte sur au plus trente sujets, à moins que le promoteur fournisse au ministre les motifs scientifiques justifiant une augmentation.

2.4 Survol du processus de demande, d'examen réglementaire et de notification

Avant d'entreprendre une étude de recherche clinique fondamentale, le chercheur (aussi appelé le « promoteur ») doit soumettre le formulaire Demande d'autorisation visant des produits radiopharmaceutiques émetteurs de positrons (PREP) destinés à des études de recherche clinique fondamentale (annexe 1) de même que les renseignements sur le lieu de l'étude et l'attestation du Comité d'éthique de la recherche (annexe 2) ou une lettre d'approbation qui comprend la déclaration de certification du Comité d'éthique de la recherche à la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG). Ces demandes sont appelées Demandes de recherche fondamentale : PREP (DRFP). Elles doivent être envoyées à l'adresse indiquée à la section 3 ci-dessous.

Dans les 15 jours ouvrables suivant la réception de la demande d'autorisation et de l'attestation, et si celles-ci sont complètes et toutes les exigences sont satisfaites, la DPBTG délivrera une autorisation de vendre le PREP au fins de l'étude décrites dans la demande.

Si la demande est complète mais les exigences n'ont pas été satisfaites, la DPBTG émet un Avis de non-satisfaction pour indiquer que le promoteur n'a pas obtenu l'autorisation de vendre la drogue destinée à l'étude. Si le promoteur tient à poursuivre l'essai clinique, il peut présenter une Demande d'essai clinique aux fins d'un examen officiel en vue d'obtenir une autorisation avant d'entreprendre l'étude.

Si des précisions sur les renseignements fournis dans la demande sont requises, la DPBTG envoie un *Clarifax* pour demander des renseignements supplémentaires. Le promoteur doit fournir les renseignements demandés dans les deux jours ouvrables suivant la réception du *Clarifax*. La DPBTG analyse ensuite les renseignements supplémentaires et avise le promoteur de la satisfaction ou non des exigences.

Le promoteur doit faire parvenir à Santé Canada un avis écrit de la date à laquelle il est prévu que la vente ou l'importation de la drogue destinée à l'étude commence. Cet avis doit être envoyé au moins 15 jours ouvrables avant la date de la première vente.

Toute modification de la demande doit être communiquée à Santé Canada en soumettant une version modifiée de l'annexe 2 pour information. Les modifications peuvent comprendre, entre autres, un changement de lieu permanent, l'ajout d'un nouveau lieu, le changement ou l'ajout d'une date de début de l'étude, un changement de chercheur qualifié ou un changement touchant le CER. Si l'un des critères attestés de l'annexe 1 change pour un « non », le promoteur est alors avisé de déposer une demande d'essai clinique en vue d'un examen officiel afin d'obtenir l'autorisation d'exécuter l'étude.

Il incombe au promoteur de tenir des registres de toutes les modifications aux protocoles d'étude et aux formulaires de consentement éclairé. Les promoteurs ne sont pas tenus de soumettre ces amendements à Santé Canada.

2.4.1 Critères applicables à la demande [dérivé du paragraphe C.03.307(1) du Règlement]

La demande d'autorisation soumise par un promoteur pour la vente ou l'importation d'une drogue destinée à l'étude doit renfermer les renseignements nécessaires pour démontrer que tous les critères suivants sont remplis :

- a) l'utilisation de la drogue destinée à l'étude ne mettra pas en danger la santé d'un sujet de l'étude ni celle d'une autre personne;
- b) l'étude n'ira pas à l'encontre des intérêts des sujets de l'étude;
- c) les objectifs de l'étude sont raisonnablement réalisables.

Le PREP doit avoir déjà fait l'objet d'essai sur des sujets humains et son profil d'innocuité doit avoir été établi à l'égard de l'humain avec succès. Si le PREP et la source de sa fabrication ont été préalablement examinés et autorisés par la DPBTG dans le cadre d'une DEC, le numéro de contrôle de cette DEC devrait être identifié dans l'annexe 1, partie 1 (C).

2.4.2 Renseignements requis [dérivé du paragraphe C.03.307(2) du Règlement]

Une demande d'autorisation de vendre ou d'importer une drogue destinée à une étude doit contenir les renseignements et documents suivants:

- a) le titre de l'étude et le code ou l'identification du protocole;
- b) l'objectif et une brève description de l'étude;
- c) le nombre de sujets de l'étude;

- d) la marque nominative de la drogue destinée à l'étude, s'il y a lieu;
- e) le nom chimique ou générique des ingrédients actifs de la drogue destinée à l'étude;
- f) une liste quantitative des ingrédients non actifs de la drogue destinée à l'étude;
- g) la masse maximale de la drogue destinée à l'étude qui sera administrée à chaque sujet de l'étude;
- h) l'amplitude de la dose radioactive de la drogue destinée à l'étude – déterminée à partir d'études de dosimétrie chez l'humain ou une combinaison de données provenant d'études d'innocuité chez l'humain et d'études de dosimétrie chez les animaux ainsi que les justifications appropriées – exprimée en MBq ou en mCi;
- i) la dose efficace ou l'équivalent de dose efficace de la drogue destinée à l'étude, exprimés en mSv/MBq ou en rem/mCi;
- j) le nom et l'adresse municipale du promoteur, son adresse postale si elle est différente, ainsi que ses numéros de téléphone et de télécopieur et son adresse électronique;
- k) le nom et l'adresse municipale du fabricant, son adresse postale si elle est différente, ainsi que ses numéros de téléphone et de télécopieur et son adresse électronique;
- l) dans le cas d'une demande d'importation, le nom et l'adresse municipale, l'adresse postale si elle est différente, ainsi que les numéros de téléphone et de télécopieur et l'adresse électronique du représentant du fabricant au Canada qui est responsable de la vente de la drogue destinée à l'étude;
- m) le nom et l'adresse civique de chaque lieu d'étude;
- n) pour chaque lieu d'étude, le nom, l'adresse municipale, les numéros de téléphone et de télécopieur et l'adresse électronique du chercheur qualifié;
- o) la date projetée du début de l'étude dans chaque lieu d'étude, si elle est connue;
- p) pour chaque lieu d'étude, le nom, l'adresse, les numéros de téléphone et de télécopieur et l'adresse électronique du comité d'éthique de la recherche;
- q) une attestation, signée et datée par le comité d'éthique de la recherche de chaque lieu d'étude, portant qu'il a examiné et approuvé l'étude, le protocole et l'exposé des risques et des bénéfices escomptés pour la santé des sujets de l'étude résultant de leur participation à celle-ci qui sont indiqués dans la formule de consentement éclairé;
- r) une liste des demandes d'autorisation, présentées antérieurement, pour la vente ou l'importation d'une drogue destinée à des études liées à l'étude faisant l'objet de la demande;
- s) une attestation, signée et datée par le directeur médical ou scientifique du promoteur au Canada et par le premier dirigeant de celui-ci, stipulant que :
 - i) l'étude sera menée conformément au *Règlement sur les aliments et drogues*;
 - ii) tous les renseignements contenus ou cités dans la demande sont exacts, complets et ne sont ni faux ni trompeurs.

Santé Canada a élaboré l'annexe 1 et l'annexe 2 que les promoteurs doivent remplir pour déposer une demande et ainsi faciliter l'examen des renseignements requis. Les promoteurs doivent remplir ces annexes et les soumettre accompagnées d'une lettre de présentation signée et datée par un représentant du promoteur. Les demandes doivent être envoyées à l'adresse indiquée dans la section 3 ci-dessous.

2.5 Bonnes pratiques cliniques et bonnes pratiques de fabrication [dérivé de l'article C.03.311 du Règlement]

Tel qu'il est indiqué dans l'article C.03.311, l'étude doit être menée conformément aux bonnes pratiques cliniques, ce qui comprend les bonnes pratiques de fabrication (BPF). Les drogues destinées à l'étude doivent être fabriquées conformément aux dispositions de la Partie C, Titre 2 du Règlement, à l'exception des articles C.02.019, C.02.025 et C.02.026.

Les principes et approches exposés dans le *Document d'orientation – Annexe 13 à l'édition actuelle des lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication : Médicaments utilisés dans les essais cliniques (GUI-0036)* ainsi que l'*Annexe aux Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication Bonnes pratiques de fabrication (BPF) concernant les produits radiopharmaceutiques émetteurs de positrons (PREP) (GUI-0071)* devraient être respectés à l'égard de drogues destinées aux études de recherche clinique fondamentale.

2.6 Exigences relatives à l'étiquetage

Conformément aux dispositions de l'article C.03.312, Partie C, Titre 3 du Règlement :

Malgré les autres dispositions du Règlement relatives à l'étiquetage, le promoteur doit s'assurer que la drogue destinée à l'étude :

- a) porte une étiquette intérieure fournissant les renseignements ci-dessous :
 - i. son numéro de lot de fabrication unique;
 - ii. le symbole de mise en garde contre les rayonnements figurant à l'annexe 3 du Règlement sur la radioprotection et la mention « RAYONNEMENT - DANGER – RADIATION »
- b) est accompagnée d'un encart informatif fournissant tous les renseignements ci-dessous :
 - i. une mention indiquant que la drogue à l'étude ne peut être utilisée que sous la surveillance d'un chercheur qualifié;
 - ii. le nom chimique ou générique des ingrédients actifs de la drogue à l'étude;
 - iii. le nom et l'adresse du fabricant;
 - iv. le nom et l'adresse du promoteur;
 - v. le code ou l'identification du protocole ou des protocoles si la drogue destinée à l'étude est utilisée dans plus d'un protocole;
 - vi. les mises en garde et précautions relatives à son utilisation;
 - vii. la liste des réactions indésirables possibles liées à son utilisation.

2.7 Demande de renseignements supplémentaire [dérivé de l'article C.03.313 du Règlement]

En tout temps, Santé Canada peut demander par écrit au promoteur des renseignements supplémentaires afin d'établir l'innocuité de la drogue destinée à l'étude s'il y a des raisons de croire, selon le cas :

- a) que l'utilisation de la drogue destinée à l'étude met en danger la santé de tout sujet de l'étude ou celle de toute autre personne;
- b) que l'étude va à l'encontre des intérêts de ses sujets;
- c) qu'un chercheur qualifié ne respecte pas l'engagement visé à l'alinéa C.03.315(3)f);
- d) qu'un renseignement fourni sur la drogue destinée à l'étude ou sur l'étude, selon le cas, est faux ou trompeur.

En outre, Santé Canada peut exiger du promoteur qu'il lui fournisse tout registre ou renseignement visé au paragraphe C.03.315(3), Partie C, Titre 3 du *Règlement*, afin d'évaluer l'innocuité de la drogue destinée à l'étude ou la santé des sujets de l'étude ou celle de toute autre personne.

Le promoteur doit fournir les renseignements demandés à la date précisée par Santé Canada.

2.8 Rapport sur des réactions indésirables (effets indésirables d'un médicament (EIM)) [dérivé de l'article C.03.314 du *Règlement*]

Au cours de l'étude, le promoteur informe le ministre de toute réaction indésirable grave ou de toute réaction indésirable grave et imprévue, que la réaction se soit produite au Canada ou à l'étranger :

- a) dans les sept jours civils suivant le moment où il en prend connaissance, lorsque cette réaction entraîne la mort ou met la vie en danger;
- b) dans les 15 jours civils suivant le moment où il en prend connaissance, lorsque cette réaction n'entraîne pas la mort ni ne met la vie en danger.

Chaque effet indésirable d'un médicament (EIM) qui fait l'objet d'une déclaration rapide à Santé Canada devrait être déclarée individuellement, conformément à l'élément ou aux éléments de données spécifiés dans la [Ligne directrice à l'intention de l'industrie: Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : Définitions et normes relatives à la déclaration rapide ICH thème E2A](#).

Lorsqu'une déclaration d'effet indésirable est transmise à Santé Canada, un formulaire abrégé de déclaration rapide des EIM rempli (Formulaire 01-03) et le formulaire CIOMS doivent être joints et, selon le cas, envoyés par la poste ou par télécopieur à l'adresse identifiée dans la section 3 ci-dessous.

Dans les huit jours suivant la communication ci-dessus, le promoteur remet au ministre un rapport exhaustif à ce sujet, qui comprend une analyse de l'importance et des répercussions des constatations.

Dans certaines situations, en plus de celles énoncées ci-dessus, il faut communiquer rapidement avec Santé Canada; il convient d'appliquer un jugement scientifique et médical approprié pour chaque situation. Reportez-vous à la [Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques](#) pour des exemples de ces situations. Toute question relative au *Règlement* ou au présent document peut être soumise à l'adresse indiquée à la section 3 ci-dessous.

2.9 Registres relatifs aux études de recherche clinique fondamentale

Comme le prévoit l'article C.03.315, Partie C, Titre 3 du *Règlement* :

- 1) Le promoteur consigne dans des registres, traite et conserve les renseignements relatifs à l'étude de façon à permettre la présentation de rapports complets et exacts sur ceux-ci ainsi que leur interprétation et leur vérification.
- 2) Le promoteur tient des registres complets et précis afin de démontrer que l'étude est menée conformément au *Règlement*.
- 3) Le promoteur tient, pour chaque étude, des registres sur l'utilisation de la drogue destinée à l'étude qui comprennent :
 - a) un registre sur toutes les réactions indésirables, qu'elles se soient produites au Canada ou à l'étranger, ainsi que sur les indications d'utilisation et la forme posologique de la drogue destinée à l'étude au moment où ces réactions se sont produites;
 - b) la procédure écrite à suivre en matière de surveillance des sujets de l'étude ainsi qu'en matière de documentation et de rapports sur les réactions indésirables;
 - c) les articles de revues scientifiques ou d'autres publications ayant servi à établir le profil d'innocuité de la drogue destinée à l'étude à l'égard de l'humain;
 - d) les renseignements à l'égard de chaque sujet d'étude y compris son inscription, une copie de sa formule de consentement, signée, ainsi que les renseignements permettant de l'identifier et de le joindre dans le cas où la vente de la drogue destinée à l'étude peut mettre en danger sa santé ou celle d'une autre personne;
 - e) un registre sur l'expédition, la réception, la vente, le retour et la destruction ou autre forme de disposition de la drogue destinée à l'étude;
 - f) pour chaque lieu d'étude, un engagement, signé et daté par le chercheur qualifié avant le commencement de l'étude, portant :
 - i. qu'il mènera l'étude d'une manière conforme aux bonnes pratiques cliniques;
 - ii. qu'en cas de cessation de l'étude par le promoteur pour des motifs de santé ou sécurité, il en informera immédiatement les sujets de l'étude et le comité d'éthique de la recherche, leur en communiquera les motifs et les avisera par écrit des risques possibles pour la santé des sujets de l'étude ou celle de toute autre personne, le cas échéant;
 - iii. pour chaque lieu d'étude, un exemplaire de la formule de consentement éclairé;
 - iv. pour chaque lieu d'étude, une copie de l'attestation visée à l'alinéa C.03.307(2)q) du protocole de l'étude et de l'exposé des risques et des bénéfices escomptés pour la santé des sujets de l'étude résultant de leur participation à celle-ci qui sont indiqués dans la formule de consentement éclairé.
- 4) Le promoteur conserve les registres pendant cinq ans suivant la fin de l'étude.

Le système de gestion de l'information doit permettre la tenue de registres exacts et complets des résultats de l'étude de façon à permettre l'interprétation et la vérification de ces résultats à une

date ultérieure. Les registres du promoteur doivent fournir la preuve que l'étude a été exécutée conformément aux BPC.

2.10 Cessation de l'étude [dérivé de l'article C.03.316 du *Règlement*]

Dans le cas où le promoteur met fin à l'étude, en totalité ou dans un lieu d'étude donné, il en avise les chercheurs qualifiés, par écrit, dans les plus brefs délais, et indique dans l'avis les motifs de la cessation et, le cas échéant, les risques que l'étude présente pour la santé des sujets de l'étude ou celle de toute autre personne.

Si on met fin à l'étude pour des raisons de santé ou de sécurité pouvant affecter des sujets de l'étude ou d'autres personnes, le promoteur en avise Santé Canada par écrit dans les 15 jours suivant la cessation de l'étude et indique dans l'avis les motifs de la cessation et l'incidence de cette cessation sur ses autres études qui sont prévues ou en cours au Canada relativement à la drogue destinée à l'étude.

2.11 Suspension [article C.03.317 du *Règlement*], rétablissement [article C.03.318 du *Règlement*] et annulation [article C.03.319 du *Règlement*]

Le *Règlement* renferme des dispositions relatives à la suspension ou à l'annulation de l'autorisation de la vente de la drogue destinée à l'étude s'il y a des motifs de croire que la santé et la sécurité des sujets de l'étude sont menacées; si le promoteur a fourni des renseignements faux, trompeurs ou incomplets; ou s'il n'a pas respecté les exigences relatives à la déclaration des réactions indésirables.

Une autorisation suspendue peut être rétablie si le promoteur peut prouver que les raisons de la suspension ne sont pas fondées.

Les articles susmentionnés du *Règlement* renferment plus de détails sur ces dispositions.

3. Coordonnées

3.1 Bureau des affaires réglementaires

Les demandes de renseignements et d'information sur le présent document d'orientation et les rapports des réactions indésirables graves doivent être adressées directement au :

[Bureau des affaires réglementaires \(BAR\)](#)

Santé Canada

Direction générale des produits de santé et des aliments

Direction des produits biologiques et thérapies génétiques

Bureau des affaires réglementaires

200, promenade Tunney's Pasture

Indice de l'adresse : 0701A

Pré Tunney,

Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Courriel : dpbtg_bar@hc-sc.gc.ca

Téléphone : 613-957-1722

Télécopieur : 613-946-9520

Téléimprimeur : 1-800-465-7735 (Service Canada)

3.2 Demandes de recherche fondamentale : PREP (DRFP)

Les demandes de recherche fondamentale : PREP (DRFP) doivent être acheminées (par courriel) à BGTDPTG.BRA.DAERF@hc-sc.gc.ca