



Avis

Notre numéro de dossier : 13-108409-403

Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques

Santé Canada a le plaisir d'annoncer la publication de la version finale de la ***Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques*** destinée à guider tous les promoteurs [par exemple (p. ex.), industrie, université, organisme de recherche sous contrat, etc.] qui souhaitent obtenir l'autorisation de vendre ou d'importer une drogue destinée à un essai clinique au Canada.

La révision de la ligne directrice s'appuie sur des processus de consultation auprès des parties intéressées et est une partie intégrante de l'examen réglementaire de la partie C du titre 5 (Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains) du *Règlement sur les aliments et drogues* effectué par Santé Canada. La présente ligne directrice remplace l'ancienne Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques - Demandes d'essais cliniques (25 juin 2003). Tous les commentaires provenant des parties intéressées ont été pris en considération pour la finalisation de ce document. Un tableau des commentaires exprimés par les intervenants de l'industrie en réponse à l'ébauche de cette ligne directrice peut être obtenu sur demande.

La ligne directrice est conforme au nouveau format du Common Technical Document (CTD) (disponible en anglais seulement) et décrit clairement les exigences relatives à la présentation d'une demande. La ligne directrice révisée comprend les exigences relatives aux demandes d'études de biodisponibilité comparatives et les exigences relatives pour l'importation des drogues nécessaires aux essais cliniques. Ce document inclut des précisions relatives aux exigences de modification et de notification, aux critères de fin et de clôture des essais, aux processus de demande et d'évaluation, aux critères de déclaration des effets indésirables, ainsi que des exigences en matière de format.

Santé Canada rappelle également aux promoteurs que de nouvelles déclarations électroniques des effets indésirables sont actuellement à l'essai auprès de certains promoteurs. Les promoteurs qui ont établi avec succès une connexion électronique avec Canada Vigilance doivent soumettre leurs rapports aux directions appropriées : la Direction des Produits Thérapeutiques (DPT), la

.../2

Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG) ou la Direction des produits de santé commercialisés (DPSC) (il n'est plus nécessaire d'envoyer un rapport en double exemplaire à plusieurs directions). Les promoteurs qui n'ont pas encore établi cette connexion doivent continuer d'envoyer leurs rapports par télécopieur ou par messagerie. Le site Web suivant fournit de plus amples précisions sur les exigences de Santé Canada en matière de déclaration des effets indésirables, http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/efficac/e2a_pre_notice_avis-fra.php.

L'amélioration de la qualité des demandes d'essai clinique (DECs) soumises par les promoteurs, le gain d'efficacité dans l'examen préliminaire des DECs ainsi que pour l'évaluation des DECs et la déclaration des problèmes d'innocuités, bénéficieront à ceux qui participent aux essais cliniques et à tous les canadiens et canadiennes.

Les questions ou commentaires au sujet de cette initiative doivent être adressées au :

Bureau des essais cliniques
Direction des produits thérapeutiques
Santé Canada
1600, rue Scott
Holland Cross, Tour B
5^e étage, Indice de l'adresse 3105A
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Télécopieur : 613-954-4474
Courriel : BEC_Enquetes@hc-sc.gc.ca



Santé
Canada

Health
Canada

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	2003/06/25
Date révisée	2011/11/07
Date d'entrée en vigueur	2013/05/29
Date révisée	2016/03/17

Direction générale des produits de santé et des aliments

Canada

<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 Direction générale des produits de santé et des aliments consiste à gérer, suivant une approche intégrée, les risques et les avantages des produits de santé et des 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 2013

Also available in English under the following title: Guidance Document for Clinical Trial Sponsors: Clinical Trial Applications

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 lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles apportent également un soutien au personnel du ministère sur la façon d'atteindre les objectifs et de mener à bien les mandats de Santé Canada d'une façon équitable, cohérente 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. 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 ce document, 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.

Tableau des changements apportés à un document

Date de modification	Emplacement	Nature du changement
2003/06/11		Date d'adoption originale.
2008/02/27	Document entier et Annexe 4	Refléter des changements provenant de la mise au point définitive du modèle d'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des protocoles-demande d'essai clinique (MEIEP-DEC).
2009/03/12	Section 2.3	Changements de nature administrative.
2011/11/07	Section 2.7.5, Annexe 4 et document entier pour rendre compte des commentaires exprimés par les intervenants	Nouvelles exigences concernant l'importation de médicaments pour essais cliniques et le formulaire d'accompagnement.
2016/03/17	Document entier	Changements des exigences au niveau des spécifications électroniques

TABLE DES MATIÈRES

1	INTRODUCTION	1
1.1	Objectifs de la politique	1
1.2	Énoncés de la politique.....	1
1.3	Portée et application	2
1.4	Contexte.....	2
2	DIRECTIVES POUR LA MISE EN ŒUVRE.....	3
2.1	Abréviations/définitions	3
2.1.1	Abréviations.....	3
2.1.2	Définitions.....	4
2.2	Réunion de consultation préalable au dépôt d'une Demande d'essai clinique (DEC).....	8
2.2.1	Demande de réunion de consultation préalable au dépôt d'une Demande d'essai clinique (DEC).....	9
2.2.2	Trousse d'information pour la réunion préalable à la Demande d'essai clinique (DEC).....	9
2.2.3	Compte rendu de la réunion de consultation préalable à la Demande d'essai clinique (DEC).....	11
2.3	Demandes d'essais cliniques (DEC)	11
2.3.1	Dépôt d'une Demande d'essai clinique (DEC).....	12
2.3.1.1	Examens conjoints	12
2.3.2	Format d'une Demande d'essai clinique (DEC).....	13
2.3.3	Exigences relatives aux demandes d'études de biodisponibilité comparative (Objectif administratif d'un délai de sept jours).....	23
2.4	Modifications de demande d'essai clinique (MDEC)	24
2.4.1	Modifications de demande d'essai clinique (MDEC) : Partie clinique	25
2.4.2	Modifications et notifications de demande d'essai clinique (MDEC et NDEC): Partie qualité (chimie et fabrication)	27
2.4.3	Dépôt d'une Modifications de demande d'essai clinique (MDEC).....	32
2.4.4	Format d'une Modifications de demande d'essai clinique (MDEC)	32
2.4.4.1	Modifications au protocole clinique	33
2.4.4.2	Modifications des renseignements sur la qualité (chimie et fabrication)	33
2.5	Processus d'examen des Demande d'essai clinique (DEC) et des Modifications de demande d'essai clinique (MDEC).....	33
2.5.1	Processus d'examen préliminaire	34
2.5.1.1	Demandes d'éclaircissement des données présentées au cours de l'examen préliminaire	34
2.5.1.2	Lettre de rejet à l'examen préliminaire.....	34
2.5.2	Processus d'examen.....	34
2.6	Notifications	35
2.7	Autres exigences à observer avant d'entreprendre un essai clinique	36

2.7.1	Examen par le Comité d'éthique de la recherche	36
2.7.1.1	Refus	37
2.7.2	Chercheurs qualifiés.....	38
2.7.3	Dépôt de renseignements concernant le début de l'essai.....	38
2.7.4	Renseignements sur l'autorisation de mise en circulation des lots (produits biologiques).....	39
2.7.5	Importation de drogues pour essais cliniques	40
2.7.5.1	Importation de drogues supplémentaires	40
2.8	Exigences suite à l'autorisation	42
2.8.1	Abandon prématuré d'un essai.....	42
2.8.3	Fin de l'étude/fermeture des lieux de l'essai	43
2.8.4	Déclarations relatives à l'innocuité après l'envoi d'une Lettre de non-objection (LNO)	44
2.8.4.1	Effets indésirables aux médicaments	44
2.8.4.2	Critères de déclaration des effets indésirables	44
2.8.4.3	Mode de déclaration.....	45
2.8.4.4	Transmission des renseignements relatifs à l'innocuité.....	46
2.8.4.5	Paramètres d'évaluation de l'essai.....	46
2.8.4.6	Renseignements additionnels relatifs à l'innocuité.....	46
2.8.5	Mise à jour de la brochure du chercheur.....	47
2.8.6	Registres se rapportant aux Demande d'essai clinique (DEC) et aux Modification de demande d'essai clinique (MDEC)	47
2.8.7	Exigences en matière d'étiquetage	49
Annexe 1 : Liste des adresses pertinentes		50
Annexe 2 : Liste des sites Web utiles		51
Annexe 3 : Aperçu de la Demande d'essai clinique (DEC) et aux Modification de demande d'essai clinique (MDEC)		57
Annexe 4 : Résumé des drogues supplémentaires pouvant être importées pour un essai clinique		58

1 INTRODUCTION

La *Loi sur les aliments et drogues* et le *Règlement sur les aliments et drogues* (ci-après appelé le *Règlement*) régissent la vente et l'importation de drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains au Canada. Ce document offre de l'orientation sur les obligations réglementaires en vertu de la Partie C, Section 5 du *Règlement*, Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains.

1.1 Objectifs de la politique

Offrir de l'orientation aux promoteurs qui souhaitent obtenir l'autorisation de mener un essai clinique au Canada qui assure la protection des sujets des essais cliniques et contribue au niveau d'excellence élevé qui caractérise les activités canadiennes de recherche et développement. Ce document précise les exigences en matière de demande et celles faisant suite à l'autorisation. Il souligne également la marche à suivre pour obtenir ladite autorisation.

1.2 Énoncés de la politique

À l'exception des études de phase IV, les promoteurs d'essais cliniques doivent soumettre à Santé Canada une Demande d'essai clinique (DEC) visant à obtenir l'autorisation de vendre ou d'importer une drogue destinée à un essai clinique.

Les promoteurs d'essais cliniques doivent mener les essais cliniques conformément aux principes généralement reconnus des bonnes pratiques cliniques, lesquels visent à assurer la protection des droits, la sûreté et le bien-être des sujets d'essai clinique et d'autres personnes.

Les comités d'éthique de la recherche (CER) ont un rôle important à jouer dans la surveillance de la conduite des essais cliniques. Le *Règlement* prévoit que les promoteurs obtiennent l'approbation de chaque lieu d'essai clinique par un CER avant d'entreprendre l'essai à ce lieu [C.05.006(1)(c)].

Les dispositions du *Règlement* sont généralement conformes aux principes, définitions et normes énoncés dans les lignes directrices sur les essais cliniques de l'International Conference on Harmonisation (ICH). En cas de divergence, ce sont les dispositions du *Règlement* qui prévalent.

Le format décrit dans cette ligne directrice pour les DEC est conforme à celui utilisé pour d'autres types de présentations de drogues déposées auprès de Santé Canada, basé sur le format du Common Technical Document (CTD) de l'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 pour faciliter la préparation d'information de présentation de drogue tout au long du cycle de la vie d'une drogue.

1.3 Portée et application

Les renseignements contenus dans la présente ligne directrice traitent des essais cliniques dans lesquels des drogues (produits pharmaceutiques ou biologiques et radiopharmaceutiques) sont utilisées chez des sujets humains. Au sens du *Règlement*, un essai clinique s'entend d'une recherche dont l'objet est soit de découvrir ou de vérifier les effets cliniques, pharmacologiques ou pharmacodynamiques d'une drogue, 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.

La présente ligne directrice s'applique à tous les promoteurs (p. ex., industrie, université, organisme de recherche sous contrat, etc.) qui mènent une étude faisant partie de la liste ci-dessous :

- Essais cliniques sur un produit dont la vente n'est pas autorisée au Canada y compris les essais cliniques des phases I à III de la mise au point de médicaments et les études de biodisponibilité comparatives.
- Essais cliniques portant sur des drogues commercialisées dont l'usage envisagé déborde les paramètres de l'avis de conformité (AC) ou de la demande d'identification numérique de la drogue (DIN).
- Modification de demande d'essai clinique (MDEC) [C.05.008] et notifications relatives à la demande d'essai clinique (NDEC) [C.05.007].

Le document ne concerne pas les essais cliniques de phase IV ni les essais dans lesquels des instruments médicaux et des produits de santé naturels sont utilisés, sauf dans les cas indiqués.

La présente ligne directrice remplace l'ancienne *Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques - Demandes d'essais cliniques* (25 juin 2003).

1.4 Contexte

Les exigences réglementaires concernant les médicaments utilisés à des fins d'essais cliniques ont été développées, à l'origine, au début des années 1960. Le 1^{er} septembre 2001, les modifications réglementaires à la Partie C, Section 5 du *Règlement sur les aliments et drogues*, Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains, sont entrées en vigueur pour renforcer la protection des sujets d'essais cliniques au Canada.

Santé Canada a procédé à un examen du cadre de réglementation des essais cliniques entre 2006 et 2008. Cet examen comprenait une évaluation du point de vue exprimé par les intervenants et visait à tenir compte des meilleures pratiques dans d'autres pays ainsi que de l'expérience de Santé Canada avec le cadre de réglementation existant (Examen de la réglementation des essais cliniques : mesures ciblées pour un cadre renforcé, <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp->

mps/prodpharma/activit/consultation/clini-rev-exam/ct_regrev_ce_exareg-fra.php). Santé Canada a ensuite entrepris une série d'initiatives dont l'une comprenait des consultations sur le type d'orientation nécessaire aux intervenants du secteur pour mieux répondre à leurs obligations réglementaires (printemps/été 2008). Au cours de ces consultations, les intervenants ont mentionné le besoin d'être mieux guidés par rapport aux processus, aux exigences, aux rôles et aux responsabilités dans les activités d'essais cliniques.

À l'issue de ces consultations, la *Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques* a été mise à jour pour rendre compte des préoccupations des intervenants et améliorer la clarté et la communication. La ligne directrice comprend de nouveaux renseignements à l'intention des promoteurs concernant l'information nécessaire et les processus liés aux DEC, aux MDEC et les NDEC.

2 DIRECTIVES POUR LA MISE EN ŒUVRE

2.1 Abréviations/définitions

2.1.1 Abréviations

AC	Avis de conformité
AEE	Demande d'autorisation d'essai expérimental
ANS	Avis de non-satisfaction
BC	Brochure du chercheur
BPC	Bonnes pratiques cliniques
CER	Comité d'éthique de la recherche
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences (Conseil des organisations internationales des sciences médicales)
CTD	Common Technical Document
DEC	Demande d'essai clinique
DIN	Drug Identification Number (Identification numérique de drogue)
DPBTG	Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques
DPT	Direction des produits thérapeutiques
ECQ	Engagement du chercheur qualifié
EIM	Effet indésirable d'un médicament
FCE	Formulaire(s) de consentement éclairé
FMM	Fiche maîtresse du médicament
ICH	International Conference on Harmonisation
IDGPSA	Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments
ILEC	Information sur le lieu d'essai clinique
LNO	Lettre de non-objection
MDEC	Modification de demande d'essai clinique

MEIEP-DEC	Modèle d'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des protocoles - Demande d'essai clinique
NDEC	Notifications relatives à la demande d'essai clinique
RC	Registre central
SDQ	Sommaire des données sur la qualité
SDQ-R	Sommaire des données sur la qualité des produits radiopharmaceutiques
SDQ-RÉP	Sommaire des données sur la qualité des produits radiopharmaceutiques émetteurs de positrons
SGQ	Sommaire global de la qualité
SGQ-EC (DEC)	Sommaire global de la qualité - entités chimiques (demandes d'essais cliniques)

2.1.2 Définitions

La plupart des définitions ci-dessous sont tirées du *Règlement*, 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 *Règlement*.

Brochure du chercheur : Document dans lequel figurent les données cliniques et non cliniques d'une drogue visée à l'article C.05.005(e) du *Règlement*.

Cadre administratif supérieur: Le cadre administratif supérieur est le plus haut responsable au service du promoteur qui détient le pouvoir de décision stratégique et opérationnelle, ou est un représentant qui détient ce pouvoir délégué en ce qui a trait à l'essai clinique. Le cadre administratif supérieur 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 de médicament (HC/SC 3011).

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.

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.

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.

Demande d'essai clinique autorisée : Aux fins de ce document, une demande d'essai clinique autorisée est une demande introduite auprès de Santé Canada qui n'a pas reçu d'objection de Santé Canada dans les 30 jours suivant le dépôt. Santé Canada émet généralement une lettre de non-objection dans les cas où aucune objection n'a été soulevée.

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 de médicament (HC/SC 3011).

Drogue : un médicament (c. à d. produits pharmaceutiques et biologiques, thérapies géniques, produits sanguins, vaccins et produits radiopharmaceutiques) à usage humain qui doit être testé dans un essai clinique.

Effet indésirable à une drogue : Effet nocif et non intentionnel à une drogue qui est provoquée par l'administration de toute dose de celle-ci.

Effet indésirable grave à une drogue : Effet 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.

Effet indésirable grave et imprévu à une drogue : Effet 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.

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.

Essais cliniques menés à l'initiative d'un établissement ou d'un chercheur : Essai clinique entrepris et mené par un établissement ou un chercheur à titre personnel. Dans ce type d'essais, l'établissement ou le chercheur est considéré comme le promoteur de l'essai clinique et doit répondre à toutes les obligations réglementaires auxquelles est assujéti le promoteur, telles que définies dans le *Règlement*.

Fin de l'étude : Mise à part la suspension, l'annulation ou la clôture d'un essai clinique au Canada, dans sa totalité, une étude est considérée comme étant terminée après que le dernier sujet a terminé dans l'ensemble la visite de « fin de l'étude ». La « visite de fin de

l'étude » est la dernière visite en lien avec les tests et les procédures exigés par l'étude, y compris la collecte de tout dernier effet indésirable potentiel lié à l'étude.

Formulaire de consentement éclairé² : 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.

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 tout effet indésirable à une drogue.

Lieu d'essai clinique : Le lieu où les activités liées à l'essai clinique sont effectivement menées.

Phase I : 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. Les essais de phase I sont habituellement menés sur des sujets volontaires en bonne santé, mais ils peuvent être menés sur des patients lorsqu'il n'est pas approprié au plan de l'éthique de les mener sur des sujets volontaires en bonne santé.

² Pour en savoir plus sur le processus d'obtention du consentement éclairé, veuillez consulter la ligne directrice International Conference on Harmonisation E6, plus particulièrement la section 4.8, et la version actuelle de l'*Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains*, plus particulièrement le chapitre 3.

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 de données additionnelles sur l'efficacité et l'innocuité cliniques dans le cadre des conditions d'utilisation proposées.

Phase IV : Il s'agit d'études portant sur l'indication approuvée et menées après l'approbation de la vente de la drogue par l'organisme de réglementation. 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, entreprise, établissement ou organisme qui mène un essai clinique. Le promoteur doit répondre à ses obligations, telles qu'énoncées dans le *Règlement* (y compris C.05.010-C.05.015) et observer les bonnes pratiques cliniques relatives à l'utilisation appropriée des drogues, aux exigences en matière d'étiquetage des drogues, à la tenue de dossiers, à la présentation de renseignements, à la déclaration des EIM et aux exigences en matière de signalement de l'arrêt des essais.

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

Vente : Est assimilé à l'acte de vendre, 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.

2.2 Réunion de consultation préalable au dépôt d'une Demande d'essai clinique (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 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.

2.2.1 Demande de réunion de consultation préalable au dépôt d'une Demande d'essai clinique (DEC)

Le promoteur doit soumettre par écrit à la direction appropriée une demande de réunion de consultation (voir l'Annexe 1).

Une demande de réunion doit s'accompagner d'une lettre d'envoi dans laquelle on propose 4 dates et heures qui conviendraient. La lettre d'envoi devrait également être accompagnée de l'information suivante :

- un bref sommaire de l'étude proposée;
- une liste des questions préliminaires à régler par la direction au cours de la réunion;
- des renseignements suffisants pour permettre à Santé Canada d'évaluer l'utilité de la réunion et le personnel qu'il convient d'y affecter pour débattre des questions proposées. Cette démarche contribuera à garantir l'utilisation adéquate des ressources de Santé Canada.

La direction accuse réception de la demande de réunion en temps opportun. Si la direction accepte la demande, elle confirme par retour de courrier la date de la réunion et indique le nombre de copies de la trousse d'information pour la réunion préalable à la DEC qu'il faut fournir 30 jours avant la réunion confirmée.

2.2.2 Trousse d'information pour la réunion préalable à la Demande d'essai clinique (DEC)

La trousse d'information, à soumettre selon les exigences au niveau des spécifications électroniques (voir Annexe 2), doit contenir ce qui suit :

a) l'ordre du jour proposé, un diaporama préparé à cet effet y compris une liste définitive des questions, et une liste complète des participants
[Il est entendu que les diapositives peuvent changer avant la réunion.]

b) un bref sommaire de toutes les données, incluant :

i) une liste des études cliniques et non 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;
- c) 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.]
- d) 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;
- e) un sommaire des caractéristiques importantes du médicament en matière de qualité (chimie et fabrication), s'il y a lieu;
- i) un sommaire du procédé de fabrication de la substance médicamenteuse et de la forme posologique;
 - ii) des organigrammes pertinents;
 - iii) une liste des méthodes de contrôle de la qualité et des spécifications;
 - iv) un sommaire des caractéristiques du produit.
 - v) une liste de tous les centres de production - **uniquement pour les produits biologiques et radiopharmaceutiques.**

Si la trousse d'information est jugée incomplète, le promoteur peut être prié de remettre à plus tard la réunion afin de lui permettre de compléter la trousse. Veuillez noter que la direction a le droit de modifier ou de tronquer l'ordre du jour proposé afin de pouvoir atteindre les buts indiqués pour la réunion.

2.2.3 Compte rendu de la réunion de consultation préalable à la Demande d'essai clinique (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.

Une copie du compte rendu des discussions et des conclusions approuvée par l'ensemble des participants à la réunion, doit être annexée à la DEC subséquente.

2.3 Demandes d'essais cliniques (DEC)

Le promoteur doit déposer une DEC **avant** d'entreprendre l'essai [C.05.005]. Une DEC doit être déposée 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; sont inclus les essais de médicaments commercialisés qui débordent les paramètres du DIN ou de l'AC, 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 du DIN ou de l'AC approuvé [C.05.006(2)]; un tel essai est désigné comme étant un essai clinique de phase IV.

Le promoteur doit effectuer tous les essais cliniques, dont ceux de la phase IV, conformément au titre 5, y compris les principes des BPC, les exigences en matière d'étiquetage et l'approbation du CER.

Les promoteurs doivent enregistrer leurs essais cliniques dans l'un des deux registres accessibles au public qui acceptent des renseignements sur les essais cliniques réalisés dans le monde et qui sont reconnus par l'Organisation mondiale de la Santé (OSM) : ClinicalTrials.gov, (<http://www.clinicaltrials.gov/>) et Current Controlled Trials International Standard Randomised Controlled Trials Number Register. (<http://www.controlled-trials.com/isrctn>).

2.3.1 Dépôt d'une Demande d'essai clinique (DEC)

Les DEC doivent être expédiées directement à la direction chargée de l'examen (voir l'Annexe 1).

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

2.3.1.1 Examens conjoints

Les DEC et MDEC doivent être soumises à la direction ou au bureau responsable approprié lorsqu'elles prévoient l'utilisation :

- i) de produits pharmaceutiques **et** biologiques ou radiopharmaceutiques*,
- ii) de produits mixtes (médicaments et instruments médicaux) classés comme médicaments**, ou
- iii) d'un produit de santé naturel et d'un médicament***.

* Un exemplaire unique est acceptable à condition que la demande soit soumise conformément aux spécifications relatives aux documents électroniques.

** Doivent être soumises en double exemplaire.

*** Doivent être soumises en double exemplaire; le promoteur sera contacté si des informations supplémentaires sont nécessaires pour compléter la demande, conformément à l'article 66 du *Règlement sur les produits de santé naturels*.

L'autorisation relative à la vente et à l'importation de tous les produits de recherche qui seront utilisés dans le cadre d'un essai faisant l'objet d'une DEC ou d'une MDEC doit être obtenu avant le début de l'essai clinique ou la mise en œuvre du changement au protocole.

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

Une demande d'essai expérimental et une DEC distincte doit être déposée et approuvée avant le début d'un essai impliquant une drogue et l'utilisation des instruments médicaux de classe II, III ou IV non homologués qui ne sont pas des produits mixtes.

2.3.2 Format d'une Demande d'essai clinique (DEC)

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

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

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

Consulter le Tableau 1 ci-dessous relativement au contenu détaillé de la présentation, ainsi qu'à l'Annexe 2 (le cas échéant) pour obtenir des documents d'orientation qui pourraient être utiles à la préparation de la demande.

Tableau 1 : Contenu de la présentation suivant le format révisé de la CTD

Module	Type de demande	Contenu de la présentation
1		Information concernant l'administration et le produit
1.0		Correspondance
1.0.1	DEC/MDEC	<p>Lettre de présentation</p> <p>Dans le cadre d'une MDEC, une lettre d'envoi doit préciser la ou les DEC originales et les MDEC pertinentes ainsi que tout numéro de contrôle ou de dossier.</p> <p>MDEC (partie qualité)</p> <p>Produits biologiques et radiopharmaceutiques seulement : inclure une liste de tous les changements relatifs à la qualité proposés figurant dans la demande autorisée. Voir la section 2.4.2a.</p>
1.0.5	DEC/MDEC	<p>Information provenant des réunions</p> <p>Comportant p. ex. une copie du compte rendu des discussions et des conclusions de la réunion de consultation préalable à la DEC ou toute autre correspondance pertinente échangée avec Santé Canada, s'il y a lieu.</p>
1.1	DEC/MDEC	<p>Table des matières</p> <p>Une liste du contenu du Module 1 (Renseignements administratifs et cliniques), Module 2 (Sommaire de la présentation en format CTD) et Module 3 (Qualité), s'il y a lieu.</p>
1.2		Renseignements sur l'administration

1.2.1	DEC/MDEC	<p>Formulaires de demande</p> <p>Un Formulaire de présentation de drogue rempli et signé (HC/SC 3011), (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/form/hc3011_sc3011-fra.php) incluant l'annexe 3 signée 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). Veuillez consulter l'Annexe 2 du présent document pour connaître l'adresse URL pertinente.</p> <p>Dans le cas des essais cliniques effectués à l'initiative d'un établissement ou d'un chercheur, l'annexe 3 du Formulaire de présentation de drogue (HC/SC 3011) peut être signée par le directeur du département approprié au lieu du premier dirigeant et par le chercheur qualifié au lieu du directeur médical ou scientifique.</p>
1.2.3	DEC/MDEC	<p>Formulaires de certification et d'attestation</p> <p>Comprenant le formulaire d'importation de drogues supplémentaires (voir l'annexe 4).</p>
1.2.5		Information sur la conformité et les sites
1.2.5.1	DEC	<p>Formulaires d'information sur le lieu d'essai clinique</p> <p>Un formulaire d'information sur le lieu d'essai clinique (ILEC) doit être soumis pour chaque lieu si lesdits lieux sont connus au moment du dépôt de la demande, conformément à l'article C.05.005(c). Santé Canada reconnaît que tous les renseignements requis dans le formulaire d'information sur le lieu d'essai clinique peuvent ne pas être disponibles au moment du dépôt. Nous rappelons aux promoteurs que même si cette information n'est pas disponible lors du dépôt de la DEC, il est requis avant le début de l'essai conformément à l'article C.05.006 (1) (d). Veuillez consulter la section 2.7.3 pour de plus amples renseignements à ce sujet.</p> <p>Si quelconque changement est apporté au formulaire d'information sur le lieu d'essai clinique (par exemple, remplacement d'un chercheur qualifié), il faut soumettre un formulaire révisé.</p>

	MDEC (partie clinique)	Un formulaire d'information sur le lieu d'essai clinique mis à jour doit être fourni pour chaque lieu d'essai clinique pour attester du changement. Santé Canada reconnaît que tous les renseignements requis dans le formulaire d'information sur le lieu d'essai clinique peuvent ne pas être disponibles au moment du dépôt. Nous rappelons aux promoteurs que même si cette information n'est pas disponible lors du dépôt de la MDEC, il est requis avant le début de l'essai conformément à l'article C.05.008 (1) (c). Veuillez consulter la section 2.7.3 pour en savoir plus à ce sujet.
--	---------------------------------------	---

1.2.6	DEC/MDEC	<p>Autorisation du partage de l'information</p> <p>Lettres autorisant Santé Canada à accéder aux fichiers (p. ex., DEC autorisée précédemment, fiches maîtresses des médicaments, dossier de référence du lieu de fabrication), s'il y a lieu. À titre d'exemple, une lettre d'accès peut être requise afin de répondre aux exigences auxquelles doit satisfaire une DEC si le promoteur veut entreprendre un essai clinique sur un produit qui n'a pas reçu l'avis de conformité (AC) et/ou une demande d'identification numérique de drogue (DIN) et si le fabricant du produit ne veut pas révéler l'information confidentielle sur la drogue au promoteur de l'essai clinique.</p> <p>Référence à une fiche maîtresse de médicament :</p> <ul style="list-style-type: none">- Soumettre une lettre écrite par le détenteur d'une fiche maîtresse du médicament autorisant Santé Canada à accéder à l'information contenue dans celle-ci à l'appui de la DEC du promoteur.- Le promoteur qui dépose une DEC doit s'assurer que la fiche maîtresse du médicament (accompagnée de la lettre d'accès et du paiement des frais) a été soumise à Santé Canada et acceptée avant de déposer la DEC. <p>Référence à une demande préalablement soumise par un promoteur différent à Santé Canada et autorisée par le ministère :</p> <ul style="list-style-type: none">- Le promoteur à l'origine de la demande à laquelle il est fait référence doit soumettre une lettre autorisant Santé Canada à accéder aux renseignements à l'appui de la DEC.- Les renseignements auxquels il est fait référence doivent satisfaire aux exigences réglementaires auxquelles sont assujetties les DEC.- La lettre d'accès doit préciser le numéro de dossier et le numéro de contrôle de la demande à laquelle il est fait référence. <p>Produits pharmaceutiques : Même s'il est fait référence à l'information sur la composition chimique et la fabrication du produit, le promoteur doit remplir le Sommaire global de la qualité (chimie et fabrication) approprié [Module 2, (2.3)], notamment l'introduction et les sections non couvertes dans la lettre d'accès.</p>
-------	-----------------	--

1.2.7	DEC/MDEC (partie clinique)	Renseignements à l'échelle internationale Renseignements concernant les refus des organismes de réglementation de l'extérieur du Canada et des comités d'éthique de la recherche à l'étranger, s'il y a lieu.
1.2.9	DEC/MDEC	Autres renseignements sur l'administration Cette section est réservée aux renseignements administratifs qui n'entrent dans aucun des champs du formulaire au format CTD. Cette section NE DOIT PAS contenir de renseignements scientifiques.
1.3		Renseignements sur le produit
1.3.4		Brochure du chercheur
	DEC	Un exemplaire à jour de la brochure du chercheur, rempli de manière appropriée avec des données d'innocuité, des données cliniques et non cliniques à jour. La brochure du chercheur renfermant tous les renseignements disponibles sur le produit doit être préparée conformément à la ligne directrice ICH E6, être examinée au moins une fois par an et, s'il y a lieu, révisée. 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 sous forme de tableau, en justifiant chaque changement et notamment les parties des versions antérieures omises ou supprimées s'il n'a pas déjà été fourni dans une NDEC. Il ne faut pas soumettre de rapports de sections [article C.08.005.1(2) du <i>Règlement</i>] à moins d'une demande en ce sens. Veuillez consulter la section 2.8.4 pour obtenir de plus amples renseignements. Dans le cas des produits commercialisés au Canada, une référence à la monographie de produit canadienne (y compris la date de la version) peut être soumise si une nouvelle version de la brochure du chercheur n'est pas disponible.
	MDEC (partie clinique)	Si la MDEC propose de prolonger la durée du traitement, une brochure du chercheur mise à jour ou des renseignements équivalents contenant des études toxicologiques et des données relatives à l'innocuité clinique justifiant la prolongation devraient être fournis. La modification à la brochure du chercheur peut être fournie sous la forme d'un addenda.

	MDEC (partie qualité)	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.
1.4		Sommaires de Santé Canada
1.4.1	DEC	Modèle d'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des protocoles - demande d'essai clinique (MEIEP-DEC) Un résumé du protocole conforme au MEIEP-DEC
1.7		Information sur les essais cliniques
1.7.1		Protocole d'étude
	DEC	Des copies des protocoles finaux proposés, y compris le numéro de la version
	MDEC (partie clinique)	Une copie complète du protocole modifié ou du protocole de travail ainsi qu'une description claire des changements proposés (c'est-à-dire, libellé original/libellé révisé), une justification de chaque changement proposé et une copie de la plus récente version approuvée du protocole, y compris le numéro de la version. Les changements peuvent être énumérés dans un document séparé ou figurer dans une version annotée du protocole. Les renvois ne sont pas acceptables.
1.7.2		Formulaires du consentement éclairé
	DEC	Une copie des formulaires de consentement éclairé à utiliser dans le contexte de l'essai clinique et renfermant un énoncé concernant les risques et les avantages prévus pour les sujets participant à cet essai. Les formulaires de consentement éclairé à utiliser dans le contexte de l'essai clinique doivent être préparés conformément aux règles de droit régissant les consentements. La ligne directrice ICH E6 et l'Énoncé de politique des trois Conseils (EPTC) précisent les normes à respecter pour les formulaires de consentement éclairé.

	MDEC (partie clinique)	La version révisée des formulaires de consentement éclairé doit être soumise si des modifications apportées au protocole clinique ou à tout autre document justificatif (résultats d'une étude non clinique, événements indésirables, révisions à la brochure du chercheur) ont des répercussions sur les renseignements contenus dans les formulaires de consentement éclairé. Il faut joindre une version du formulaire de consentement éclairé dans laquelle les modifications sont clairement indiquées (annotées).
1.7.3	DEC/MDEC (partie clinique)	Refus du Comité d'éthique de la recherche canadienne 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 qui a précédemment refusé d'approuver le protocole de l'essai clinique ou une modification, 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 conformément à l'article C.05.008(1)(c). Veuillez consulter la section 2.7.1 pour obtenir de plus amples renseignements.
1.7.4	DEC/MDEC	Renseignements sur les demandes antérieures Une liste des essais cliniques en cours au Canada que Santé Canada a approuvés, s'il y a lieu.
2		<p>Sommaires du Common Technical Document</p> <p>Ce module ne contient que des renseignements sur la qualité (chimie et fabrication). 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 et qu'il (elle) n'a pas été modifié(e).</p> <p>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 le Sommaire de la qualité (chimie et fabrication) pertinent. Le promoteur doit cependant indiquer le numéro de contrôle de la demande antérieure.</p>

	MDEC (partie qualité)	<p>Le module du Sommaire de la présentation en format CTD doit inclure :</p> <p>Un Sommaire global de la qualité (chimie et fabrication) pertinent et à jour ou un Sommaire des données sur la qualité (chimie et fabrication) contenant uniquement les sections révisées. Il convient de préciser le motif de chaque changement proposé et l'information révisée doit être clairement identifiée. Ou encore, les changements peuvent être énumérés dans un document distinct ou figurer dans une version annotée du SGQ/SDQ-R/ SDQ-RÉP, selon le cas.</p>
2.1	DEC/MDEC (partie qualité)	<p>Table des matières Une liste du contenu des Modules 2 et 3, s'il y a lieu.</p>
2.3	DEC	<p>Sommaire global sur la qualité (SGQ)</p> <p>a) Produits pharmaceutiques :</p> <p>Un SGQ est requis [SGQ-EC (DEC - Phase I, http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/templates-modeles/qossecta_sgqecdec_ph_ii-fra.php); (SGQ-EC (DEC - Phase II, http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/templates-modeles/qossecta_sgqecdec_ph_ii-fra.php); (SGQ-EC (DEC - Phase III, http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/templates-modeles/qossecta_sgqecdec_ph_iii-fra.php)].</p>

		<p>Pour les études avec placebo, une liste qualitative des ingrédients du placebo doit être soumise.</p> <p>b) Produits biologiques et radiopharmaceutiques :</p> <p>Quatre lignes directrices sur le SGQ doivent être utilisées pour remplir la section relative à la qualité dans les demandes pour les produits biologiques (consulter l'Annexe 2 pour connaître les liens) et deux modèles de Sommaire des données sur la qualité des produits (SDQ) doivent être utilisés pour le dépôt d'une demande pour les produits radiopharmaceutiques [SDQ-PR, http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/applic-demande/templates-modeles/radiopharm/blnkqsr-fra.php et SDQ-R ÉP (pas publié à compter de janvier 2011)]. Le requérant doit présenter un SGQ/SDQ dûment rempli ayant au minimum les sous-sections ou les parties pour lesquelles un crochet (✓) est placé devant une instruction ou un titre, y compris les renseignements relatifs à l'établissement. On notera que ces instructions n'ont pas été élaborées spécifiquement pour les DEC et ne s'appliquent pas nécessairement dans la même mesure. Il est logique que, selon le stade de mise au point du médicament, les renseignements disponibles pour une DEC puissent être limités, auquel cas le promoteur doit produire toutes les données disponibles à ce moment-là. 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.</p> <p>Pour les études avec placebo, il faut aussi fournir des renseignements sur le placebo, notamment une description du procédé de fabrication, une liste qualitative et quantitative des ingrédients, les spécifications, les lots ainsi que des renseignements relatifs à la stabilité et à l'établissement.</p>
3		Qualité (le cas échéant)
3.1	DEC/MDEC (partie qualité)	Table des matières du module 3 Une liste du contenu du module 3.

3.2	DEC/MDEC (partie qualité)	<p>Corps des données</p> <p>S'il y a des renseignements de soutien additionnels relatifs à la qualité (chimie et fabrication) fournis dans le SGQ-EC (Module 2), ces renseignements doivent être fournis séparément dans la section appropriée du Module 3 et être établis par renvoi dans le SGQ/SDQ pertinent. Les promoteurs doivent également se référer aux lignes directrices relatives à la qualité (chimie et fabrication) de Santé Canada pour des renseignements additionnels.</p> <p>Produits biologiques et radiopharmaceutiques : Dans le cas d'un produit aux premiers stades de développement, la soumission du Module 3 n'est pas toujours nécessaire si des renseignements suffisants figurent dans le SGQ/SDQ-R/SDQ-RÉP, selon le cas.</p>
3.3	DEC/MDEC (partie qualité)	<p>Références bibliographiques</p> <p>Les références documentaires reliées aux renseignements relatifs à la qualité doivent être fournies ici, s'il y a lieu.</p>

2.3.3 Exigences relatives aux demandes d'études de biodisponibilité comparative (Objectif administratif d'un délai de sept jours)

L'objectif administratif d'un délai de sept jours de Santé Canada s'applique aux demandes impliquant des études de biodisponibilité comparatives sur des produits pharmaceutiques uniquement dans les cas où :

- ces études sont des études à dose unique menées auprès de volontaires adultes en bonne santé;
- le médicament de référence est commercialisé au Canada, aux États-Unis, dans les pays membres de l'Union européenne, en Australie, en Suisse ou au Japon;
- la dose maximale ne dépasse pas celle indiquée sur l'étiquette du produit pharmaceutique de référence.

Cette section ne s'applique pas aux essais évaluant des produits biologiques, des produits radiopharmaceutiques et des thérapies cellulaires, notamment aux 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. Cette section ne s'applique pas non plus à d'autres études de biodisponibilité comparatives telles que celles menées durant la mise au point de nouvelles substances actives afin d'évaluer l'effet des modifications apportées aux formes posologiques ou aux procédés de

fabrication, ni aux études qui comparent différentes voies d'administration. Pour ces types d'études veuillez consulter la section 2.3.2 pour connaître les exigences relatives à la présentation de la demande et à la section 2.5 pour connaître le processus d'examen et les échéanciers.

Les DEC déposées pour des études de biodisponibilité comparatives doivent être directement adressées à la Direction des produits thérapeutiques, à l'attention du Directeur. L'étiquette extérieure de la boîte d'expédition doit clairement porter la mention « **Demande d'essai clinique - Études de biodisponibilité** ». D'une manière générale, les exigences relatives à la présentation d'une DEC (section 2.3.2) s'appliquent également aux études de biodisponibilité comparatives qui répondent aux critères susmentionnés, à quelques exceptions près que voici :

- La lettre d'envoi qui accompagne la demande doit préciser la justification de l'étude;
- L'étiquette actuelle ou la monographie/les renseignements d'ordonnance du produit de référence doit être fournie à la place de la brochure du chercheur;
- Un Sommaire global de la qualité - entités chimiques (SGQ-EC) (Demandes d'essais cliniques - Études de biodisponibilité) (SGQ-EC (DEC-EB)) dûment rempli, ainsi que tous renseignements additionnels relatifs à la qualité, tel que présenté dans le modèle.

Les exigences en matière de dépôt de MDEC et de NDEC (consulter les sections 2.4 et 2.6, respectivement) s'appliquent également aux études de biodisponibilité comparatives.

2.4 Modifications de demande d'essai clinique (MDEC)

Les MDEC sont des demandes dans lesquelles le promoteur fournit des renseignements à l'appui de changements à une demande **préalablement autorisée** [C.05.008]. Une MDEC est nécessaire en cas de changements aux fournitures médicamenteuses d'essais cliniques qui modifient la qualité ou l'innocuité du médicament, de changements à un protocole autorisé qui modifient le risque auquel sont exposés les sujets de l'essai clinique, ou les deux.

Les MDEC doivent être autorisées par Santé Canada avant la mise en œuvre des changements [C.05.008]. Toutefois, si le promoteur est tenu d'apporter immédiatement une ou plusieurs des modifications visées au paragraphe (2) de l'article C.05.008, en raison du fait que l'essai clinique ou l'usage du médicament dans le cadre de l'essai clinique met en danger la santé des sujets participant ou d'autres personnes, il peut le faire sans attendre l'examen de Santé Canada. Le promoteur doit aviser Santé Canada du changement, fournir une justification pertinente à l'appui de sa mise en œuvre immédiate et introduire une MDEC qui précise clairement le changement et la raison de sa mise en œuvre

immédiate dans les 15 jours qui suivent la date de mise en œuvre du changement [C.05.008(4)].

Il n'est pas permis de soumettre des modifications pendant qu'une DEC fait l'objet d'un examen. Lorsqu'un promoteur souhaite apporter des changements à une DEC en cours d'examen, il doit retirer la DEC active et soumettre les modifications sous la forme d'une nouvelle DEC.

2.4.1 Modifications de demande d'essai clinique (MDEC) : Partie clinique

Le promoteur doit déposer une MDEC en cas de changements apportés au protocole après le dépôt de la DEC originale dans la mesure où ceux-ci auront une incidence sur la sûreté des sujets ou influenceront l'analyse et l'interprétation des données relatives à l'innocuité et à l'efficacité du (des) médicament(s) à l'étude. Conformément à l'article C.05.008(2), une MDEC doit être déposée lorsque les changements de protocole envisagés :

- a) ont une incidence sur l'évaluation de la 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; ou
- e) prolongent la durée du traitement.

Quelques exemples de modifications au protocole requérant une MDEC sont fournis ci-dessous pour aider les promoteurs à déterminer s'il convient de déposer une MDEC. Ces exemples ne sont pas exhaustifs. En cas de doute, les promoteurs sont invités à communiquer avec la Direction pertinente.

MODIFICATIONS CLINIQUES
Exemples (liste non exhaustive) :
1. Critères, tests ou procédures nécessaires pour inclure ou exclure un sujet à un essai clinique. Cela comprend les modifications apportées aux critères d'admissibilité, aux tests ou aux analyses utilisés pour choisir la population à l'étude ainsi qu'aux tests, analyses ou critères utilisés pour retirer des sujets de l'étude, prématurément ou à la fin de l'essai clinique;
2. Critères, tests ou procédures nécessaires à l'évaluation continue des sujets participant à un essai clinique, notamment à l'évaluation visant à garantir la sûreté, ou à l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité. Cela vaut pour les changements apportés au protocole en raison de effets indésirables au médicament graves et inattendues;
3. Méthodologie, population à l'étude, durée d'utilisation, objectifs ou hypothèses, notamment l'ajout ou la dissolution d'un groupe d'étude, qui n'étaient pas prévus dans le protocole original présenté dans la DEC;

4. Changements apportés au(x) principal(-aux) paramètre(s) d'évaluation de l'efficacité, aux paramètres secondaires d'évaluation de l'efficacité importants (p. ex., ceux qui pourraient être utilisés à l'appui d'une demande de commercialisation), aux paramètres d'évaluation de l'innocuité, à la taille de l'échantillon estimative ou en cas d'ajout d'analyses provisoires qui modifieront l'analyse et l'interprétation des résultats de l'étude;
5. Dose administrée, schéma posologique ou durée du traitement;
6. Changements apportés à la période de suivi après le traitement qui peuvent avoir une incidence sur l'évaluation de l'innocuité du médicament;
7. Ajout ou suppression d'un médicament concomitant, ce qui pourrait avoir une incidence sur l'analyse de l'efficacité ou accroître le risque auquel sont exposés les sujets qui participent à l'essai clinique;
8. Critères qui sous-tendent la déclaration accélérée des effets indésirables au médicaments graves et inattendus;
9. Augmentation du volume de sang, changements apportés aux procédures, recrutement d'autres sujets dans des études pharmacocinétiques ou tests de confirmation dans le cadre d'une étude pharmacocinétique, qui n'étaient pas prévus dans le protocole original présenté dans la DEC;
10. Enjeux liés à la conduite de l'étude susceptibles d'augmenter le risque pour la santé auquel sont exposés les sujets qui participent à l'essai clinique.

Les changements apportés au protocole doivent être indiqués dans un formulaire de consentement éclairé révisé, s'il y a lieu. De plus, les nouveaux renseignements se rapportant à l'innocuité du médicament peuvent modifier la décision du sujet de participer à l'essai et doivent par conséquent être ajoutés à la section relative aux risques du formulaire de consentement éclairé. Une version actualisée du formulaire de consentement éclairé doit être incluse à la MDEC, s'il y a lieu, et les modifications doivent être clairement indiquées (annotées). Consulter la section 2.4.3 pour plus d'information sur le dépôt d'une MDEC.

Les changements apportés au protocole qui se traduisent par la prolongation de l'essai clinique renvoient aux prolongations de la période de traitement des sujets à l'étude pris individuellement. Tout changement apporté au protocole qui suppose une prolongation de la durée du traitement ou de la période de traitement nécessite le dépôt d'une MDEC. La MDEC doit être accompagnée d'une brochure du chercheur ou de renseignements équivalents à l'appui de la prolongation de la durée du traitement. Les changements apportés à la durée prévue de l'ensemble de l'essai, qui n'ont pas d'incidence sur la durée du traitement administré aux patients, ne requièrent habituellement pas le dépôt d'une MDEC.

2.4.2 Modifications et notifications de demande d'essai clinique (MDEC et NDEC): Partie qualité (chimie et fabrication)

Les promoteurs doivent déposer une MDEC ou une NDEC en cas de demande antérieurement autorisée si des changements susceptibles de modifier la qualité ou l'innocuité des fournitures médicamenteuses d'essais cliniques sont proposés. Les changements aux sous-sections du sommaire relatif à la qualité du module 2 et au module 3 (le cas échéant), qui comprennent entre autres ceux énumérés dans les tableaux 2 à 5 ci-dessous, justifient le dépôt d'une MDEC ou d'une NDEC.

a) Produits biologiques et radiopharmaceutiques : La lettre d'envoi doit contenir une liste de tous les changements relatifs à la qualité proposés figurant dans la demande autorisée.

Il est à noter que dans le cas des produits biologiques et radiopharmaceutiques, les différences dans les stratégies de fabrication peuvent donner lieu à la production d'un produit pharmaceutique novateur dont l'utilisation requiert des données cliniques et non cliniques et sont jugées comme **sortant du cadre** d'une DEC autorisée. Si tel est le cas, une nouvelle DEC est requise. Quelques exemples de différences dans les stratégies de fabrication suivent ci-dessous :

1. Changement d'origine de la substance médicamenteuse (p. ex., un lait transgénique au lieu d'un processus de fermentation);
2. Changement au niveau des cellules hôtes utilisées pour exprimer la même séquence de codage;
3. Changement au niveau de la souche virale utilisée dans la fabrication d'un vaccin;
4. Changement au niveau de la souche de virus oncolytique utilisée dans un traitement anticancéreux;
5. Changement de l'origine animale d'une immunoglobuline (p. ex., le mouton à la place du lapin);
6. Changement d'origine d'un radionucléide (p. ex., cyclotron ou accélérateur linéaire au lieu d'un réacteur nucléaire) pour les trousse de marquage;
7. Changement d'origine d'un radionucléide parent (p. ex., cyclotron ou accélérateur linéaire au lieu d'un réacteur nucléaire) utilisé dans un générateur;
8. Changement dans la conception, la structure et le fonctionnement d'un générateur de radionucléides.

Les promoteurs désireux d'obtenir de plus amples renseignements sur la classification des changements relatifs à la qualité sont invités à communiquer avec la DPBTG.

Pour un produit disponible sur le marché et utilisé dans les essais cliniques pour lequel un changement de la qualité a été réalisé conformément à la ligne directrice sur les

changements apportés après l'AC, il n'est pas nécessaire de produire des données justificatives à l'appui du même changement intéressant ledit produit. Le changement doit être communiqué à la DPBTG en faisant référence à la demande déposée et approuvée pour le produit commercial. Dans le cas où un changement apporté à un produit commercial n'a pas encore été approuvé et intéresse le matériel clinique, une MDEC ou une NDEC doit être déposée, conformément aux tableaux ci-dessous. En ce qui concerne les changements de niveau 3 apportés à un produit biologique ou radiopharmaceutique, il n'est pas nécessaire de soumettre une NDEC.

Tableau 2 : Substance médicamenteuse (produits biologiques et radiopharmaceutiques)

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE (produits biologiques et radiopharmaceutiques)	
Type de changement	Type de présentation
1. Remplacement ou ajout d'un site de fabrication, incluant :	
a. La fabrication d'un produit de départ, d'un produit intermédiaire ou de la substance médicamenteuse	Modification
b. Les tests [par exemple (p. ex.) libération, stabilité]	Notification
2. Changement touchant le procédé de fabrication du produit intermédiaire de la substance médicamenteuse, incluant :	
a. Le procédé de fermentation [par exemple (p. ex.), augmentation de l'échelle de production, nouvelle technologie du bioréacteur, utilisation de nouvelles matières premières d'origine biologique] ou changement à la vie de synthèse de la substance médicamenteuse radiopharmaceutique ou d'un composé essentiel*	Modification
b. Le procédé de purification [par exemple (p. ex.) ajout/suppression/remplacement d'une étape de purification]	Modification
3. Changement aux spécifications de la substance médicamenteuse, incluant :	
a. La suppression ou le remplacement d'un test, l'assouplissement d'un critère d'acceptation ou l'ajout d'un test pour une nouvelle impureté	Modification
b. L'ajout d'un test (autre qu'un test visant à détecter une nouvelle impureté) ou le resserrement d'un critère d'acceptation	Notification
4. Changement au contenant/dispositif de fermeture primaire pour l'entreposage et le transport de la substance médicamenteuse à condition que le contenant/dispositif de fermeture proposé est au moins équivalent au contenant/dispositif de fermeture approuvé quant à ses propriétés pertinentes, et que le changement ne touche pas une substance	Notification

médicamenteuse stérile	
5. Changement à la durée de conservation de la substance médicamenteuse, incluant :	
a. Sa prolongation	
i. Si la durée de conservation approuvée est inférieure ou égale à 18 mois	Modification
ii. Si la durée de conservation approuvée est supérieure à 18 mois	Notification
b. Sa réduction (en raison de problèmes de stabilité)	Modification

*Dans le cas de la fabrication de certains produits radiopharmaceutiques, « composé essentiel » (p. ex., radionucléide F-18 utilisé pour fabriquer F-18-FDG et F-18-NaF) est jugé analogue à une substance médicamenteuse (consulter la DPBTG).

Tableau 3 : Produit médicamenteux (produits biologiques et radiopharmaceutiques)

PRODUIT MÉDICAMENTEUX (produits biologiques et radiopharmaceutiques)	
Type de changement	Type de présentation
1. Remplacement ou ajout d'un site de fabrication, incluant :	
a. La production d'un produit médicamenteux (incluant l'emballage primaire)	Modification
b. L'emballage secondaire	Notification
c. Les tests [par exemple (p. ex.), libération, stabilité]	Notification
2. Changement au procédé de fabrication du produit médicamenteux [par exemple (p. ex.) augmentation de l'échelle de production, changements au procédé de formulation]; passage de la synthèse manuelle d'un produit radiopharmaceutique émetteur de positrons à l'utilisation d'une unité de synthèse automatique (USA) ou changement du type USA	
3. Suppression d'un fabricant/site de fabrication du produit médicamenteux, d'un établissement responsable de l'emballage primaire ou secondaire, ou d'un site d'analyse	
4. Changement aux spécifications du produit médicamenteux, incluant :	
a. La suppression ou le remplacement d'un test, l'assouplissement d'un critère d'acceptation ou l'ajout d'un test pour une nouvelle impureté	Modification
b. L'ajout d'un test (autre qu'un test visant à déceler une nouvelle	Notification

impureté) ou le resserrement d'un critère d'acceptation	
5. Changement à la durée de conservation de la substance médicamenteuse, incluant :	
a. Sa prolongation	
i. Si la durée de conservation approuvée est inférieure ou égale à 18 mois	Modification
ii. Si la durée de conservation approuvée est supérieure à 18 mois	Notification
b. Sa réduction (en raison de problèmes de stabilité)	Modification
6. Changement dans les conditions d'entreposage du produit médicamenteux	
7. Changements au niveau de la forme posologique du produit fini [par exemple (p. ex.) préparation lyophilisée au lieu de liquide]	
8. Changements au niveau de la concentration du produit fini	
9. Changement à un diluant, incluant le remplacement ou l'ajout d'un diluant pour une poudre lyophilisée ou une solution concentrée par un diluant qui est disponible sur le marché canadien, qui est de l'eau pour préparation injectable ou une solution salée, et qu'il n'y a aucun changement dans les spécifications du produit médicamenteux après reconstitution à l'extérieur de l'intervalle approuvé	
10. Changement au niveau de l'agent radiolytique protecteur ou antioxydant	

b) Produits pharmaceutiques :

Pour un produit disponible sur le marché et utilisé dans les essais cliniques pour lequel un changement de la qualité a été réalisé conformément à la ligne directrice sur les changements apportés après l'AC, il n'est pas nécessaire de produire des données justificatives à l'appui du même changement intéressant ledit produit. Le changement doit être communiqué à la DPT en faisant référence à la demande déposée et approuvée pour le produit commercial. Dans le cas où un changement apporté à un produit commercial n'a pas encore été approuvé et intéresse le matériel clinique, une MDEC ou une NDEC doit être déposée, conformément au tableau ci-dessous.

Tableau 4 : Substance médicamenteuse (produits pharmaceutiques)

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE (produits pharmaceutiques)	
Type de changement	Type de présentation
1. Remplacement ou ajout d'un site de fabrication, incluant :	
a. La fabrication de la substance médicamenteuse	Modification
b. Les tests [par exemple (p. ex.), libération, stabilité]	Notification
2. Changement touchant le procédé de fabrication du produit de départ ou du produit intermédiaire de la substance médicamenteuse (p. ex., conditions de réaction, solvants, catalyseurs, voies de synthèse, réactifs, etc.)	
Modification	
3. Changement touchant la taille des lots de la substance médicamenteuse (aucune incidence sur la qualité)	
Notification	
4. Changement aux spécifications de la substance médicamenteuse, incluant les tests et les critères d'acceptation :	
a. La suppression ou le remplacement d'un test, l'assouplissement d'un critère d'acceptation ou l'ajout d'un test pour une nouvelle impureté	Modification
b. L'ajout d'un test (autre qu'un test visant à détecter une nouvelle impureté) ou le resserrement d'un critère d'acceptation	Notification
5. Changement à la période de péremption (ou à la durée de conservation) pour la substance médicamenteuse, incluant :	
a. Sa prolongation	Notification
b. Sa réduction (en raison de problèmes de stabilité)	Modification

Tableau 5 : Produit médicamenteux (produits pharmaceutiques)

PRODUIT MÉDICAMENTEUX (produits pharmaceutiques)	
1. Ajout d'une forme posologique ou d'une nouvelle teneur	Modification
2. Changement dans la composition d'une forme posologique	
Modification	
3. Ajout, suppression ou remplacement (qualitatif ou quantitatif) d'une couleur ou d'un arôme sans effet négatif sur la stabilité	Notification
4. Changement à un diluant, incluant le remplacement ou l'ajout d'un	
Modification	

diluant à une poudre lyophilisée ou une solution concentrée	
5. Remplacement ou ajout d'un site de fabrication/fabricant du produit médicamenteux, incluant :	
a. La production d'un produit à libération immédiate (comprimé, capsule, liquide, semi-solide) chez le même fabricant	Notification
b. La production d'un produit à libération immédiate (comprimé, capsule, liquide, semi-solide) confiée à un nouveau fabricant	Modification
c. La production d'un produit à libération modifiée	Modification
d. La production d'un produit médicamenteux stérile	Modification
e. L'emballage primaire (produits non stériles)	Notification
f. Les tests [par exemple (p. ex.) libération, stabilité]	Notification
6. Changement au procédé de fabrication du produit médicamenteux	
7. Changement aux spécifications des tests et des critères d'acceptation du produit médicamenteux, incluant :	
a. La suppression ou le remplacement d'un test, l'assouplissement d'un critère d'acceptation ou l'ajout d'un test pour une nouvelle impureté	Modification
b. L'ajout d'un test (autre qu'un test visant à détecter une nouvelle impureté) ou le resserrement d'un critère d'acceptation	Notification
8. Changement à la durée de conservation du produit médicamenteux, incluant :	
a. Sa prolongation	Notification
b. Sa réduction (en raison de problèmes de stabilité)	Modification
9. Changement dans les conditions d'entreposage du produit	

2.4.3 Dépôt d'une Modifications de demande d'essai clinique (MDEC)

Les MDEC doivent être déposées directement auprès de la direction concernée (Annexe 1). L'étiquette extérieure doit clairement porter la mention « **Modification d'une demande d'essai clinique** ».

Pour les examens conjoints, consulter la section 2.3.1.1.

2.4.4 Format d'une Modifications de demande d'essai clinique (MDEC)

Comme les DEC, les MDEC doivent être organisées et numérotées selon le format CTD.

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

2.4.4.1 Modifications au protocole clinique

Veillez consulter la section 2.3.2 (Format d'une DEC) pour plus d'information sur la manière de répondre aux exigences relatives au dépôt d'une MDEC; la sous-section 1.4.1 ne s'applique pas.

2.4.4.2 Modifications des renseignements sur la qualité (chimie et fabrication)

Veillez consulter la section 2.3.2 (Format d'une DEC) pour plus d'information sur la manière de répondre aux exigences relatives au dépôt de la demande; les sous-sections 1.2.5.1, 1.2.7, 1.4.1 et 1.7.2 ne s'appliquent pas.

2.5 Processus d'examen des Demande d'essai clinique (DEC) et des Modifications de demande d'essai clinique (MDEC)

Santé Canada examine les documents présentés dans le cadre des DEC et des MDEC pour évaluer la qualité des produits et s'assurer que l'utilisation de la drogue aux fins de l'essai clinique ne met pas en danger la santé des sujets qui participent à l'essai clinique ou d'autres personnes, que l'essai clinique n'est pas contraire aux intérêts d'un sujet participant à l'essai clinique et que les objectifs de l'essai clinique sont atteignables [C.005.006(1)(b)(ii)]. Toutes les DEC, y compris celles portant sur des études de biodisponibilité comparatives, sont assujetties à la période de défaut de 30 jours à compter de la date de réception de la demande dûment remplie, conformément à l'article C.05.005 ou C.05.008. Les études de biodisponibilité comparatives qui répondent aux exigences relatives aux demandes d'études de biodisponibilité (voir la section 2.3.3) seront examinées dans un délai de **7 jours**. On rappelle aux promoteurs que ce processus d'examen accéléré est un objectif administratif.

Un accusé de réception sera envoyé pour indiquer le début de la période d'examen et confirmer la réception de la demande complète par le Ministre.

L'accusé de réception informera également les promoteurs que, lorsqu'une DEC est autorisée pour un essai chez des patients (phase I, II ou III), Santé Canada publiera par l'entremise de sa base de données les informations suivantes:

- numéro de protocole
- titre du protocole

- nom du médicament
- condition médicale
- population à l'étude
- date d'autorisation
- nom du promoteur
- numéro de contrôle de Santé Canada, et
- date du début et de fin de l'essai clinique, si elles sont connues.

2.5.1 Processus d'examen préliminaire

Toutes les DEC et MDEC sont soumises à un examen préliminaire visant à en déterminer l'exhaustivité, et les lacunes relevées à cette étape donnent lieu à la production d'une demande d'éclaircissement ou d'une lettre de rejet à l'examen préliminaire. Si la demande est jugée complète, un accusé de réception sera envoyé pour indiquer que le début de l'échéance par défaut de 30 jours a commencé à compter de la date de réception à Santé Canada.

2.5.1.1 Demandes d'éclaircissement des données présentées au cours de l'examen préliminaire

Il faut répondre dans un délai de 2 jours civils à une demande d'éclaircissement adressée dans le cadre de l'examen préliminaire.

2.5.1.2 Lettre de rejet à l'examen préliminaire

Une lettre de rejet peut être envoyée lorsque les renseignements requis conformément aux articles C.05.005 ou C05.008 n'ont pas été inclus dans la DEC ou la MDEC ou lorsque la réponse aux demandes d'éclaircissement n'a pas été reçue en temps opportun. 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 une nouvelle DEC ou MDEC et on assigne un nouveau numéro de contrôle conformément à la politique sur la *Gestion des présentations de drogues*³.

2.5.2 Processus d'examen

Il incombe au promoteur de régler les problèmes décelés par Santé Canada pendant le processus d'examen. Le promoteur doit fournir les renseignements demandés dans les 2 jours civils suivants [C.05.009].

³ La politique sur la *Gestion des présentations de drogues*, 1^{er} avril 2011 est disponible sur le site Web de Santé Canada.

Si le promoteur est incapable de fournir les renseignements demandés dans le délai requis, la demande peut être retirée et présentée à nouveau sans préjudice.

Un avis de non-satisfaction (ANS) peut être 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. Si le promoteur souhaite soumettre à nouveau l'information et le matériel à une date ultérieure, ceux-ci seront traités comme étant une nouvelle DEC ou MDEC et un nouveau numéro de contrôle est assigné conformément à la politique sur la *Gestion des présentations de drogues*.

Si la DEC ou MDEC est considérée acceptable, une lettre de non-objection (LNO) est émise au cours de la période d'examen.

2.6 Notifications

Les notifications doivent être données pour les changements aux DEC qui ne répondent pas aux critères des MDEC. Les changements peuvent être mis en œuvre immédiatement, mais Santé Canada doit en être informé par écrit, dans les 15 jours civils suivant la date des changements [C.05.007]. Des renseignements concernant les changements doivent être soumis sous forme de lettre d'envoi, accompagnée de tout document à l'appui. Ces renseignements seront évalués et versés au dossier. Les Notifications devraient être soumises conformément aux spécifications en vigueur, relatives aux documents électroniques (Annexe 2).

Les notifications comprennent ce qui suit :

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 2.4. Voici quelques exemples de changements (liste non exhaustive) :

NOTIFICATIONS
1. Changements mineurs aux critères d'inclusion et d'exclusion, comme les valeurs limites pour les analyses chimiques de laboratoire qui s'inscrivent dans la pratique clinique et qui sont conçues pour accroître la sûreté des participants à l'essai clinique;
2. Allongement de la période de sélection ou autres changements de nature administrative pour répondre aux contraintes logistiques associées à la conduite de l'étude, dans la mesure où ces changements ne mettent pas en cause la sûreté des participants à l'essai;
3. Changements aux renseignements administratifs, comme les nouvelles coordonnées de personnes, organismes ou autres entités participant à la conduite de l'étude;
4. Mise à jour du formulaire de consentement éclairé (ajout de nouveaux renseignements

relatifs à l'innocuité qui ne nécessitent pas un amendement au protocole);
5. Mises à jour annuelles de la brochure du chercheur (voir la section 2.8.5).

b) Les changements dans les données sur la qualité (chimie et fabrication) qui n'influent pas sur la qualité ou l'innocuité du médicament (voir la section 2.4.2 : MDEC et NDEC : Partie qualité (chimie et fabrication)).

c) Les changements décrits dans les sections 2.7.1.1 (Refus), 2.7.5 (Importation de drogues pour essais cliniques et 2.8.1 (Abandon prématuré d'un essai).

2.7 Autres exigences à observer avant d'entreprendre un essai clinique

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 promoteur doit s'assurer que l'attestation du CER et le formulaire d'*Engagement du chercheur qualifié* aient été remplis et sont conservés dans ses dossiers, et que le formulaire d'information sur le lieu de l'essai clinique ait été transmis à Santé Canada. Pour tous les produits biologiques, la DPBTG exige que les renseignements relatifs à la mise en circulation du lot soient fournis au promoteur/fabricant à l'origine de la DEC avant son utilisation dans le cadre de l'essai (voir la section 2.7.4).

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.

2.7.1 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*.

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 disponible sur le site Web de Santé Canada ou en créer un

semblable qui répond aux conditions du *Règlement* (voir ci-dessous pour obtenir de plus amples renseignements);

- c) fournir des précisions concernant tout refus du protocole par un CER, pour quelque raison que ce soit.

Un CER peut utiliser sa propre lettre d'attestation au lieu du formulaire fourni par Santé Canada. Si le CER utilise sa propre lettre, il devrait expliquer comment le CER est conforme aux conditions d'adhésion pour les CER définies dans le *Règlement*⁴ et doit attester les 2 points suivants:

- Le CER exerce ses activités d'une manière conforme aux bonnes pratiques cliniques, et
- Le CER a examiné et approuvé le formulaire de consentement éclairé et le protocole pour l'essai qui sera mené par le chercheur qualifié dont le nom figure sur l'attestation au lieu d'essai indiqué. L'approbation et les opinions du CER ont été consignées par écrit⁵.

La lettre du CER ne doit pas nécessairement contenir tous les éléments inclus dans les parties 1, 2 et 3 du formulaire « Attestation du CER » de Santé Canada.

Si le CER approuve la conduite de l'essai clinique dans plusieurs lieux, ceux-ci doivent être identifiés en reproduisant la partie 3 de l'attestation du CER autant de fois qu'il y a de lieux pour obtenir l'adresse de tous les lieux approuvés par le même CER. Seule la dernière page de l'attestation du CER porte la signature du représentant du CER. Les pages où sont présentés ces lieux d'essai clinique doivent être jointes aux parties 1 et 2, et le document doit être paginé au complet (p. ex., page 1 de 5, page 2 de 5).

Le formulaire d'*Attestation du comité d'éthique pour la recherche* ne doit être fourni que sur demande de Santé Canada. Il doit néanmoins être disponible pour chaque lieu d'essai clinique, conformément à l'article C.05.012.

2.7.1.1 Refus

À la 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.

⁴ Voir la définition à l'article C.05.001.

⁵ Tel qu'énoncé dans l'article C.05.012(3)(h) concernant la tenue des dossiers.

2.7.2 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 chercheurs secondaires.

Les chercheurs qualifiés doivent remplir le formulaire d'*Engagement du chercheur qualifié* ou créer un formulaire semblable qui répond aux conditions du *Règlement* [C.05.012(3)(f)].

Si le chercheur qualifié mène l'essai à plusieurs lieux, ceux-ci doivent être identifiés en reproduisant la partie 3 du formulaire d'*Engagement du chercheur qualifié* autant de fois qu'il y a de lieux pour obtenir l'adresse de tous les lieux sous la responsabilité du même chercheur qualifié. Seule la dernière page du formulaire d'*Engagement du chercheur qualifié* porte la signature du chercheur qualifié. Les pages où sont présentés ces lieux d'essai clinique doivent être jointes aux parties 1 et 2, et le document doit être paginé au complet (p. ex., page 1 de 5, page 2 de 5).

Si le chercheur qualifié d'un lieu donné change, un nouveau formulaire d'information sur le lieu d'essai clinique doit être transmis à Santé Canada et un nouveau formulaire d'*Engagement du chercheur qualifié* doit être conservé par le promoteur.

Il convient de préciser que le formulaire d'*Engagement du chercheur qualifié* ne doit être fourni que sur demande de Santé Canada. Il doit néanmoins être conservé par le promoteur, conformément à l'article C.05.012.

2.7.3 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 lieu d'essai clinique** pour chaque site d'essai clinique [C.05.006(1)(d)/C.05.008(1)(c)].

Un lieu d'essai clinique est l'endroit où les activités liées à l'essai sont effectuées, comme l'endroit où la drogue est administrée ou délivrée (directement ou sur ordonnance) à un sujet et où les sujets se présentent à nouveau pour se soumettre à une évaluation subséquente. Les lieux où des interventions médicales accessoires comme les radiographies, les examens d'imagerie par résonance magnétique (IRM) et les collectes de sang sont faites ne requièrent pas de formulaire d'information sur le lieu d'essai clinique.

Si le chercheur qualifié va mener l'essai clinique dans plusieurs lieux supervisés par le même CER, tous les lieux peuvent être identifiés en reproduisant la partie 3 du formulaire d'information sur le site d'essai clinique autant de fois que nécessaire. Les pages où sont

présentés ces lieux d'essai clinique doivent être jointes aux parties 1 et 2, et le document doit être paginé au complet (p. ex., page 1 de 5, page 2 de 5).

Santé Canada reconnaît que tous les renseignements requis dans le formulaire d'information sur le lieu d'essai clinique (p. ex., les dates aux encadrés 35 et 47) peuvent ne pas être disponibles au moment du dépôt. Nous rappelons aux promoteurs que même si cette information n'est pas disponible lors du dépôt de la DEC ou MDEC, il est requis avant le début de l'essai [C.05.006(1)(d)/C.05.008 (1)]. Les formulaires peuvent être télécopiés ou postés aux adresses figurant à l'Annexe 1.

Si le moindre changement est apporté au formulaire d'information sur le lieu d'essai clinique, une version révisée du formulaire doit être transmise.

2.7.4 Renseignements sur l'autorisation de mise en circulation des lots (produits biologiques)

Tous les lots de produits biologiques expérimentaux destinés à être utilisés dans le cadre d'un essai clinique sont assujettis aux exigences relatives à la mise en circulation des lots soulignées dans la *Ligne directrice à l'intention des promoteurs : Programme d'autorisation de mise en circulation des lots de drogues visées à l'annexe D (produits biologiques)*.

À l'exception des vaccins prophylactiques, la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG) exige que le promoteur/fabricant lui fournisse, avant de les utiliser dans le cadre d'un essai clinique, les renseignements suivants sur le produit final et le produit en vrac, par télécopieur :

- a. les numéros des lots de produits utilisés dans le cadre de l'essai clinique et numéros d'identification attribués aux lots de produits reçus d'ailleurs [c'est-à-dire (c-à.-d)] tous les numéros associés à un lot donné);
- b. le numéro de lot et nom du fabricant de tout excipient connexe de source humaine (p. ex., albumine humaine).

Le promoteur/fabricant est tenu de signer un document certifiant que tous les essais effectués sur la substance médicamenteuse et sur les excipients de source humaine, s'il y en a, sont complets et conformes aux exigences. Il faut envoyer par télécopieur à la DPBTG un formulaire où figure la certification requise. Le formulaire est renvoyé au promoteur/fabricant par télécopieur dans les 48 heures, pourvu que la DEC ait déjà été autorisée par la DPBTG. Dans le cas contraire, le formulaire ne sera renvoyé que quand la DEC aura été autorisée. Une fois que le formulaire lui a été retourné, le promoteur/fabricant peut utiliser le ou les lots en question.

Si le promoteur/fabricant veut utiliser un lot qui ne remplit pas toutes les exigences, il doit fournir le protocole d'essai, des explications et la justification de son utilisation, et consigner ces renseignements sur le formulaire à télécopier. Le lot ne doit pas être utilisé tant que la DPBTG ne l'a pas autorisé.

Dans le cas de la mise en circulation de lots de vaccins prophylactiques expérimentaux destinés à être utilisés dans le cadre d'une DEC acceptée, la DPBTG exigera la présentation des protocoles d'analyse et (ou) les certificats d'analyse avant l'utilisation desdits lots dans le cadre de l'essai. La DPBTG enverra une lettre officielle autorisant la mise en circulation du lot de vaccins prophylactiques en vue de son utilisation dans le cadre d'un essai clinique. Le lot ne doit pas être utilisé tant que la DPBTG ne l'a pas autorisé.

2.7.5 Importation de drogues pour essais cliniques

Pour les promoteurs d'essais cliniques canadiens qui désirent importer une drogue au Canada dans le but d'un essai clinique, une lettre de non-objection (LNO) devra être fournie au moment de l'importation afin de faciliter l'expédition et pour démontrer la conformité à l'article C.05.006 ou C.05.008 du *Règlement*.

Toute délégation de droits d'importation à des tiers devrait être clairement articulée grâce à un accord écrit. Les systèmes doivent être en place pour la surveillance, les conditions d'entreposage, le transport et la disposition de la drogue importée. Indépendamment des accords en place pour l'importation du produit, le promoteur assume en dernier ressort la responsabilité de la fabrication, la manipulation et de l'entreposage approprié du produit à être utilisé dans l'essai clinique.

Si les drogues pour l'essai clinique doivent être importées, les importateurs devraient être autorisés par le promoteur. Cette information devrait être incluse à l'annexe 1 du formulaire HC / SC 3011 et devrait être fournie au moment de la demande. Si les drogues seront expédiées à des sites d'essais cliniques individuels, l'annexe 1 peut être reproduite autant de fois que nécessaire pour enregistrer tous les sites. Une copie de l'annexe 1 devrait être incluse dans la livraison avec la LNO.

2.7.5.1 Importation de drogues supplémentaires

Dans le cas où des drogues supplémentaires (p. ex., les médicaments comparateurs, concomitants et de secours) sont importées dans le but de l'essai clinique, nous demandons qu'une liste de ces drogues soit spécifiée à la section 1.2.3 de la Demande d'essai clinique (DEC) à l'aide du formulaire (Résumé des drogues supplémentaires pouvant être importées pour un essai clinique) dans l'Annexe 4 de cette ligne directrice.

Le formulaire peut être reproduit pour refléter tous les autres drogues qui vont être importés en vue de faciliter l'évaluation de l'admissibilité des envois au point d'entrée.

Si cette information n'est pas connue au moment de la demande, ou change après l'autorisation de la DEC, les promoteurs peuvent soumettre cette information à la Direction d'examen pertinente, quand elle devient disponible, comme une notification-DEC.

Le formulaire des drogues supplémentaires sera signé par un fonctionnaire de Santé Canada et retourné au promoteur. Une copie du formulaire signé ainsi que la LNO (et l'annexe 1 du formulaire HC / SC 3011, le cas échéant) devraient être inclus dans l'envoi pour faciliter l'évaluation de l'admissibilité des envois au point d'entrée.

Pour les drogues figurant sur le formulaire des drogues supplémentaires, veuillez noter les points suivants:

a) Produits pharmaceutiques :

- Le produit devrait avoir un équivalent canadien sur le marché et devrait provenir d'une source d'une entité étrangère acceptable (à savoir l'Australie, la Suisse, le Japon, Union européenne, États-Unis). Ces drogues doivent également être identifiées dans le protocole.

b) Produits biologiques et radiopharmaceutiques :

- Pour les comparateurs ou les drogues concomitantes commercialisées au Canada, mais provenant d'une entité étrangère, une justification doit être fournie pour démontrer l'équivalence avec le produit commercialisé au Canada. Ces drogues doivent également être identifiées dans le protocole.

Les drogues qui ne sont pas autorisées pour le marché canadien (par exemple, les drogues nouvelles) ou les produits destinés à être utilisés à l'extérieur de l'étiquette canadienne équivalente sont considérés comme expérimentaux et ne seraient pas admissibles sur le formulaire des drogues supplémentaires, mais devraient être plutôt inclus dans le formulaire HC / SC 3011 au moment du dépôt de la demande. Veuillez-vous référer à la section 2.3 du présent document pour connaître les exigences de dépôt.

2.8 Exigences suite à l'autorisation

2.8.1 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].

La notification doit comprendre les renseignements suivants :

- a) exposé détaillé du ou des motifs de l'abandon;
- b) description des répercussions de l'abandon sur les essais prévus ou en cours 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 a cessé aux lieux où l'essai a été interrompu; 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 ou d'un site d'essai clinique à l'extérieur du Canada, lorsque des essais équivalents sur le médicament sont en cours au Canada si on a mis fin à cet essai en raison de problèmes d'innocuité. La notification doit comprendre les renseignements décrits aux alinéas a), b) et c) ci-dessus.

2.8.2 Reprise d'un essai

En vertu de l'article C.05.015(2) du *Règlement*, le promoteur peut reprendre l'essai en totalité ou aux lieux où l'essai a été interrompu, après avoir soumis les renseignements suivants :

- 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.

Les renseignements ci-dessus peuvent être présentés sous la forme d'une NDEC si aucun changement n'a été apporté au protocole de l'essai ou à la section sur la chimie et la fabrication. L'essai peut ensuite suivre son cours. Lorsqu'un changement a été apporté au protocole de l'étude ou à la section sur la chimie et la fabrication, les renseignements doivent être transmis au moyen d'une MDEC (voir la section 2.4). Le promoteur ne peut reprendre l'essai qu'après l'envoi d'une lettre de non-objection (LNO) par la direction appropriée ou lorsque l'échéance de 30 jours par défaut s'est écoulée sans objections. Les promoteurs doivent également soumettre un formulaire ILEC avant la reprise de l'essai clinique.

2.8.3 Fin de l'étude/fermeture des lieux de l'essai

Le promoteur est tenu d'aviser la (les) direction(s) pertinente(s) (au moyen d'une NDEC) lorsqu'un essai clinique est terminé ou qu'un lieu de l'essai clinique est fermé.

Mise à part la suspension, l'annulation ou la clôture d'un essai clinique au Canada, dans sa totalité, une étude est considérée comme étant terminée après que le dernier sujet a terminé dans l'ensemble la visite de « fin de l'étude ». La « visite de fin de l'étude » est la dernière visite en lien avec les tests et les procédures exigés par l'étude, y compris la collecte de tout dernier effet indésirable potentiel lié à l'étude, et a lieu habituellement quelque temps après que le sujet a terminé ou cessé de prendre le médicament à l'étude. La « visite de fin de l'étude » est normalement une visite en personne mais, pour certaines études, il peut s'agir d'un appel téléphonique.

Certains essais, comme les essais menés en oncologie, comportent un suivi à long terme des issues (p. ex., la survie) qui requiert de communiquer avec le sujet ou un membre de sa famille pour déterminer l'issue en question. Cependant, l'essai ne serait pas considéré être toujours en cours si tous les sujets inclus avaient globalement cessé les traitements, les tests et les procédures liés à l'étude, et avaient terminé la visite de « fin de l'étude », y compris tout suivi de l'innocuité.

Toutefois, il convient de souligner qu'il peut y avoir certains scénarios [p. ex., des thérapies géniques, des médicaments ayant une demi-vie très longue (c.-à-d. plusieurs mois)] selon lesquels une étude peut être considérée être en cours au-delà de la période de traitement à l'étude, c.-à-d. qu'une surveillance et une déclaration des effets indésirables à long terme seraient requises conformément au titre 5. Les exigences relatives à la

déclaration des effets indésirables dans le cadre d'un tel suivi à long terme sont normalement décrites dans le protocole de l'étude et sont acceptées conjointement par le promoteur et Santé Canada avant l'autorisation de l'essai clinique au Canada.

2.8.4 Déclarations relatives à l'innocuité après l'envoi d'une Lettre de non-objection (LNO)

2.8.4.1 Effets indésirables aux médicaments

Durant un essai clinique, le promoteur doit informer Santé Canada le plus rapidement possible de tout effet au médicament grave et imprévu observé au Canada ou à l'étranger [C.05.014]:

- 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;
- c) si l'effet entraîne la mort ou peut mettre la vie en danger, dans les 7 jours suivant le moment où il a pris connaissance de la situation. Dans les 8 jours suivant la notification initiale de l'effet indésirable pouvant entraîner la mort ou mettre la vie en danger, il doit soumettre à Santé Canada un rapport aussi détaillé que possible. Les rapports de suivi 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.

2.8.4.2 Critères de déclaration des effets indésirables

Chaque cas d'effet indésirable assujéti au régime de déclaration rapide à Santé Canada doit faire l'objet d'une déclaration distincte englobant les éléments de données prévus 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*. Une déclaration rapide est requise pour les événements qui répondent aux trois critères suivants : événement grave, inattendu, avec une relation de cause à effet possible.

1) Grave :

Tout fait médical fâcheux qui, quelle que soit la dose :

- entraîne la mort;
- met la vie en danger;
- exige l'hospitalisation du patient ou la prolongation de son hospitalisation;
- entraîne une invalidité ou une incapacité persistante ou marquée;

- est une malformation congénitale.

2) Caractère prévisible d'un effet indésirable :

Un effet indésirable « inattendu » est un effet dont la nature ou la gravité cadre avec les renseignements figurant dans le(s) document(s) source(s) pertinent(s), comme la brochure du chercheur ou la monographie du produit. Jusqu'à ce que les documents sources soient modifiés, une déclaration accélérée est requise si l'effet se manifeste à plusieurs reprises.

Les rapports qui fournissent des éléments d'information complémentaires pertinents sur la spécificité ou l'intensité d'un effet indésirable sérieux connu et déjà déclaré auparavant constituent des effets imprévisibles. Autrement dit, un effet plus spécifique ou plus grave que la brochure du chercheur ne le décrit doit être considéré comme « imprévisible » et doit être signalé (p. ex., une hépatite, puis un premier rapport de suivi indiquant une hépatite fulminante).

3) Relation de cause à effet

Pour les cas survenant au cours des essais cliniques, la cause de l'incident doit être évaluée :

- Tous les incidents que le professionnel de la santé **ou** le promoteur produisant le rapport considère comme pouvant raisonnablement présenter une relation de cause à effet avec le produit médicinal sont en fait des effets indésirables et doivent être signalés.

- Les effets indésirables qui ne sont pas liés au médicament à l'étude de l'avis du chercheur et du promoteur ne doivent pas être déclarés.

Pour des précisions sur les exigences relatives à la déclaration des effets indésirables, consulter, sur le site Web de Santé Canada, la ligne directrice E2A : *Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : définitions et normes relatives à la déclaration rapide - rappel pour les promoteurs*, (http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/efficac/e2a_pre_notice_avis-fra.php).

2.8.4.3 Mode de déclaration

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, postés ou télécopiés à :

Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques

Produits biologiques et radiopharmaceutiques

Télécopieur : 613-957-0364

Direction des produits thérapeutiques

Produits pharmaceutiques

Télécopieur : 613-941-2121

2.8.4.4 Transmission des renseignements relatifs à l'innocuité

Santé Canada peut demander à un promoteur, en tout temps pendant un essai clinique en cours, de lui transmettre des renseignements sur les dossiers tenus en vertu de l'article C.05.012 afin d'évaluer l'innocuité de la drogue. Le rapport relatif à l'innocuité peut inclure une liste de **tous les événements graves** et (ou) des autres effets indésirables attendus et imprévus.

2.8.4.5 Paramètres d'évaluation de l'essai

Lorsque la mort ou une autre issue grave est le **principal paramètre d'évaluation de l'efficacité** d'un essai clinique, il faut indiquer clairement dans le protocole le ou les événements graves qui seront traités comme des effets liés à maladie et qui ne sont pas assujettis aux exigences en matière de déclaration rapide.

2.8.4.6 Renseignements additionnels relatifs à l'innocuité

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.

Ces renseignements devraient être soumis, s'il y a lieu, à l'une ou l'autre des entités suivantes :

Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques

Produits biologiques et radiopharmaceutiques **Télécopieur : 613-957-0364**

Bureau des essais cliniques, Direction des produits thérapeutiques

Produits pharmaceutiques **Télécopieur : 613-954-4474**

Les promoteurs doivent se reporter aux lignes directrices ICH E6 : *Les bonnes pratiques cliniques* et E2A : *Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments* pour connaître les exigences relatives à la déclaration des problèmes d'innocuité à l'intention du (des) chercheur(s) qualifié(s) et de leur(s) comité(s) d'éthique de la recherche.

2.8.5 Mise à jour de la brochure du chercheur

Conformément aux BPC de l'ICH, la brochure du chercheur, y compris tous les renseignements relatifs à l'innocuité et le statut global, doivent être examinés au moins tous les ans et révisés si nécessaire. Une révision plus fréquente peut s'avérer nécessaire selon le stade de développement et l'obtention de nouveaux renseignements pertinents. Si le promoteur prévoit de soumettre une DEC ou s'il prévoit ou est tenu de soumettre une MDEC ou une NDEC, la brochure du chercheur mise à jour doit être transmise avec la demande. Sinon, la brochure du chercheur mise à jour doit être soumise séparément sous la forme d'une NDEC et comprendre un énoncé confirmant que le protocole et (ou) le formulaire de consentement éclairé de tous les essais en cours ne nécessitent aucune modification suite à la mise à jour de la brochure du chercheur. Dans tous les cas, la brochure du chercheur mise à jour doit être accompagnée d'une liste des modifications qui décrit clairement les sections qui ont changé, y compris une justification pour chaque changement.

2.8.6 Registres se rapportant aux Demande d'essai clinique (DEC) et aux Modification de demande d'essai clinique (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, indiquant :
 - 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 du formulaire 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 indiquant qu'il a examiné et approuvé le protocole et le formulaire 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 *Règlement* en vigueur durant vingt-cinq ans.

Les registres doivent être fournis à la direction pertinente dans un délai de deux (2) jours suivant la demande 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].

2.8.7 Exigences en matière d'étiquetage

L'étiquetage des fournitures médicamenteuses d'essais cliniques doit être conforme à l'article C.05.011 du *Règlement sur les aliments et drogues*. Les étiquettes ne doivent être fournies que sur demande de la direction appropriée.

Les exigences **en matière d'étiquetage**, aux termes des dispositions du titre 5 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* [C.05.011], sont les suivantes :

Malgré les autres dispositions du présent règlement relatives à l'étiquetage, le promoteur doit veiller à ce que la drogue porte une étiquette sur laquelle figurent, dans les deux langues officielles, les renseignements suivants :

- a) une mention indiquant que la drogue est de nature expérimentale et ne doit être utilisée que par un chercheur qualifié;
- b) le nom, le numéro ou la marque d'identification de la drogue;
- c) la date limite d'utilisation de la drogue;
- d) les conditions d'emménagement recommandées de la drogue;
- e) le numéro de lot de la drogue;
- f) les nom et adresse du promoteur;
- g) le code ou l'identification du protocole;
- h) si la drogue est un produit pharmaceutique radioactif au sens de l'article C.03.201, les renseignements exigés par le sous-alinéa C.03.202(1)(b)(vi).

ANNEXE 1 : LISTE DES ADRESSES PERTINENTES

Produits pharmaceutiques

Bureau des essais cliniques
Direction des produits thérapeutiques
Holland Cross, tour B, 5^e étage
Indice de l'adresse 3105A
1600 rue Scott
Ottawa (Ontario)
Canada
K1A 0K9

Télécopieur : 613-946-7996

Questions générales :

Courriel : OCT_BEC_Enquiries@hc-sc.gc.ca

Notifications de demande d'essai clinique :

Courriel :

OCT_BEC_CTA-N-DEC@hc-sc.gc.ca

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

Courriel : lieu.essai.clinique@hc-sc.gc.ca

Produits biologiques et radiopharmaceutiques

Division des affaires réglementaires
Direction des produits biologiques et thérapies
100 Promenade Eglantine
Tunney's Pasture
Indice de l'adresse 0601C
Ottawa (Ontario)
Canada
K1A 0K9

Télécopieur : 613-946-9520

Questions générales :

Courriel : BGTD_ORA@hc-sc.gc.ca

Notifications de demande d'essai clinique

Courriel :

BGTDPBTG.CTANDEC@hc-sc.gc.ca

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

Courriel :

BGTDPBTG.CTSIFILEC@hc-sc.gc.ca

ANNEXE 2 : LISTE DES SITES WEB UTILES

Biodisponibilité et bioéquivalence

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

Bonnes pratiques cliniques

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/clini-pract-prat/index-fra.php>

Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/index-fra.php>

Direction des produits thérapeutiques

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

Direction générale des produits de santé et des aliments

<http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/branch-dirgen/hpfb-dgpsa/index-fra.php>

Directives : matériels médicaux

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/md-im/applic-demande/guide-ld/index-fra.php#guidance_devices

Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains
(2^e édition)

<http://www.pre.ethics.gc.ca/fra/policy-politique/initiatives/tcps2-epc2/Default/>

Essais cliniques pour les produits de santé naturels

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/docs/clini_trials-essais_nhp-psn-fra.php

Examen de la réglementation des essais cliniques : mesures ciblées pour un cadre renforcé

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/consultation/clini-rev-exam/ct_regrev_ce_exareg-fra.php

Examen du cadre de réglementation des essais cliniques de 2001 : Partie C, Section 5 du
Règlement sur les aliments et drogues

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/consultation/clini-rev-exam/ctrf_dd_eccr_dt_2007-03-26-fra.php

International Conference on Harmonisation

<http://www.ich.org/>

Les pratiques exemplaires dans la recherche en santé avec des enfants et des adolescents

<http://www.genomicsandpolicy.org/pratiques-exemplaires.html>

Santé Canada

<http://www.hc-sc.gc.ca/index-fra.php>

Les documents suivants peuvent être utiles lors de la préparation d'une demande :

Attestation du comité d'éthique pour la recherche

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/applications/clini/form/reb_attest_form-fra.php

Avis : Lignes directrices en matière de données sur la qualité pour la mise en œuvre du format « Common Technical Document » pour les produits biologiques

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/applic-demande/guides/qualit/prod/tech-doc-biologic/ctd_bgtd-dpbgt_notice-avis-fra.php#cont

Avis : Préparation des activités de réglementation des essais clinique en format « électronique autre que le format eCTD »

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clini/cta_dec_elec_spec_gd_ld-fra.php

Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Document cadre

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/postnoc_change_apresac/noc_pn_framework_ac_sa_cadre-fra.php

Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Document sur la qualité

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/postnoc_change_apresac/noc_pn_quality_ac_sa_qualite-fra.php

Document d'orientation : Les exigences d'importation pour les produits de santé en vertu de la Loi sur les aliments et drogues et ses règlements (GUI-0084)

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/import-export/gui-0084_biu-uif-fra.php

Élaboration d'une demande d'essai expérimental - Instruments médicaux, version 3 [22 février 1999]

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/md-im/applic-demande/guide-ld/md_gd_ita_im_ld_aee-fra.php

Élaboration d'une demande d'essai expérimental - Instruments diagnostiques in vitro (IDIV), version 3 [22 février 1999]

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/md-im/applic-demande/guide-ld/test_iv3-fra.php

Formulaire I du CIOMS

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/md-im/applic-demande/guide-ld/test_iv3-fra.php

Formulaire de demande d'exemption pour l'utilisation d'une substance désignée à des fins scientifiques

<http://www.hc-sc.gc.ca/hc-ps/substancontrol/exemptions/applic-sci-en-fra.php>

Formulaire d'information sur le lieu d'essai clinique

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

E2A : Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : Définitions et normes relatives à la déclaration rapide - rappel pour les promoteurs

http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/efficac/e2a_pre_notice_avis-fra.php

EIM abrégé de déclaration rapide à utiliser pour les EIM se produisant lors d'essais cliniques

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

Politique d'importation et d'exportation des produits de santé en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* et de ses *règlements* (POL-0060)

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/import-export/pol-0060_biu-uif-fra.php

Produits mixtes : Médicaments et matériels médicaux

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/pol/combo_mixte_pol_2006-fra.php

Ligne directrice de l'industrie : gestion des présentations de drogues

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/mgmt-gest/mands_gespd-fra.php

Ligne directrice : données d'études non cliniques en laboratoire à l'appui des demandes et des présentations de drogues : respect des bonnes pratiques de laboratoire

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/glp_bpl-fra.php

Ligne directrice en matière de qualité (chimie et fabrication) : demandes d'essais cliniques (DEC) pour les produits pharmaceutiques

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clini/qual_cta_dec-fra.php

Lignes directrices sur les dossiers relatifs aux essais cliniques (Guide-0068)

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/clini-pract-prat/docs/gui_68_tc-tm-fra.php

Ligne directrice : Préparation des activités de réglementation des drogues en format « électronique autre que le format eCTD »

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ctd/gd_prep_non_ectd_ld-fra.php

Ligne directrice - Rapports de mises à jour périodiques sur la pharmacovigilance relatif aux produits en développement (RPP-D) - International Conference on Harmonisation (ICH) thème E2F

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/efficac/e2f-step4-etap4-fra.php>

Manuel d'essais cliniques

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clini/cta_intro-fra.php

Modèle d'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des protocoles - Demande d'essai clinique

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/templates-modeles/pseat_cta_meiep_dec-fra.php

Santé Canada 3011 : Formulaire de présentation de médicament pour usage humain et vétérinaire, produits désinfectants, et demande/attestation d'essai clinique

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/form/hc3011_sc3011-fra.php

Sommaire global de la qualité - Entités chimiques Demande d'essai clinique - Phase I (SGQ-EC (DEC - Phase I)) [2008-11-12]

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/templates-modeles/qossecta_sgqecdec_ph_i-fra.php

Sommaire global de la qualité - Entités chimiques Demande d'essai clinique - Phase II (SGQ-EC (DEC - Phase II)) [2008-11-12]

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/templates-modeles/qossecta_sgqecdec_ph_ii-fra.php

Sommaire global de la qualité - Entités chimiques Demande d'essai clinique - Phase III (SGQ-EC (DEC - Phase III)) [2008-11-12]

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/templates-modeles/qossecta_sgqecdec_ph_iii-fra.php

Produits biologiques - Lignes directrices :

Ligne directrice à l'intention de l'industrie, Préparation des données sur la qualité pour les présentations de drogues dans le format CTD : Produits biologiques ou issus de la biotechnologie
Date : 2004/05/25

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/applic-demande/guides/qualit/prod/tech-doc-biologic/ctd_biotech-fra.php

Ligne directrice à l'intention de l'industrie, Préparation des données sur la qualité pour les présentations de drogues dans le format CTD : Produits sanguins, Date : 2004/05/25

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/applic-demande/guides/qualit/prod/tech-doc-biologic/ctd_blood-sang_prods-fra.php

Ligne directrice à l'intention de l'industrie, Préparation des données sur la qualité pour les présentations de drogues dans le format CTD : Produits biothérapeutiques conventionnels
Date : 2004/05/25

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/applic-demande/guides/qualit/prod/tech-doc-biologic/ctd_convbio-fra.php

Ligne directrice à l'intention de l'industrie, Préparation des données sur la qualité pour les présentations de drogues dans le format CTD : Vaccins, Date : 2004/05/25

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/applic-demande/guides/qualit/prod/tech-doc-biologic/ctd_vacc-fra.php

Ligne directrice à l'intention des promoteurs : Programme d'autorisation de mise en circulation des lots de drogues visées à l'annexe D (produits biologiques), Date : 2005/06/01

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/applic-demande/guides/lot/gui_sponsors-dir_promoteurs_lot_program-fra.php

Produits radiopharmaceutiques/générateurs - Ligne directrice :

Ligne directrice à l'intention de l'industrie, Préparation des données sur la qualité des produits radiopharmaceutiques (drogues visées à l'annexe C) à l'aide des modules du sommaire des données sur la qualité des produits radiopharmaceutiques (SDQ-R) et document certifié d'information sur les produits pharmaceutiques (DCI-R)

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/applic-demande/guides/radiopharm/qisr-sdqr_guide-fra.php

Produits radiopharmaceutiques - Modèles :

Sommaire des données sur la qualité des produits radiopharmaceutiques (SDQ-R)

Courriel : DPBTG_BAR@hc-sc.gc.ca

Sommaire des données sur la qualité des produits radiopharmaceutiques émetteurs de positrons (SDQ-RÉP) [non affiché à l'externe en date de janvier 2011]

**ANNEXE 3 : APPERÇU DE LA DEMANDE D'ESSAI CLINIQUE (DEC) ET AUX
MODIFICATION DE DEMANDE D'ESSAI CLINIQUE (MDEC)**

Module	Contenu de la Présentation
1	Information concernant l'administration et le produit
1.0	Correspondance
1.0.1	Lettre de présentation
1.0.5	Information provenant des réunions
1.1	Table des matières
1.2	Renseignements sur l'administration
1.2.1	Formulaires de demande
1.2.3	Formulaires de certification et d'attestation
1.2.5	Information sur la conformité et les sites
1.2.5.1	Formulaires d'information sur le lieu d'essai clinique (ILEC)
1.2.6	Autorisation du partage d'information
1.2.7	Renseignements à l'échelle internationale
1.2.9	Autres renseignements sur l'administration
1.3	Renseignements sur le produit
1.3.4	Brochure du chercheur
1.4	Sommaires de Santé Canada
1.4.1	Modèle d'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des protocoles - Demande d'essai clinique (MEIEP-DEC)
1.7	Information sur les essais cliniques
1.7.1	Protocole d'étude
1.7.2	Formulaire du consentement éclairé
1.7.3	Refus du Comité d'éthique de la recherche (CER) canadienne
1.7.4	Renseignements sur les demandes antérieures
2	Sommaires du Common Technical Document
2.1	Table des matières
2.3	Sommaire global sur la qualité (SGQ)
3	Qualité (le cas échéant)
3.1	Table des matières du module 3
3.2	Corps des données
3.3	Références bibliographiques

ANNEXE 4 : RÉSUMÉ DES DROGUES SUPPLÉMENTAIRES POUVANT ÊTRE IMPORTÉES POUR UN ESSAI CLINIQUE**Résumé des drogues supplémentaires pouvant être importées pour un essai clinique**

Numéro du protocole d'essai clinique (doit être assigné)	Titre du protocole d'essai clinique
--	-------------------------------------

Nom du médicament tel qu'indiqué sur l'étiquette de commercialisation	
Nom du pays où le médicament est commercialisé	
Nom de l'entreprise tel qu'indiqué sur l'étiquette de commercialisation	
Nom commun de l'ingrédient actif	
La forme posologique	
La concentration	

Ce tableau peut être reproduit autant de fois que nécessaire pour couvrir tous les produits médicamenteux supplémentaires destinés à être importés.

Je, soussigné(e), atteste que les renseignements et les documents inclus dans cette annexe sont exacts et complets.

Nom du signataire autorisé	Signature	Date		
		AAAA	MM	JJ
Titre	Téléphone :	Télécopieur :		
Nom de la société à laquelle le signataire autorisé appartient				

USAGE RÉSERVÉ À SANTÉ CANADA

Date de réception			Numéro de contrôle DSTS				
AAAA	MM	JJ					
Nom du signataire autorisé			Téléphone :		Signature		
Titre:			Télécopieur :		Date d'envoi :		
					AAAA	MM	JJ