

TYPE DE DOCUMENT: Procédure	NUMÉRO D'IDENTIFICATION : RE-PRO-MON07
<small>* Écrire le nom de l'acronyme de la direction</small>	
CE DOCUMENT ANNULE LA VERSION QUI PORTAIT LE TITRE SUIVANT :	
MON07 – Conduite d'une étude lors d'une soumission pour demande d'essai clinique (DEC), Centre de santé et de services sociaux de Rimouski-Neigette, 15 janvier 2015.	
CE DOCUMENT S'ADRESSE AUX PERSONNES SUIVANTES :	
Au personnel et gestionnaires de la PDGA – secteur recherche, à l'investigateur / chercheur qualifié et à son équipe, de même qu'à tout le personnel de l'établissement qui travaille à la réalisation d'un essai clinique avec des sujets humains	
CE DOCUMENT EST ACCESSIBLE :	
<input type="checkbox"/> Répertoire commun <input checked="" type="checkbox"/> Site Internet <input type="checkbox"/> Intranet <input type="checkbox"/> Autre Veuillez préciser	
NOMBRE DE PAGES	10 pages incluant les annexes
RESPONSABLE DE L'APPLICATION	Présidence-direction générale adjointe – secteur recherche
RESPONSABLE DE LA CODIFICATION ET DE LA CONSERVATION DU DOCUMENT	Bureau de la recherche
INSTANCE(S) CONSULTÉE(S)	Présidence-direction générale adjointe – 2019-02-28
RESPONSABLE DE L'ADOPTION OU DE LA REVISION FINALE	Daniel Côté, PDGA
DATE DE LA MISE EN VIGUEUR	2019-04-30
DATE DE L'ADOPTION OU DATE DE LA REVISION ET NUMERO DE RESOLUTION DU C.A.	2019-03-01
REVISION	La révision s'effectue aux trois ans ou lorsque requis

PROCÉDURE

**Soumission d'une demande d'essai clinique à Santé
Canada
(RE-PRO-MON07)**

Présidence-direction générale adjointe – secteur recherche

1^{er} mars 2019

SOUSSION D'UNE DEMANDE D'ESSAI CLINIQUE À SANTÉ CANADA

1. Objectif

Ce mode opératoire normalisé (MON) a pour objectif de guider l'investigateur / chercheur qualifié qui est à la fois le promoteur, ci-après nommé promoteur-investigateur, dans la conduite d'un essai clinique lorsque cet essai fait l'objet d'une demande d'essai clinique (DEC) à Santé Canada.

2. Cadre juridique

Les projets de recherche sous l'autorité de Santé Canada doivent se conformer aux « Ligne directrice, Bonnes pratiques cliniques (BPC) : addenda intégré de l'E6(R1) ICH thème E6(R2), Direction générale des produits de santé et des aliments, Santé Canada, 2017-05-25 » et à la Partie C du Titre 5 du Règlement sur les aliments et drogues – Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains (loi sur les aliments et drogues (C.05.001)).

3. Champs d'application

Ce MON s'applique au personnel et gestionnaires de la PDGA – secteur recherche, à l'investigateur / chercheur qualifié et à son équipe, de même qu'à tout le personnel de l'établissement qui travaille à la réalisation d'un essai clinique avec des sujets humains.

4. Responsabilités

4.1. La recherche est sous la responsabilité du président directeur-général adjoint (PDGA). À ce titre, le PDGA ou son délégué est responsable de :

- 4.1.1. Approuver ce MON de site, ou sa mise à jour, selon le processus interne de validation des procédures de l'établissement;
- 4.1.2. Informer les membres du comité d'éthique de la recherche (CER) de l'existence des MON de site en application dans son établissement;
- 4.1.3. Implanter et de gérer les MON de site dans son établissement;
- 4.1.4. Soutenir les investigateurs / chercheurs qualifiés et leurs équipes pour assurer le respect des exigences réglementaires.

4.2. Le promoteur- investigateur est responsable de :

- 4.2.1. S'assurer que, durant l'essai clinique qu'il supervise, son équipe de recherche se conforme à ce MON;
- 4.2.2. S'assurer de la mise en œuvre, de la gestion et du financement d'un essai clinique.

4.3. Le promoteur est responsable de :

- 4.3.1. S'assurer que l'essai se déroule conformément aux BPC dans chaque site d'étude participant.

5. Procédures

5.1. Généralités

- 5.1.1. Santé Canada réglemente la vente et l'importation d'une drogue destinée à un essai clinique sur des sujets humains. Le titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues, établit les exigences applicables pour les demandes que doivent présenter les promoteurs-investigateurs qui souhaitent effectuer des essais cliniques avec médicaments chez l'humain.
- 5.1.2. Le promoteur-investigateur est soumis aux mêmes obligations que le promoteur.
- 5.1.3. Avant le début d'un essai, le promoteur-investigateur doit s'assurer que Santé Canada et le CER n'ont soulevé aucune objection contre la demande d'essai clinique. Pour les essais de phase I à III, l'avis de conformité de Santé Canada (LNO : Lettre de non-objection) et l'approbation finale écrite du CER doivent avoir été reçus avant de débiter le recrutement des patients à un essai clinique. Le promoteur-investigateur doit également s'assurer d'obtenir l'autorisation de la personne formellement mandatée de son établissement qui confirme que le projet a fait l'objet d'un examen éthique, scientifique et de convenance.

5.2. Exigences

- 5.2.1. Avant d'entreprendre un essai clinique au Canada, il faut déposer une Demande d'essai clinique (DEC). Santé Canada examine la demande et si des lacunes sont décelées, elle doit aviser le promoteur-investigateur dans un délai de 30 jours. Les DEC sont exigées des promoteurs-investigateurs pour :
 - a) Tous les essais de phase I à III visant la mise au point de médicaments;
 - b) Des études comparatives de biodisponibilité;
 - c) L'essai clinique d'un médicament commercialisé dont l'usage déborde les paramètres de l'avis de conformité (AC) ou de la demande d'identification numérique de la drogue (DIN).
- 5.2.2. Avant d'entreprendre l'essai clinique ou les modifications à l'essai clinique, le promoteur-investigateur doit remplir et soumettre un formulaire d'information concernant le site d'essai clinique. Ce formulaire doit être rempli pour chaque lieu d'essai clinique. La date du début d'un essai clinique, aux fins du formulaire d'information sur le lieu d'essai clinique, est la date à laquelle le lieu de l'essai clinique, sera prêt à recruter les sujets qui y participeront.
- 5.2.3. Si aucune lacune n'a été décelée et que la DEC est considérée acceptable, un avis de conformité (LNO) est, dans les 30 jours de la demande, émis et acheminé par Santé Canada au promoteur-investigateur. Cette lettre doit être conservée avec la documentation essentielle à l'essai tel que décrit dans le

5.3. Préparation et dépôt d'une DEC

- 5.3.1. Les principaux documents nécessaires à la préparation d'une DEC sont :
- a) Le formulaire de présentation des médicaments (HC/SC 3011);
 - b) Le protocole de l'essai;
 - c) Le résumé du protocole;
 - d) Le formulaire de consentement éclairé (FCE);
 - e) L'attestation du CER et un formulaire d'engagement du chercheur;
 - f) La brochure de l'investigateur ou la monographie du produit et les renseignements sur la composition et la qualité (chimie et fabrication);
- 5.3.2. La plupart des DEC pour lesquelles il faut fournir des renseignements sur la composition et la qualité du produit (chimie et fabrication), une autorisation du partage de l'information permettant à Santé Canada d'accéder aux fichiers doit être soumise.
- 5.3.3. Les renseignements requis doivent être transmis à Santé Canada par voie électronique. Le promoteur doit veiller à ce qu'aucune activité liée à l'essai ne soit engagée avant la réception de la lettre de non-objection (LNO).

5.4. Modification à une DEC

- 5.4.1. Les modifications à une DEC (MDEC) sont des demandes dans lesquelles le promoteur-investigateur fournit des renseignements à l'appui de changements à une demande préalablement approuvée.
- 5.4.2. Les MDEC doivent être approuvées par Santé Canada avant la mise en œuvre des changements.
- 5.4.3. Lorsqu'un promoteur-investigateur souhaite apporter des changements à une DEC en cours d'examen, il doit retirer la DEC active et en soumettre une nouvelle.
- 5.4.4. Si le promoteur-investigateur est tenu d'apporter immédiatement une ou plusieurs des modifications visées au paragraphe (2) de l'article C.05.008, parce que l'essai clinique ou l'usage du médicament dans le cadre de l'essai clinique met en danger la santé d'un sujet participant ou de toute autre personne, il peut le faire sans attendre l'examen de Santé Canada. Toutefois, il devra fournir à Santé Canada, les renseignements requis au paragraphe de l'article C.05.008 dans les 15 jours suivant la date de la modification.
- 5.4.5. Le promoteur-investigateur doit déposer une MDEC lorsque :
- a) Une modification du protocole a une incidence sur la sélection, les critères de sélection, le suivi ou le renvoi d'un sujet participant à l'essai clinique;
 - b) Une modification du protocole a une incidence sur l'évaluation de l'efficacité clinique de la drogue;
 - c) Une modification du protocole modifie le risque pour la santé d'un sujet participant à l'essai clinique;
 - d) Une modification du protocole a une incidence sur l'évaluation de

l'innocuité de la drogue;

- e) Une modification du protocole prolonge la durée de l'essai clinique;
- f) Une modification des renseignements sur la chimie et la fabrication de la drogue a une incidence sur l'innocuité ou la qualité de celle-ci.

5.5. Notification à Santé Canada

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

- a) Les changements au protocole qui ne compromettent pas la sécurité des sujets participant à l'essai;
- b) L'information sur la fermeture d'un site ou l'achèvement d'un essai clinique;
- c) La fin prématurée d'un essai clinique, en totalité ou dans l'un des lieux d'essai, pour des raisons non liées à la sécurité des sujets participant à l'essai (par exemple des raisons administratives, des problèmes de recrutement, etc.);
- d) Les changements dans les données sur la qualité (chimie et fabrication) qui n'influent pas sur la qualité ou l'innocuité du médicament, par exemple :
 - Dans le cas des produits pharmaceutiques : augmentation de la production sans changement dans le procédé;
 - Resserrement des spécifications actuelles des tests;
 - Changements concernant les laboratoires d'essai sous contrat;
 - Changements dans le matériel d'emballage;
 - Dans le cas des produits pharmaceutiques : prolongation du délai de péremption;
 - Dans le cas des produits pharmaceutiques : tout changement apporté aux renseignements sur la chimie et la fabrication de la drogue qui n'a aucune incidence sur la qualité ou l'innocuité de celle-ci selon les critères mentionnés en 4.3.

5.6. Évaluation de suivi ou d'abandon d'une DEC

5.6.1. Le promoteur-investigateur doit, à la suite de l'approbation réglementaire d'une DEC ou d'une MDEC, soumettre sous forme de notification, toute information concernant les refus d'autres organismes réglementaires ou CER.

5.6.2. En cas d'abandon d'un essai clinique pour lequel une DEC ou MDEC a été déposée au Canada, en totalité ou dans l'un des sites d'étude, le promoteur-investigateur doit informer Santé Canada le plus tôt possible dans les 15 jours civils suivant la date de l'abandon. La notification doit comprendre les renseignements suivants :

- a) Exposé détaillé des motifs de l'abandon;

- b) Description des répercussions de l'abandon sur les essais prévus ou en cours du médicament au Canada;
 - c) Attestation confirmant que tous les investigateurs / 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 que la vente ou l'importation du médicament à tous les lieux d'essai en cause a été interrompue;
 - e) Confirmation que des mesures raisonnables seront prises en vue d'assurer le renvoi de toute quantité inutilisée du médicament.
- 5.6.3. Le promoteur-investigateur doit également aviser Santé Canada de l'abandon prématuré d'un essai clinique à l'extérieur du Canada, lorsque des équivalents sont en cours au Canada.
- 5.6.4. Le promoteur-investigateur doit, pour des effets indésirables qui sont à la fois graves et imprévus faire une déclaration rapide à Santé Canada. Les effets qui sont graves, mais prévisibles ne justifient pas une déclaration rapide, pas plus que les incidents thérapeutiques graves qui sont observés au cours d'essais cliniques, mais ne sont pas considérés comme liés au produit à l'étude, que l'incident soit prévu ou non, tel que décrit dans le MON17.
- 5.6.5. Le promoteur-investigateur doit soumettre annuellement la mise à jour de la brochure de l'investigateur comprenant des données complètes sur l'innocuité. Les renseignements supplémentaires et tout changement inclus dans une brochure doivent être mis en évidence. Si la brochure du chercheur est mise à jour plus souvent, elle doit être soumise au besoin.

5.7. Registres se rapportant à une DEC ou MDEC

- 5.7.1. Le promoteur-investigateur doit consigner dans des registres, traiter et conserver les renseignements relatifs à un essai clinique de façon à permettre la présentation de rapports complets et exacts sur ceux-ci ainsi que leur interprétation et leur vérification.
- 5.7.2. Le promoteur-investigateur doit tenir des registres complets et précis afin de démontrer que l'essai clinique est mené conformément aux BPC et au Règlement sur les aliments et drogues de Santé Canada.
- 5.7.3. Le promoteur-investigateur doit tenir des registres complets et précis sur l'utilisation d'une drogue dans un essai clinique.
- 5.7.4. Le promoteur-investigateur doit tenir les registres durant 25 ans. Lorsque Santé Canada le demande, ces registres doivent être disponibles dans un délai de 2 jours, si l'utilisation de la drogue dans un essai clinique soulève des inquiétudes et met en danger la santé des sujets participant à cet essai. Sinon, les registres doivent être fournis dans les 7 jours suivant la réception d'une demande.
- 5.7.5. La période de rétention d'un document relié à l'essai clinique (25 ans) débute avec la date de création de ce document. Pour des raisons pratiques, il est fortement recommandé de débiter la période de rétention des documents reliés à l'essai à la date de la fin de l'essai. Toutefois, il importe de vérifier auprès du promoteur-investigateur, de l'institution ou du CER, si des exigences supplémentaires liées à certains essais (ex : essais pédiatriques, etc.) existent.

5.8. Comité d'éthique de la recherche

- 5.8.1. Avant qu'un essai clinique ou une MDEC soit entrepris dans un site, le protocole proposé et le FCE doivent être examinés et approuvés par un CER tel que défini dans le Règlement sur les aliments et drogues de Santé Canada.
- 5.8.2. Le promoteur-investigateur doit soumettre à Santé Canada 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. La partie C du formulaire d'Information sur le lieu d'essai clinique est complétée à cet effet.
- 5.8.3. Le promoteur-investigateur doit conserver dans les dossiers une attestation produite et signée par le CER évaluateur selon laquelle il s'engage à remplir ses fonctions en conformité avec les BPC. Le CER peut choisir d'utiliser le formulaire d'Attestation du comité d'éthique de Santé Canada ou en créer un semblable qui réponde aux conditions du titre 5 du Règlement sur les aliments et drogues. Le formulaire d'Attestation du comité d'éthique de la recherche ne doit être fourni à Santé Canada qu'à leur demande.
- 5.8.4. Le promoteur-investigateur doit fournir à Santé Canada des précisions concernant tout refus du protocole ou de modification du protocole par un CER, pour quelque raison que ce soit.
- 5.8.5. Il est fortement recommandé que l'avis de conformité de Santé Canada (LNO) à une DEC soit soumis au CER, tel que décrit dans le MON15.

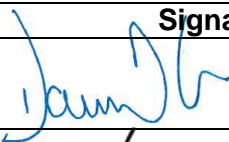
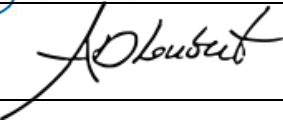
5.9. Investigateurs / chercheurs qualifiés

- 5.9.1. Pour chaque protocole et lieu d'essai clinique, il n'y a qu'un seul investigateur / chercheur qualifié. Les investigateurs / chercheurs qualifiés doivent utiliser le formulaire d'Engagement du chercheur qualifié ou créer un formulaire semblable qui répond aux conditions du titre 5 du Règlement sur les aliments et drogues. Le formulaire d'Engagement du chercheur qualifié ne doit être fourni à Santé Canada qu'à leur demande.
- 5.9.2. En résumé, avant le début de tout essai clinique au Canada, le promoteur-investigateur doit s'assurer de compléter :
 - a) Le formulaire d'Information sur le lieu d'essai clinique. Ce formulaire doit être rempli pour chaque lieu d'essai clinique. Ce formulaire doit être soumis à Santé Canada.
 - b) Le formulaire d'Attestation du comité d'éthique de la recherche. Ce formulaire est soumis à Santé Canada sur demande seulement.
 - c) Le formulaire d'Engagement du chercheur qualifié. Ce formulaire est soumis à Santé Canada sur demande seulement.

6. Historique des versions approuvées

Date	Version	Pages	Description modification
2015-01-15	01	09	Création initiale du MON07 par le CSSS de Rimouski-Neigette
2019-03-01	02	10	Mise à jour du MON07

7. Approbation du MON

Nom et titre	Signature	Date
Daniel Côté Président-directeur général adjoint		2019-03-01
Alexandra Dubé Loubert Adjointe au PDGA – secteur recherche		2019-03-01

8. Références

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

Santé Canada, Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : définitions et normes relatives à la déclaration rapide ICH thème E2A, 1995

Santé Canada, Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques, 2013

Santé Canada, Titre 5, section C, Règlement sur les aliments et drogues : Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains.

RE-PRO-MON02 Organisation d'un site pour la recherche clinique

RE-PRO-MON17 Gestion des réactions indésirables / indésirables graves et incidents thérapeutiques / thérapeutiques graves dans le cadre d'un essai clinique

RE-PRO-MON15 Comité d'éthique de la recherche : Communication durant l'essai clinique

**Centre intégré
de santé
et de services sociaux
du Bas-Saint-Laurent**

Québec 