

Modes opératoires normalisés (MON11FR01)

Demande d'essai clinique (DEC) à Santé Canada

Direction de l'enseignement universitaire et de la recherche (DEUR)

Seule la version électronique de ce document fait foi.



MON11FR01 Demande d'essai clinique (DEC) à Santé Canada

Propriétaire : Direction de l'enseignement universitaire et de la recherche (DEUR)

Destinataire(s) : Chercheurs et chercheurs qualifiés menant des projets de recherche clinique au CCSMTL, membres de leurs équipes de recherche, ainsi que tout le personnel de l'établissement impliqué en recherche clinique au CCSMTL ou sous ses auspices.

Adopté par : Comité de coordination clinique et universitaire

Date d'adoption de la présente version :

2023-06-06

(correspond à la date d'entrée en vigueur)

Date de révision de la présente version :

2026-06-06

(variable : 1, 2 ou 3 ans)

1. APPROBATION DU MON

Nom et titre d'emploi	Signature	Date
Annie-Kim Gilbert, Directrice de l'enseignement universitaire et de la recherche		2023-06-01
Anik Nolet, Conseillère cadre en éthique de la recherche, Direction de l'enseignement universitaire et de la recherche		2023-06-01

2. PRÉAMBULE

Le Conseil international sur l'harmonisation (CIH) a développé des normes et lignes directrices inhérentes aux bonnes pratiques cliniques (BPC). Au Canada, ces normes et lignes directrices s'appliquent à la recherche clinique sous l'égide de Santé Canada et doivent être traduites par des modes opératoires normalisés (MON) dans des établissements comme le CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal (CCSMTL).

Les MON sont des instructions détaillées et écrites visant à assurer l'accomplissement uniforme d'une tâche particulière. Les MON du CCSMTL ont été développés afin de répondre à ces exigences réglementaires.

3. OBJECTIF

Avant d'entreprendre un essai clinique impliquant un produit de recherche au Canada, une nouvelle indication thérapeutique ou une nouvelle posologie d'un produit déjà approuvé par Santé Canada, une demande d'essai clinique (DEC) doit être présentée à Santé Canada pour l'obtention d'une lettre de non-objection (LNO en français, NOL en anglais) permettant la réalisation de l'essai au Canada.

Ce MON décrit les exigences réglementaires de Santé Canada que les équipes de recherche menant des essais cliniques sous les auspices du CCSMTL doivent respecter. Les exigences décrites dans ce MON encadrent la préparation et le dépôt d'une demande d'essai clinique (DEC), d'une demande de modification d'essai clinique (DMEC en français, MDEC en anglais) ou d'une notification de changement au DEC.

4. CHAMPS D'APPLICATION

Ce MON s'adresse aux chercheurs et aux chercheurs qualifiés (définis par Santé Canada comme étant des médecins ou dentistes) menant des essais cliniques au CCSMTL, encadrés par Santé Canada, ainsi qu'au CER évaluateur de ces essais cliniques.

Les MON concernent les études provenant de l'industrie, mais aussi tout essai clinique ayant lieu dans l'établissement ou sous ses auspices.

5. RESPONSABILITÉS

5.1. Le promoteur-chercheur est responsable de :

- 5.1.1.** La mise en œuvre, la gestion et le financement de l'essai clinique ;
- 5.1.2.** S'assurer que les démarches auprès de Santé Canada soient entreprises avant le dépôt du protocole de recherche au comité d'éthique de la recherche (CÉR) évaluateur pour approbation ;
- 5.1.3.** S'assurer que les approbations de Santé Canada (LNO) et du CÉR évaluateur (certificat éthique) portent sur la même version du protocole de recherche ;
- 5.1.4.** S'assurer de transmettre les documents pertinents aux instances réglementaires concernées et au CÉR évaluateur.

5.2. Le chercheur principal/ chercheur qualifié est responsable de :

- 5.2.1.** Transmettre toutes les informations et documents pertinents au promoteur, et ce, dans les délais prescrits afin de lui permettre de remplir ses obligations envers Santé Canada ;
- 5.2.2.** Transmettre au promoteur toutes les informations pertinentes pouvant avoir une incidence sur une DEC ou MDEC ;
- 5.2.3.** S'assurer que la LNO de Santé Canada soit acheminée au CÉR évaluateur, et ce, avant le début du recrutement ;
- 5.2.4.** Compléter et signer le formulaire d'Engagement du chercheur qualifié et le formulaire d'Information sur le lieu d'essai clinique, et s'assurer de les conserver avec la documentation essentielle pour l'essai. Le chercheur peut choisir d'utiliser ce formulaire ou en créer un semblable qui réponde aux conditions du titre 5 du Règlement sur les aliments et drogues. Ce formulaire est soumis à Santé Canada sur demande seulement.

Les responsabilités décrites dans le présent MON peuvent être déléguées. Il est important de bien documenter cette délégation et de s'assurer que la personne à qui une responsabilité est déléguée possède les compétences pour assurer cette responsabilité (MON02 et MON18).

6. DÉFINITIONS

Pour une liste exhaustive des définitions, se référer au *Lexique des définitions pour les Modes opératoires normalisés du CCSMTL*.

7. PROCÉDURES

7.1. Directives générales

La Loi et le Règlement sur les aliments et drogues de Santé Canada régissent la vente et l'importation d'une drogue destinée à un essai clinique avec des sujets humains. Le titre 5 de la partie C du Règlement expose les exigences concernant les demandes que doivent présenter les promoteurs-chercheurs souhaitant effectuer des essais cliniques avec des produits thérapeutiques chez l'humain.

7.1.1. Le promoteur-chercheur doit effectuer tous les essais cliniques conformément au titre 5 ainsi qu'aux BPC.

7.2. Dépôt d'une demande d'essai clinique (DEC)

7.2.1. Une DEC doit être déposée par écrit auprès de Santé Canada pour :

- a. Tous les essais de phase I à III visant la mise au point de médicaments ;
- b. Des études de biodisponibilité comparatives ;
- c. L'essai clinique d'un médicament commercialisé utilisé dans des conditions différentes de celles indiquées dans la demande d'identification numérique de la drogue (DIN) (p.ex. les indications et l'usage clinique, la population de patients ciblés, le régime de posologie, la voie d'administration).

7.2.2. Avant le début d'un essai clinique, le promoteur-investigateur doit s'assurer que Santé Canada et le CÉR n'ont soulevé aucune objection contre la DEC. Pour les essais de phase I à III, l'avis de conformité de Santé Canada (LNO) et l'approbation finale écrite du CÉR doivent avoir été reçues avant de débiter le recrutement des participants à un essai clinique. Les informations détaillées et les formulaires qui doivent être utilisés lors d'une demande d'essai clinique sont disponibles sur le site de Santé Canada à l'adresse suivante : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/naturels-sans-ordonnance/demandes-presentations/essais-cliniques/formulaires/demande-attestation-demandes-presentations.html>

7.2.3. 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 étant choisi pour l'essai clinique est prêt à recruter les participants qui y prendront part.

7.2.4. Le promoteur-chercheur doit enregistrer son essai clinique dans l'un des deux registres accessibles au public et qui sont reconnus par l'Organisation mondiale de la Santé : *ClinicalTrials.gov* ou *ISRCTN registry*.

7.3. Dépôt de modification d'essai clinique (MDEC)

Les modifications à une DEC (MDEC) sont des demandes dans lesquelles le promoteur-chercheur fournit des renseignements en appui de changements relatifs à une demande préalablement approuvée (SC C.05.008 (3)). Les MDEC doivent être approuvées par Santé Canada avant la mise en œuvre des changements (SC C.05.008)

7.3.1. Lorsqu'un promoteur-chercheur souhaite apporter des changements à une DEC en cours d'examen par Santé Canada, il doit en faire part à Santé Canada et soumettre une nouvelle demande.

7.3.2. Si le promoteur-chercheur 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 participant ou 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 (3) de l'article C.05.008 dans les 15 jours suivants la date de modification.

7.3.3. Le promoteur-chercheur doit soumettre une MDEC pour signaler :

- a. Une modification apportée au protocole qui :
 - i. A une incidence sur les critères de sélection, le suivi ou le retrait d'un participant à l'essai clinique ;
 - ii. A une incidence sur l'évaluation de l'efficacité clinique du médicament ;
 - iii. Modifie le risque pour la santé d'un participant à l'essai clinique ;
 - iv. A une incidence sur l'évaluation de l'innocuité du médicament ;
 - v. Prolonge la durée de l'essai clinique.
- b. Une modification des renseignements sur la chimie et la fabrication du médicament qui a une incidence sur l'innocuité ou la qualité de celui-ci.
- c. Un changement quant au promoteur-chercheur responsable de l'essai clinique

7.4. Processus d'examen d'une DEC ou d'une MDEC

7.4.1. Santé Canada examine la demande et, si des lacunes sont décelées, doit en informer le promoteur-chercheur dans un délai de 30 jours. Lorsque demandé, des renseignements supplémentaires doivent être présentés. Ceci donne lieu à :

- a. Une demande d'éclaircissement (Clarifax) envoyé par télécopieur, courriel ou téléphone, à laquelle le promoteur-chercheur doit répondre dans un délai de 2 jours ouvrables, ou
- b. Un avis de non-satisfaction (ANS) si des renseignements importants sont manquants dans la demande ou que le promoteur-chercheurs n'a pas répondu ou fourni les renseignements demandés par Clarifax dans les délais prescrits.

N.B. L'examineur de Santé Canada peut demander au promoteur-chercheur de retirer la DEC de manière à éviter de recevoir un ANS lorsqu'il a des problèmes que Santé Canada ne considère pas résolus de façon satisfaisante.

Lorsque le promoteur-chercheur désire apporter des modifications importantes pendant l'examen, il doit retirer la DEC et présenter une nouvelle demande aux fins d'approbation.

7.4.2. Si aucun problème n'est décelé et que la DEC ou la MDEC est considérée recevable, un avis de conformité (LNO) est émis dans les 30 jours par Santé Canada. Tous les documents de la demande, la correspondance et la LNO doivent être conservés dans les documents essentiels de l'étude et la LNO doit être acheminée au CÉR évaluateur.

7.5. Approbation par le Comité d'éthique de la recherche évaluateur

7.5.1. Avant qu'un essai clinique puisse être entrepris ou avant qu'un MDEC puisse être implantée dans un site, le protocole proposé et le FIC doivent être examinés et approuvés par le CÉR évaluateur tel que défini dans le « Règlement sur les aliments et drogues de Santé Canada ». Une approbation éthique finale ne peut être émise qu'après qu'une copie de la LNO émise par Santé Canada lui soit acheminée.

7.5.2. Suite à l'approbation du CÉR évaluateur, le promoteur-chercheur doit :

- a. Envoyer à Santé Canada le formulaire « Information sur le lieu de l'essai » dans lequel sont inscrits, dans la partie C, la date d'approbation ainsi que les informations concernant le CÉR ayant approuvé le protocole de recherche, et ce, pour chaque lieu d'essai si applicable ;
- b. Conserver dans la documentation essentielle, une attestation produite et signée par le CÉR qui a approuvé le protocole de recherche et qui s'engage à remplir ses fonctions en conformité avec les BPC. Le CÉR peut choisir d'utiliser le formulaire « 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. Ce formulaire est présenté à Santé Canada uniquement à sa demande ;

- c. Fournir à Santé Canada des précisions concernant tout refus du protocole ou de modification du protocole de recherche par un CÉR, pour quelque raison que ce soit (C.05.008 par. 1c (II)).

7.6. Mise en œuvre de l'essai clinique

7.6.1. Il faut attendre la réception de la LNO, de l'approbation éthique finale et la lettre d'autorisation signée par la personne formellement mandatée avant d'entreprendre les activités se rapportant à l'essai clinique au CCSMTL.

7.6.2. Le promoteur-chercheur doit s'assurer que Santé Canada, le CÉR évaluateur et l'établissement n'ont soulevé aucune objection contre la DEC ou la MDEC.

7.7. Notification à Santé Canada

Pour les changements au DEC déjà approuvés et au MDEC autres que ceux mentionnés au 7.3.3., Santé Canada doit être informé dans les 15 jours ouvrables suivants la date des changements bien que ceux-ci peuvent être mis en œuvre immédiatement. Si les modifications font en sorte que des services ou des ressources humaines de l'établissement sont nécessaires et n'avaient pas été prévus au départ, un nouvel examen de la convenance sera effectué.

7.7.1. Les changements suivants justifient une notification :

- a. Modifications au protocole qui ne compromettent pas la sécurité des participants à l'essai clinique et qui ne sont pas considérées comme modifications nécessitant un MDEC ;
- b. Information sur la fermeture d'un site ou l'achèvement d'un essai clinique ;
- c. Interruption prématurée d'un essai, à l'un ou à l'ensemble des lieux d'essai, pour quelque raison que ce soit tel que précisé dans le protocole (p.ex. sécurité, efficacité, problèmes administratifs, problèmes de recrutement, choix du promoteur, etc.) ;
- d. Changement dans les données sur la qualité (composition chimique et fabrication) qui n'affectent pas la qualité ou la sécurité du médicament, par exemple :
 - i. Produits pharmaceutiques : augmentation de la production sans changement dans le procédé ;
 - ii. Resserrement des spécifications actuelles des tests ;
 - iii. Changements liés aux laboratoires de recherche sous contrat ;
 - iv. Changements dans le matériel d'emballage ;
 - v. Produits pharmaceutiques : prolongation de la durée de conservation ;

- vi. Produits pharmaceutiques : tout changement de la composition chimique ou de la fabrication du médicament qui n'affecte pas sa qualité ou sa sécurité.

7.7.2. Suite à l'approbation réglementaire d'une DEC ou d'une MDEC, le promoteur-chercheur doit soumettre, sous forme de notification, toute information concernant les refus d'autres organismes de réglementation ou du CÉR évaluateur.

7.7.3. Le promoteur-chercheur doit informer la direction concernée de l'abandon, complet ou dans l'un des lieux choisis, d'un essai clinique pour lequel une DEC ou MDEC a été déposée au Canada. Cette notification doit être faite le plus tôt possible dans les 15 jours ouvrables suivant la date de l'abandon (SC C.05.015) et doit comprendre les renseignements suivants :

- a. Exposé détaillé des motifs de l'abandon ;
- b. Description de l'incidence de l'interruption sur les essais prévus ou en cours au Canada en ce qui concerne le même médicament ;
- 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 potentiels pour la santé des participants ou d'autres personnes ;
- d. Confirmation que la vente ou l'importation du médicament à tous les lieux d'essai ont été interrompues ;
- e. Confirmation que des mesures raisonnables seront prises pour assurer le renvoi de tous les médicaments inutilisés.

7.8. Abandon prématuré d'une DEC et mise à jour

7.8.1. Le promoteur-chercheur doit aviser la direction appropriée de Santé Canada de l'abandon prématuré d'un essai clinique à l'extérieur du Canada, lorsque des équivalents sont en cours au Canada

7.8.2. Une déclaration rapide à Santé Canada des effets indésirables qui sont à la fois graves et imprévus doit être faite. 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. Pour plus de détails concernant la déclaration d'effets indésirables, se référer au MON 12.

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

7.9. Suspension et annulation

7.9.1. Avant de suspendre une autorisation, Santé Canada envoie un avis au promoteur en précisant le motif de la suspension, la date de la suspension et si la suspension concerne un essai clinique dans son intégralité ou un site en particulier.

7.9.2. L'autorisation sera rétablie si, dans les 30 jours suivant la date d'entrée en vigueur de la suspension, Santé Canada reçoit des informations démontrant que la situation qui entraînait la suspension n'existait pas ou a été corrigée. Sinon, l'autorisation de l'essai clinique sera annulée dans son intégralité ou pour un site en particulier.

7.10. Documentation essentielle se rapportant à une DEC ou MDEC

7.10.1. Le promoteur-chercheur doit consigner dans la documentation essentielle, traiter et conserver les renseignements relatifs à un essai clinique de façon à permettre la présentation de rapports complets et exacts sur ces renseignements ainsi que leur interprétation et leur vérification.

7.10.2. Le promoteur-chercheur 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 ».

7.10.3. Le promoteur-chercheur doit tenir des registres complets et précis sur l'utilisation d'une drogue dans un essai clinique tel que décrit dans la section 8 de la CIH.

7.10.4. Le promoteur-chercheur doit tenir les registres pendant 15 ans. Lorsque Santé Canada le demande, ces registres doivent être disponibles dans un délai de deux jours, si l'utilisation de la drogue soulève des inquiétudes et met en danger la santé des participants à cet essai clinique. Sinon, les registres doivent être fournis dans les sept jours suivant la réception de la demande (SC C.05.013).

7.10.5. La période de rétention d'un document relié à un essai clinique est de 15 ans et débute normalement à la date de création du document. Toutefois, pour des raisons pratiques, Santé Canada (Guide 0068) accepte que la période de rétention débute à la date déclarée de la fin de l'essai. Par ailleurs, il importe de vérifier auprès du promoteur, promoteur-investigateur ou du CÉR évaluateur si des exigences supplémentaires liées à certains essais (ex : essais pédiatriques, etc.) existent.

8. RÉFÉRENCES

- Centre de recherche du CHUQ (2019). Modes opératoires normalisés. Québec : Centre de recherche du CHUQ.
- Centre de recherche du CHUS (2018). Modes opératoires normalisés. Sherbrooke : Centre de recherche du CHUS.
- CISSS de Laval (2016). Modes opératoires normalisés. Laval (MON_07v02). Direction de l'enseignement universitaire et de la recherche CISSSL.

- CIUSSS CCSMTL (2023). Modes opératoires normalisés (ex. MON12FR01). Direction de l'enseignement universitaire et de la recherche. Montréal : CCSMTL.
- CIUSSS NÎM (2019). Modes opératoires normalisés. Montréal : Centre de recherche-CIUSSS-NÎM
- Conseil de recherches en sciences humaines du Canada, Conseil de recherche en sciences naturelles et en génie du Canada, Institut de recherche en santé du Canada (2022). Énoncé de la politique des trois-conseils : éthique de la recherche avec des êtres humains (EPTC2). Ottawa : Gouvernement du Canada. Repéré à https://ethics.gc.ca/fr/policy-politique_tcps2-eptc2_2022.html
- Santé Canada. (2009). Ligne directrice en matière de qualité (chimie et fabrication) : Demandes d'essais cliniques (DEC) pour les produits pharmaceutiques. Ottawa : Gouvernement du Canada. Repéré à https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/qual_cta_dec-fra.pdf
- Santé Canada. (2012). Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : Définitions et normes relatives à la déclaration rapide ICH thème E2A : Ligne directrice à l'intention de l'industrie. Ottawa : Gouvernement du Canada. Repéré à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/efficacite/gestion-donnees-cliniques-innocuite-medicaments-definitions-normes-relatives-declaration-rapide-rappel-promoteurs.html>
- Santé Canada. (2013). Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques. Ottawa : Gouvernement du Canada. Repéré à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/essais-cliniques/promoteurs-essais-cliniques-demandes.html>
- Santé Canada. (2016). Ligne directrice de la Conférence internationale d'harmonisation (CIH) : Les bonnes pratiques cliniques : Addenda intégré de IË6(RI) ICH thème E6(R2). Ottawa : Gouvernement du Canada. Repéré à https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf
- Santé Canada (2022). Règlement sur les aliments et drogues, partie C, titre 5, « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains ». Ottawa : Gouvernement du Canada. Repéré à https://laws-lois.justice.gc.ca/fr/reglements/c.r.c.,_ch._870/
- Santé Canada. (2022). Avis : Réduction de la période de conservation des registres d'essais cliniques de médicaments et de produits de santé naturels. Ottawa : Gouvernement du Canada. Repéré à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/essais-cliniques/avis-reduction-periode-conservation-registres-essais-cliniques-medicaments-produits-sante-naturels.html>

9. HISTORIQUE DES VERSIONS APPROUVÉES

Date	Version	Page	Description de la modification
2023-06-06	1		Version initiale

**Centre intégré
universitaire de santé
et de services sociaux
du Centre-Sud-
de-l'Île-de-Montréal**

Québec 