

Comment éviter les écueils lors d'une demande d'essai clinique à Santé Canada

Série sur les essais cliniques effectués à l'initiative des chercheurs
Webinaire Q-CROC

27 janvier 2021



Conférencière :



Dre Carole Légaré

Directrice, Bureau des essais cliniques

Bureau des produits thérapeutiques

Santé Canada

Modératrice :



Sara Paré

Gestionnaire principale, qualité

Q-CROC / Consortium de recherche en oncologie clinique
du Québec

Cette conférence a reçu une subvention à visée éducative de :

- Bristol Myers Squibb
- Oncopole
- Pfizer Canada Inc.

Déclaration de conflit d'intérêts réels ou potentiels

Comité scientifique:

- **Dr Jean-Marie Leclerc, MD**

Hémato-oncologue, CHU Sainte-Justine, professeur agrégé de clinique

- **Solange Tremblay, Inf. B. Sc.**

Coordonnatrice de recherche, agente de liaison Q-CROC, CISSS de Laval

- **Sara Paré, M. Sc.,** gestionnaire principale, qualité, Q-CROC

n'ont aucun conflit d'intérêts réel ou potentiel en lien ou non avec le contenu de cette présentation

Déclaration de conflit d'intérêts réels ou potentiels

Conférencière

Dre Carole Légaré

Directrice, Bureau des essais cliniques

Direction des produits thérapeutiques

Je n'ai aucun conflit d'intérêts réel ou potentiel en lien ou non avec le contenu de cette présentation.

Objectifs d'apprentissage

- Identifier les conditions dans lesquelles un produit utilisé dans le cadre d'un essai clinique requiert une demande d'essai clinique (DEC) auprès de Santé Canada
- Définir ce qui doit être inclus dans la demande et dans le protocole de l'essai clinique
- Éviter certaines erreurs susceptibles de nuire ou de retarder l'obtention d'une Lettre de non-objection

Définition d'un essai clinique

- Le règlement fédéral sur les aliments et drogues définit un essai clinique comme suit:
 - 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.

Quels essais cliniques doivent faire l'objet d'une demande à Santé Canada?

Une demande d'essai clinique est requise pour:

- Les essais cliniques de phase I, II et III
- Les essais comparatifs de biodisponibilité pour les génériques et pour les biosimilaires
- L'étude d'un produit non approuvé au Canada
- L'étude d'un produit utilisé en dehors des paramètres de son autorisation de mise en marché
 - Différente indication; population; posologie; voie d'administration

Qu'est-ce qu'une demande doit contenir?

Le contenu d'une demande est défini dans la réglementation (article C.05.005):

- Protocole
- Déclaration des risques et bénéfices prévus, telle qu'elle figurera dans le formulaire de consentement éclairé (ou une copie du formulaire de consentement éclairé)
- Formulaire 3011 dûment rempli https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/applications-submissions/hc3011_sc3011-2020-eng.pdf
- Information au sujet de tout refus de la part d'un comité d'éthique de la recherche pour ce protocole

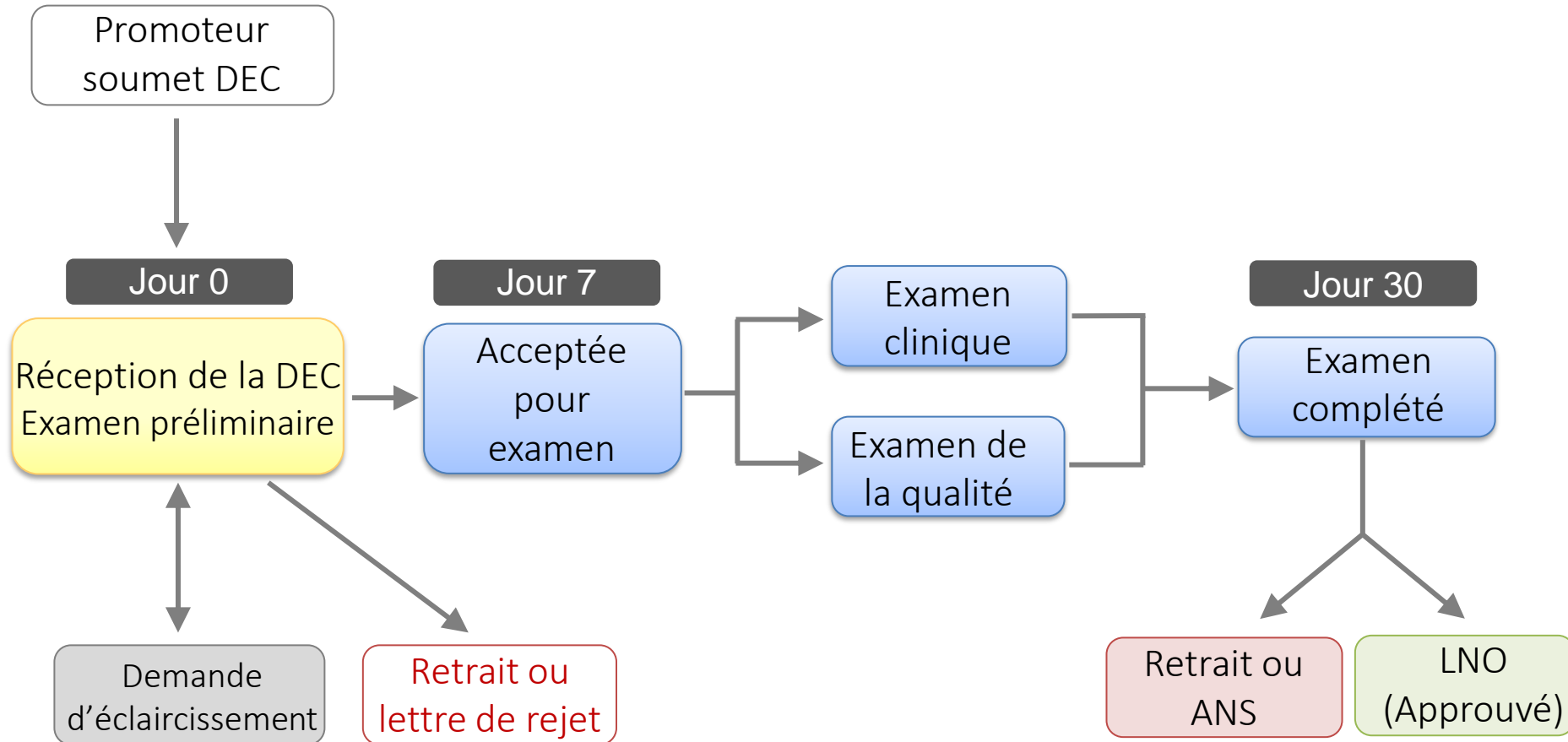
Qu'est-ce qu'une demande doit contenir? (2)

- La brochure du chercheur (ou la monographie du produit si approuvé au Canada)
 - Les monographies sont disponibles au site suivant:
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>
- Si le médicament n'est pas approuvé au Canada, renseignements sur la chimie et la fabrication, y compris le lieu de fabrication
- Si connu au moment de la demande:
 - Information sur le(s) chercheur(s) qualifié(s)
 - Information sur le(s) comité(s) d'éthique qui a(ont) approuvé le protocole
 - Date projetée du début de l'essai clinique

Qu'est-ce qu'un protocole doit contenir?

1. Informations générales
2. Contexte
3. Objectifs et but de l'essai clinique
4. Conception de l'essai clinique
5. Sélection et retrait des participants
6. Traitement des participants
7. Évaluation de l'efficacité
8. Évaluation de l'innocuité
9. Évaluation statistique
10. Accès aux documents sources
11. Contrôle et assurance de la qualité
12. Considérations éthiques
13. Gestion des données et rétention des documents

Procédure réglementaire



DEC : demande d'essai clinique
ANS : avis de non-satisfaction
LNO : lettre de non-objection

Déficiences souvent notées lors de l'examen préliminaire: aspects réglementaires

- Liste de médicaments incomplète sur le formulaire 3011
 - Le formulaire doit fournir la liste de tout médicament qui est:
 - Non approuvé au Canada
 - Dont l'indication prévue n'est pas approuvée au Canada
 - Exceptions: voir [Avis aux intervenants : Déclaration sur l'utilisation expérimentale de médicaments commercialisés lors d'essais cliniques](#)
- Un numéro de protocole n'a pas été assigné ou est absent sur un des 3 documents suivants: appendice 3, page titre du protocole, formulaire de consentement
- L'appendice 3 du formulaire n'est pas inclus dans la demande
- Lettre d'accès à la fiche maîtresse (pour information sur la chimie et la fabrication) n'est pas incluse pour l'utilisation expérimentale de médicaments qui ne proviennent pas du marché canadien

Déficiences souvent notées lors de l'examen préliminaire: aspects cliniques

- Brochure du chercheur (produits non approuvés) n'est pas à jour
 - Doit être mise à jour de façon annuelle
 - Si datée de > 1 an, doit attester qu'il n'y a pas eu de changements dans l'information au cours de la dernière année
- Les éléments suivants sont absents du protocole:
 - Attestation que l'essai clinique sera mené selon les bonnes pratiques cliniques
 - Information sur la gestion des effets secondaires
 - Confirmation que les dossiers de l'essai clinique seront conservés pour une période de 25 ans

Déficiences souvent notées lors de l'examen préliminaire: aspects de la qualité

- La liste des ingrédients du placebo est absente

L'examen clinique (1)

L'examen du protocole met l'emphase sur les points suivants:

- Justification de l'étude
 - Quelle hypothèse est testée?
 - Existe-t-il un besoin médical?
 - Sur la base du mécanisme d'action pour le produit et de la pathophysiologie de la maladie / condition, est-il raisonnable de s'attendre à ce que le produit fournisse le bénéfice recherché et pourquoi?
 - Existe-t-il des données à l'appui?
- Conception de l'étude
 - La conception de l'étude est-elle appropriée pour tester l'hypothèse?
 - Quelles mesures sont prises pour minimiser les biais?
 - Le choix du comparateur est-il approprié?

L'examen clinique (2)

- Paramètres d'évaluation
 - Les paramètres seront-ils en mesure de répondre à la question de l'étude?
 - Les paramètres sont-ils établis ou validés?
 - Si un marqueur de substitution doit être utilisé, se trouve-t-il sur la voie causale de la maladie?
- Population à l'étude
 - Les critères d'inclusion définissent-ils clairement la population à l'étude la plus susceptible de bénéficier de cette thérapie?
 - Les critères d'exclusion excluent-ils les personnes dont le risque de préjudice est supérieur à tout avantage possible?
 - Les critères d'éligibilité permettront-ils de répondre à la question de l'étude?

L'examen clinique (3)

- Administration du produit
 - Quelles sont les données qui appuient le choix de la dose, du schéma posologique, de la durée du traitement, et de la voie d'administration?
 - Le dosage du médicament de comparaison est-il approprié pour cette population ou créera-t-il un biais?
- Évaluation de l'innocuité
 - Qu'est-ce qui est inclus dans le suivi des patients?
 - Existe-t-il un plan clairement défini pour la notification et l'analyse des événements indésirables graves et ceux présentant un intérêt particulier?
 - Y a-t-il un comité de la surveillance des données?
 - Les risques sont-ils adéquatement mitigés?

L'examen clinique (4)

- Taille de l'échantillon
 - La différence attendue entre les groupes d'étude est-elle raisonnable et cliniquement significative?
 - Sur la base des critères d'éligibilité et des informations fournies, est-il possible de recruter le nombre estimé de participants pendant la durée proposée pour l'étude?
- Évaluation de l'efficacité
 - Le plan statistique proposé est-il approprié pour l'étude?
 - Utilise-t-il la méthodologie « ITT »?
 - Comment prévoit-on gérer les données manquantes?
- Arrêt prématuré de l'étude
 - Les critères pour interrompre l'étude de façon prématurée correspondent-ils au niveau de risque global associé à l'étude?

Déficiences souvent notées lors de l'examen clinique

- L'hypothèse testée n'est pas spécifiée
- Le besoin médical non satisfait n'est pas spécifié
- Les paramètres pour l'évaluation ne sont pas appropriés pour répondre à la question
- Le choix de la dose n'est pas supporté
- Type ou durée de contraception inadéquat
- La taille de l'échantillon est insuffisante
- Les mesures d'atténuation des risques sont insuffisantes

Exemples

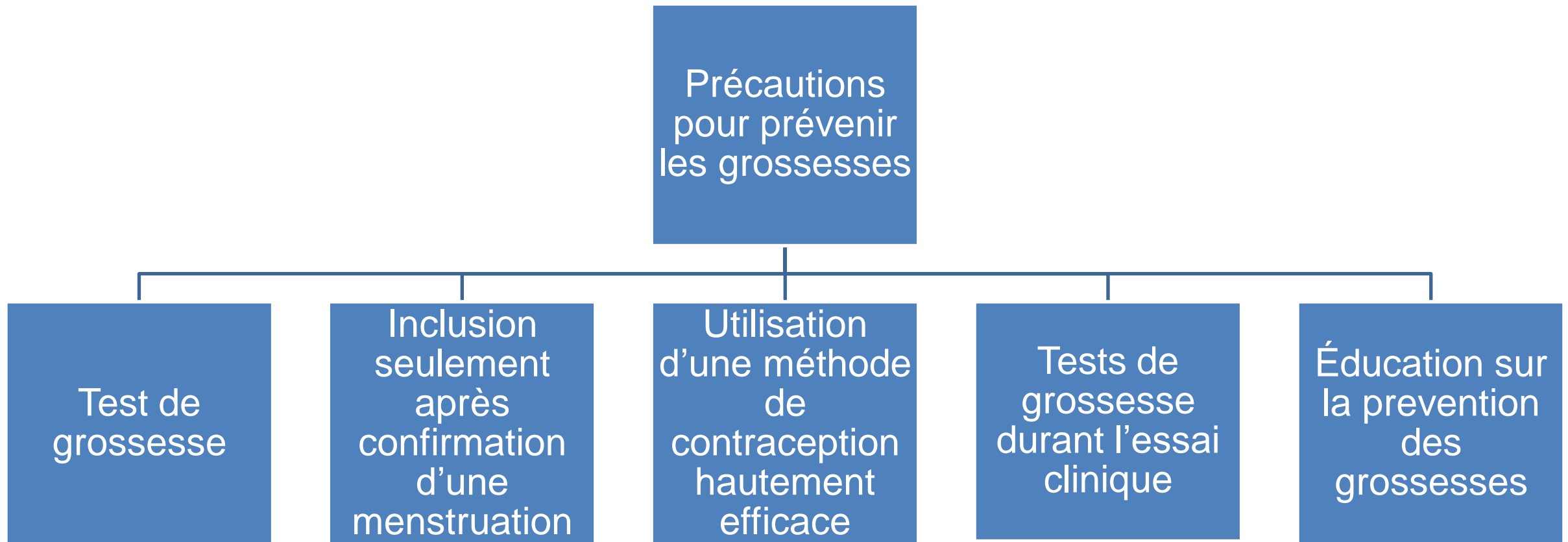
- Produit A est disponible sur le marché canadien et est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale
 - Cette condition ne fait pas partie des critères d'exclusion
 - Aucune justification n'est fournie pour ne pas exclure ces patients
 - Important de vérifier la monographie du produit
- Produit B est disponible sur le marché canadien mais est utilisé à une plus forte dose
 - Aucun critère n'est proposé pour cesser l'essai clinique en cas de problèmes d'innocuité
 - Important de spécifier dans quelles circonstances il ne serait plus admissible de poursuivre l'étude

Exemples

- Le risque d'anomalies foetales avec le produit C n'est pas connu (absence d'étude de toxicité reproductive)
 - Le protocole considère que l'utilisation du condom est suffisante
 - Il faut une méthode hautement efficace (contraceptif oral, stérilet, vasectomie, ligature des trompes, abstinence)

https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2014_09_HMA_CTFG_Contraception.pdf

Le recrutement de femmes en âge de procréer est possible en l'absence d'études de toxicité reproductive



Exemples

- On propose d'utiliser le produit D chez les femmes enceintes de deuxième ou troisième trimestre.
 - La détermination de l'âge gestationnel est basée uniquement sur la date de dernière menstruation
 - Une méthode plus fiable est requise.
- Produit E présente un risque de prolongation de l'intervalle QT
 - Les critères d'éligibilité sont silencieux au sujet des facteurs susceptibles d'augmenter ce risque
 - Il faudrait considérer d'exclure l'utilisation d'autres médicaments qui pourraient prolonger l'intervalle QT, la présence d'anomalies électrolytiques, etc.

Examen du formulaire de consentement

- Le formulaire de consentement divulgue-t-il les risques importants?
- Décrit-il les procédures mentionnées dans le protocole d'étude?
- Si l'essai clinique implique un placebo, cette information est-elle divulguée?
- Les bénéfices anticipés sont-ils exagérés?

Raisons pour lesquelles Santé Canada peut s'objecter à un essai clinique

- La réglementation définit les circonstances pour lesquelles Santé Canada peut s'objecter à un essai clinique (C.05.006(1)):
 - les renseignements et documents à l'égard de la demande
 - n'ont pas été fournis conformément au présent règlement
 - ne sont pas suffisants pour permettre au ministre d'évaluer l'innocuité et les risques de la drogue ou la sûreté et les risques de l'essai clinique
 - le ministre a des motifs raisonnables de croire, d'après l'examen de la demande ou des renseignements fournis en vertu de l'article C.05.009, ou d'après l'évaluation de tout autre renseignement, que l'une des conditions suivantes existe :
 - l'utilisation de la drogue destinée à l'essai clinique met en danger la santé d'un sujet d'essai clinique ou celle d'une autre personne
 - l'essai clinique va à l'encontre de l'intérêt d'un sujet d'essai clinique
 - les objectifs de l'essai clinique ne seront pas atteints

Comment faciliter un examen sans problèmes?

- Consulter les experts au besoin pour préparer la demande/ le protocole (biostatisticien, etc.)
- Organiser le protocole selon le format décrit dans ICH E6
- S'assurer de spécifier l'hypothèse testée dans l'étude
- Fournir une justification pour le besoin médical non-comblé, le choix de la dose et de la population
- Utiliser des données ou des références pour appuyer la justification
- S'assurer que le calendrier des étapes est clair
- S'assurer que la taille de l'échantillon est suffisante pour atteindre les objectifs
- Inclure des mesures appropriées pour atténuer les risques

Comment faciliter un examen sans problèmes? (2)

- Consulter la monographie du produit
 - Critères d'éligibilité
 - Mesures d'atténuation des risques
- S'assurer que les effets secondaires mentionnés dans la partie 3 de la monographie (« Renseignements destinés aux patients ») sont reflétés dans le formulaire de consentement éclairé
- Soumettre la demande en format électronique en respectant la structure de dossiers prescrite <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/common-technical-document/mise-jour-ligne-directrice-preparation-activites-reglementation-format-electronique-autre-format.html#a22>
- **Ne pas hésiter à nous contacter avant de déposer la demande**
- **S'assurer d'être disponible pour répondre à toute demande d'information jusqu'à la date butoir**

À ne pas oublier, après la Lettre de non-objection

- Il faut obtenir l'approbation du comité d'éthique
- Soumettre le formulaire d'information sur le lieu de l'essai clinique
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/formulaires/instructions-formulaire-information-essai-clinique.html>
- Déclarer les effets secondaires graves et inattendus
- Soumettre une modification de demande d'essai clinique, au besoin
- Soumettre des notifications, au besoin

Ressources

- Règlement sur les aliments et drogues, Partie C, Titre 5: Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains: https://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C_ch._870/page-133.html#docCont
- Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/essais-cliniques/promoteurs-essais-cliniques-demandes.html>
- Ligne directrice de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH E6(R2)): Bonnes pratiques cliniques : <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines#6>
- Avis aux intervenants : Déclaration sur l'utilisation expérimentale de médicaments commercialisés lors d'essais cliniques: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/annonces/avis-declaration-utilisation-experimentale-medicaments-commercialises-essais-cliniques.html>

Pour plus de renseignements

- Produits pharmaceutiques: hc.oct.enquiries-requetes.bec.sc@canada.ca
- Produits biologiques: hc.brdd.ora.sc@canada.ca
- Conformité: GPC_BPC@hc-sc.gc.ca
- Instruments médicaux: hc.it-ee.sc@canada.ca

Des questions?



Pour toute question, écrivez à :

hc.oct.enquiries-requetes.bec.sc@canada.ca

**SÉRIE DE WEBINAIRES SUR LES ÉTUDES CLINIQUES
EFFECTUÉES À L'INITIATIVE DES CHERCHEURS**

Introduction aux bonnes pratiques de gestion de projets et aux principes Lean 6M

Mardi 23 mars 2021, 12 h à 13 h

inscription : www.qcroc.ca