



Health Canada
Santé Canada

Programme de conformité des essais cliniques
Direction générale des opérations et des régions
1001 rue Saint-Laurent Ouest
Longueuil, Québec J4K 1C7

Direction des produits thérapeutiques (DPT)
6^{ème} étage, suite 6004
Édificio Holland Cross, Tour B
1600 rue Scott
Ottawa, Ontario K1A 0K9

Envoyée par courriel (l'original sera envoyé par courrier recommandé)

Le 13 janvier 2017

Dossier : HC6-61-536

Dr Henrique Bittencourt
Chercheur principal
Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine
3175 Chemin Côte-Sainte-Catherine
Montréal, QC, H3T 1C5

Objet : Avis de fin d'inspection de l'essai clinique (cote de non-conformité) et avis de suspension de l'autorisation pour le protocole # DEC-GEN001, CTA # 177835 « A Phase I/IIA Study of Decitabine in Combination with Genistein in Pediatric Patients with Relapsed or Refractory Solid Tumors and Leukemia » au lieu de l'essai clinique.

Lieu : Dr Henrique Bittencourt, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine
3175 Chemin Côte-Sainte-Catherine Montréal, QC, H3T 1C5, Canada

La présente lettre confirme l'inspection des bonnes pratiques cliniques (BPC), effectuée par les inspecteurs de Santé Canada, Marie Laganière et Annie Le Bel, au lieu de l'essai clinique susmentionné au cours de la période du 1^{er} au 8 novembre 2016.

Les inspections sont effectuées en vertu de l'article 23 de la *Loi sur les aliments et drogues* (la *Loi*) afin d'évaluer la conformité au titre 5 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*, « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains », et à tout autre règlement pertinent de la *Loi*.

Puisqu'une cote de non-conformité a été attribuée dans l'avis de fin d'inspection ci-joint et aux termes de l'article C.05.017 de la partie C du *Règlement*, la DPT de Santé Canada vous informe de la suspension immédiate de l'autorisation de vendre ou d'importer la décitabine et le genistein aux fins de l'essai clinique en cours dans le cadre du protocole # DEC-GEN001, numéro de contrôle de la plus récente modification #182042, qui se déroule au lieu d'essai clinique susmentionné.

À la suite de cette inspection, vous avez obtenu une cote de non-conformité (NC), ce qui veut dire qu'au moment de l'inspection, la partie réglementée n'a pas démontré que les activités qu'elle réalisait étaient conformes à la *Loi sur les aliments et drogues* et à la réglementation connexe. Les implications associées aux écarts sont contraires au meilleur intérêt des sujets de cet essai clinique.

Santé Canada estime qu'il n'est pas justifié de poursuivre la phase I et d'initier la phase IIa prévue de l'étude, qui est destinée aux patients atteints de leucémie réfractaire ou récurrente. Les données indiquent à ce jour que des effets indésirables graves et des décès ont eu lieu au cours du premier cycle de dosage. En fait, tous les sujets présentant des cancers hématologiques ont connu de graves effets indésirables et sont décédés. Il n'a pas non plus été démontré qu'une dose sécuritaire a été établie.

Il existe un certain nombre de divergences dans les données fournies, qui remettent en question l'intégrité des données recueillies. Par exemple:

1. Des différences dans le grade et la durée de la neutropénie enregistrée pour le sujet [REDACTED] ont été observées. Plus précisément, la relation entre le niveau de la dose du médicament de recherche, la posologie et l'apparition et la gravité de la neutropénie ne peut être évaluée. De plus, les raisons pour lesquelles ce sujet a été retiré de l'essai clinique ne sont pas claires.
2. Le diagnostic oncologique pour les sujets [REDACTED] et [REDACTED] n'est pas clair.
3. De plus, en supposant que le sujet [REDACTED] avait une [REDACTED], il est évident que le protocole n'a pas été suivi lors de l'attribution de la dose à laquelle la toxicité limite la posologie, pour ce qui est de la toxicité hématologique pour ce sujet.
4. On ne sait pas comment la méthode «3 + 3» a été appliquée; le promoteur reconnaît qu'il n'y a pas eu d'uniformité dans l'interprétation des effets hématologiques secondaires et secondaires graves.

Santé Canada croit savoir qu'il n'y a plus d'inscription à l'étude DEC GEN 001 depuis le 8 novembre 2016. Vous devez répondre à la présente dans les 5 jours civils pour confirmer que l'étude a été suspendue dans son entièreté.

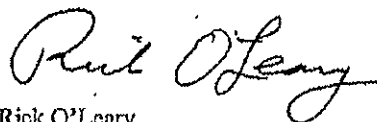
Conformément à l'alinéa C.05.017(3) (a) du *Règlement sur les aliments et drogues*, Santé Canada rétablira l'autorisation de réaliser l'étude au lieu d'essai clinique si, dans les 60 jours civils après la date d'entrée en vigueur de la suspension, le promoteur fournit l'information ou les documents qui montrent que la situation ayant donné lieu à la suspension n'existait pas ou qu'elle a été corrigée. Ceci doit inclure une réponse satisfaisante à chacune des observations dans l'avis de fin d'inspection ci-joint, ainsi que toute autre information pour répondre aux préoccupations décrites ci-haut.

Veuillez transmettre cette réponse à l'attention de Marie Laganière et Annie Le Bel au 1001, rue Saint-Laurent Ouest, Longueuil (Québec) J4K 1C7 ou par courrier électronique à mario.laganiere@hc-sc.gc.ca and annie.lebel@hc-sc.gc.ca, avec copie aux personnes soussignées. Votre réponse sera examinée de manière à évaluer la pertinence des mesures correctives et préventives. Un suivi additionnel pourrait être réalisé, au besoin, pour s'assurer que les mesures ont été mises en œuvre.

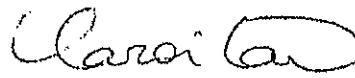
Si vous ne réussissez pas à fournir une réponse satisfaisante à Santé Canada d'ici la date précisée dans l'avis de fin d'inspection, Santé Canada annulera l'autorisation de réaliser l'étude au lieu d'essai clinique.

En raison des lacunes signalées dans le cadre de la réalisation de l'étude, une analyse de l'incidence de la non-conformité sur l'intégrité des données doit faire partie des renseignements à l'appui de l'acceptation pour publication du rapport d'étude.

Veuillez agréer, Docteur Bittencourt, nos salutations distinguées.



Rick O'Leary
Superviseur
Programme de conformité des essais cliniques
Direction générale des opérations et des régions



Marion Law
Directrice générale
Direction des produits thérapeutiques
Direction générale des produits de santé et des aliments

Pièce jointe : Avis de fin d'inspection