Inspectorat de la Direction générale
des produits de santé et des aliments
Holland Cross, Tour « A »
2e étage, 11, avenue Holland
Localisateur d'adresse #3002C
OTTAWA (Ontario)
K1A 0K9

Le 15 janvier 2002

01-118529-18

Aux : Associations

Objet : *Stratégie d'inspection des essais cliniques*

Il me fait plaisir de vous informer que la version approuvée de la "*Stratégie d'inspection des essais cliniques*" est maintenant disponible au site Internet de l'Inspectorat, à l'adresse suivante:

www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate

Cette stratégie a été élaborée par l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (IDGPSA), en collaboration avec la Direction des produits thérapeutiques (DPT) et la Direction des produits biologiques et thérapies génétiques (DPBTG) de la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA). Les commentaires reçus de nos partenaires suite à la publication de l'ébauche, le 31 août 2001, ont été considérés.

La mise en oeuvre des activités d'inspections débutera en janvier 2002. Les activités d'enquêtes seront effectuées lorsque nécessaire.

Des communications avec des représentants des différents groupes de partenaires sont planifiées à l'automne 2002 pour obtenir de la rétroaction et communiquer les attentes de cette nouvelle fonction d'inspection.

Toute demande de renseignements à propos de ce document peut être soumise à Jean Saint-Pierre, Coordonnateur, Bonnes Pratiques Cliniques, Centre national de coordination, Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments, par téléphone au (613) 952-8173, par fax au (613) 952-9805, ou par couriel à jean_saint_pierre@hc-sc.gc.ca.

Le Directeur général

Original signé par
Daniele Dionne (pour)

Jean Lambert

Santé Canada
Direction générale des produits de santé et des aliments

NOTRE MANDAT:

Promouvoir une saine alimentation et une utilisation éclairée des médicaments, des aliments et des produits de santé naturels et maximiser la sécurité et l'efficacité des médicaments, des aliments, des produits de santé naturels, des matériels médicaux, des produits biologiques et de biotechnologie connexes disponibles sur le marché canadien et utilisés dans le système de santé.

Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments

Politique

Stratégie d'inspection des essais cliniques

Remplace	Ébauche publiée le 31 août 2001
Émis le	15 janvier 2002
Entrée en vigueur	15 janvier 2002

This document is also available in English

Canada

CONTENU

1. BUT
2. CONTEXTE
3. PORTÉE
4. DÉFINITIONS
5. ACTIVITÉS DE CONFORMITÉ ET DE SURVEILLANCE
6. RÉACTION À LA NON-CONFORMITÉ
7. RESPONSABILITÉS
8. PROCÉDURES
9. DATE D'ENTRÉE EN VIGUEUR
10. RÉFÉRENCES

1. BUT

Le but de ce document est d'informer toutes les parties intéressées par les essais cliniques, notamment les promoteurs, la communauté des chercheurs, les groupes de patients, les associations ainsi que les autres groupes intéressés, de la stratégie que Santé Canada entend adopter pour l'application efficace et uniforme de la nouvelle réglementation sur les essais cliniques telle que décrite au Titre 5 du *Règlement* de la *Loi sur les aliments et drogues*.

2. CONTEXTE

Dans le cadre des modifications des dispositions du *Règlement sur les aliments et drogues* portant sur les essais cliniques, le ministre de la Santé a annoncé, le 21 janvier 2001, la création d'un volet d'inspection. Ces nouvelles dispositions intitulées *Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains* entraient en vigueur le 1er septembre 2001. Les activités réglementaires à accomplir afin de vérifier la conformité à ces dispositions incluront des inspections et des enquêtes.

L'autorité de Santé Canada de faire des inspections et des enquêtes découle de l'article 23 de la *Loi sur les aliments et drogues*. C'est l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (IDGPSA) qui se chargera de ces activités. Il sera essentiel d'obtenir la collaboration de tous les groupes intéressés par les essais cliniques pour s'assurer de la conformité au nouveau règlement. Tous les groupes qui réalisent des essais cliniques pourront faire l'objet d'une enquête. Depuis le 1er septembre 2001, tous les essais cliniques sont assujettis au Titre 5 et les enquêtes seront réalisées en fonction de ce nouveau titre. Toutefois, le *Règlement sur les aliments et drogues* préalablement en vigueur, y compris le Titre 8, s'appliquera aux enquêtes portant sur les essais cliniques autorisés avant septembre 2001.

3. PORTÉE

La stratégie d'inspection s'applique à tous les essais cliniques, tels que définis dans le Titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues*. Les inspections se feront en conformité avec le règlement, qui intègre les bonnes pratiques cliniques (BPC), décrit dans la Directive E6 de la Conférence internationale sur l'harmonisation et adopté par la Direction générale des produits de santé et des aliments. Les inspections et les enquêtes seront effectuées en fonction du Titre 5 et principalement chez les chercheurs qualifiés, les promoteurs et les organismes de recherche à contrat.

Les inspections chez les chercheurs qualifiés, aussi appelés lieu d'essais cliniques, seront réalisées afin de déterminer la conformité au *Règlement* et aux BPC, tels qu'adoptés par Santé Canada en 1997. Ces inspections permettront de vérifier les documents sources, y compris les dossiers médicaux, les conditions de stockage des médicaments et la comptabilisation des médicaments utilisés. L'accès aux dossiers sur place devrait procurer une garantie accrue du maintien de leur confidentialité.

Les principaux objectifs des inspections des essais cliniques sont d'assurer que les principes généralement acceptés des bonnes pratiques cliniques sont mis en application, que les données recueillies dans le cadre d'essais cliniques sont valides et que les essais sont conformes au Titre 5 du *Règlement*.

4. DÉFINITIONS

Essai clinique
Le Titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues* définit l'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, soit d'en établir l'innocuité ou l'efficacité ».

Bonnes pratiques cliniques
Dans le même Titre du *Règlement* (Titre 5), on définit les bonnes pratiques cliniques comme suit : « 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 ».

Inspection
Dans le guide E6 sur les Bonnes pratiques cliniques, la Conférence internationale sur l'harmonisation définit « inspection » comme « Examen officiel, réalisé par un organisme de réglementation, des documents, des installations, des dossiers et de toute autre ressource que cet organisme estime être liée à l'essai clinique et pouvant se trouver sur les lieux de l'essai, dans les installations du promoteur ou de l'organisme de recherche sous contrat (ORC) ou, encore, dans tout autre établissement que l'organisme de réglementation juge approprié ».

Enquête
Réponse spécifique effectuée à la suite d'une non-conformité connue ou soupçonnée. Habituellement, des enquêtes sont entreprises lorsqu'il existe des motifs raisonnables de croire que les règles ne sont pas respectées et que des mesures coercitives pourraient s'imposer (p. ex. plaintes sur la qualité des produits, rapports d'autres instances réglementaires, déclarations d'effets indésirables).

Pour d'autres définitions, veuillez consulter le Titre 5 du *Règlement* de la *Loi sur les aliments et drogues*.

5. ACTIVITÉS DE CONFORMITÉ ET DE SURVEILLANCE

La DGPSA fournira l'information adéquate afin d'encourager la conformité volontaire aux normes et règlements canadiens. La conformité sera évaluée au moyen d'activités d'inspection et d'enquête.

5.1 Inspection

5.1.1 Deux phases sont prévues pour la mise en application des inspections. La première phase de mise en confiance durera un an et débutera le 1er janvier 2002. Pendant cette phase, les inspections seront réalisées sur demande du promoteur. Ces inspections seront limitées en nombre.

La seconde phase, finale, débutera le 1er janvier 2003 et aura pour but d'instaurer le programme d'inspection. À partir de ce moment, l'Inspectorat sera responsable de la sélection des sites. La sélection s'appuiera sur les critères suivants :

- nombre d'essais cliniques réalisés au lieu d'essais cliniques;
- nombre de sujets inscrits à un essai clinique donné;
- nombre de réactions indésirables graves et imprévues à une drogue au lieu d'essais cliniques;
- observations effectuées lors des inspections antérieures.

5.1.2 Activités d'inspection

- Les promoteurs, les chercheurs qualifiés, les organismes de recherche sous contract et les organismes de gestion des sites de recherche feront l'objet d'inspections.
- Jusqu'à 2 % de tous les lieux où sont effectués des essais cliniques au Canada seront inspectés chaque année. Ce pourcentage est basé sur l'expérience acquise par d'autres autorités réglementaires qui procèdent à des vérifications/inspections des BPC. Ceci représente environ 80 inspections par année, en fonction du nombre estimé de 4 000 essais en cours au Canada. Le nombre total d'inspections pourrait varier en fonction du temps nécessaire aux enquêtes.

- Deux types d'inspection seront effectués :
  - inspection au cours des essais cliniques, et;
  - inspection après la conclusion des essais cliniques.
- Le choix des sites d'inspection sera révisé régulièrement en consultation avec la Direction des produits thérapeutiques (DPT) et la Direction des produits biologiques et thérapies génétiques (DPBTG) de la DGPSA. Ce choix sera fondé sur les éléments suivants :
  - le niveau de risque que peuvent subir les participants inscrits, et;
  - les observations effectuées lors d'inspections antérieures.
- L'évaluation de la conformité se fera en fonction du Titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues*, des Bonnes pratiques cliniques (BPC) ainsi que des autres lignes directrices pertinentes.
- Chaque inspection devrait exiger en moyenne une semaine. La plupart des inspections seront annoncées de façon à laisser assez de temps aux parties visées pour se préparer. À la discrétion de Santé Canada, des inspections à l'improviste peuvent également être effectuées.

5.1.3 Inspections portant sur les Bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour les drogues utilisées dans les essais cliniques

Les inspections BPF seront effectuées séparément des inspections BPC et se feront en fonction de la réglementation et des politiques concernant la fabrication et la vente des drogues au Canada.

5.1.4 Assignation des cotes et rapports

- Deux cotes seront utilisées :
  - conforme, et;
  - non conforme.

- Les rapports d'inspections seront générés au moyen du système de rapports d'inspection (SRI) actuellement utilisé par l'Inspectorat de la DGPSA. Ils seront normalement distribués et remis aux promoteurs en temps opportun.
- Les parties faisant l'objet d'une inspection devront répondre aux observations incluses dans le rapport d'inspection.
- Un processus d'appel officiel sera mis en place.
- Les rapports d'inspections seront rédigés de manière à protéger l'identité des sujets inscrits aux essais cliniques.
- Les résultats des inspections pourraient être accessibles, conformément à la *Loi sur l'accès à l'information*.

5.2 Enquête

Lorsqu'une situation potentielle de non-conformité ou de risque est détectée par Santé Canada, une enquête sera effectuée si on le juge nécessaire. Les problèmes ou préoccupations liées à la réalisation des essais cliniques peuvent provenir :

- de sources externes ou d'autres organismes réglementaires;
- de sources internes, au niveau de la direction générale et ministérielle, comme la DPT ou la DPBTG.

6. RÉACTION À LA NON-CONFORMITÉ

Lorsqu'une situation de non-conformité au *Règlement* est relevée, le promoteur aura la possibilité de corriger les lacunes recensées. L'Inspectorat peut envisager de prendre des mesures au besoin, conformément à la Directive de conformité et d'application de la DGPSA. Dans tous les cas, les résultats seront communiqués à la Direction des produits thérapeutiques ou à la Direction des produits biologiques et thérapies génétiques, accompagnés de toute l'information nécessaire pour faire des recommandations judicieuses concernant :

- la suspension de l'autorisation de procéder à l'essai clinique, et;
- l'évaluation de la validité des données présentées.

7. RESPONSABILITÉS

L'Inspectorat et toutes les parties intéressées doivent collaborer en partenariat à l'application de cette stratégie d'inspection.

8. PROCÉDURES

Des procédures opératoires normalisées et détaillées définiront et appuieront les activités spécifiques d'inspection et d'enquête.

9. DATE D'ENTRÉE EN VIGUEUR

La date d'entrée en vigueur des activités d'enquête visées par la nouvelle réglementation est le 1er septembre 2001. La phase de mise en confiance et de participation volontaire aux activités d'inspection commencera le 1er janvier 2002. On prévoit initier la seconde phase, finale, le 1er janvier 2003.

On établira des communications à l'intention de représentants des parties intéressées à l'automne 2002, lorsque l'on aura recueilli suffisamment de données pour faire état de la phase initiale de mise en confiance et de participation volontaire. Ces communications permettront d'approfondir la question des exigences de la stratégie d'inspection et d'aborder les problèmes que pose la nouvelle réglementation le cas échéant.

10. RÉFÉRENCES

1. *Loi sur les aliments et drogues* et son *Règlement*.
2. Politique de conformité et d'application. No POL-0001, Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments.
3. Les Bonnes Pratiques Cliniques : Directives Consolidées. Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain. Sujet; E 6.
http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/guides/ich/efficacy/goodclin_f.pdf