

 Ce contenu a été archivé le 24 juin 2013.

Information archivée dans le Web

Information archivée dans le Web à des fins de consultation, de recherche ou de tenue de documents. Cette dernière n'a aucunement été modifiée ni mise à jour depuis sa date de mise en archive. Les pages archivées dans le Web ne sont pas assujetties aux normes qui s'appliquent aux sites Web du gouvernement du Canada. Conformément à la [Politique de communication du gouvernement du Canada](#), vous pouvez demander de recevoir cette information dans tout autre format de rechange à la page « [Contactez-nous](#) ».



Health
Canada

Santé
Canada

Notre mandat :

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

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

Rapport sommaire des inspections liées à la conformité aux exigences de déclaration après commercialisation et effectuées entre le 1^{er} septembre 2005 et le 31 mars 2008

Remplace :
Avril 2006

Date de publication :
le 7 août 2009

Date d'entrée en vigueur :
le 1 décembre 2009

This document is available in English.

Avis de non responsabilité

Ce document ne constitue pas une partie de la Loi des aliments et drogues (Loi) ou des Règlements sur les Aliments et drogues (Règlements) et dans l'éventualité où il y aurait contradiction et incompatibilité entre la Loi ou les Règlements et ce document, la Loi ou les Règlements auront préséances. Ce document est un document administratif destiné à faciliter la conformité des parties réglementées avec la Loi, les règlements et les politiques administratives applicables. Ce document n'est pas destiné à fournir un avis légal en regard à l'interprétation de la Loi ou des Règlements. Si une partie réglementée a des questions concernant leurs obligations ou responsabilités légales sous la Loi ou les Règlements, ils devraient demander l'avis d'un conseiller légal.

Canada

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|-------------------------|
| Résumé | Page 3 |
| 1.0 Contexte | Page 4 |
| 2.0 Définitions | Page 6 |
| 3.0 Programme d'inspection | Page 7 |
| 3.1 Objectifs de l'inspection | Page 7 |
| 4.0 Règlement | Page 8 |
| 5.0 Analyse des observations | Page 8 |
| 5.1 Rapports sur les réactions indésirables aux drogues - article C.01.016 | Page 9 |
| 5.2 Rapports sur les réactions indésirables aux drogues - article C.01.017 | Page 10 |
| 5.3 Drogues nouvelles - article C.08.007 | Page 11 |
| 5.4 Drogues nouvelles - article C.08.008 | Page 11 |
| 6.0 Conclusion | Page 12 |
| 7.0 Documents de référence | Page 12 |
| Annexe A - <i>Règlement sur les aliments et drogues</i> - articles C.01.016, C.01.017, C.08.007 et C.08.008 | Page 14 |

Résumé

Le présent document fournit les résultats et une analyse des observations faites à la suite d'inspections liées à la conformité aux exigences de déclaration après commercialisation (CEDAC) que l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (l'Inspectorat) a effectuées entre le 1^{er} septembre 2005 et le 31 mars 2008. Il s'agit du deuxième rapport sur les inspections liées à la CEDAC, destiné à permettre de faire le bilan de la conformité des fabricants au *Règlement sur les aliments et drogues*¹ en ce qui concerne la déclaration des réactions indésirables aux médicaments, prévue aux articles C.01.016 et C.01.017 du *Règlement*, ainsi que la déclaration de tout cas inhabituel où une drogue nouvelle ne produit pas l'effet prévu, conformément aux articles C.08.007 et C.08.008 du *Règlement*.

Au total, 309 inspections liées à la CEDAC ont été effectuées entre le 1^{er} septembre 2005 et le 31 mars 2008. Bien que toutes les inspections liées à la CEDAC aient abouti à l'attribution d'une cote de conformité, les inspecteurs ont fait 354 observations, notées dans 215 des 309 rapports d'inspection. Deux observations de risque 1 ont été notées au cours des inspections. Une cote conforme a été accordée dans les 2 cas en raison des mesures prises avant l'entrevue finale pour corriger la situation. Chaque observation représente une dérogation à une exigence réglementaire portant sur la déclaration des réactions indésirables aux médicaments et/ou de toute incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu pour une drogue nouvelle. L'Inspectorat a exigé que chaque observation figurant dans un rapport d'inspection adressé à un fabricant donné fasse l'objet de mesures correctives dans un délai prescrit, de façon à corriger toutes les observations signalées au cours des inspections. Tous les 215 fabricants en cause se sont occupés des observations en commençant la mise en œuvre des mesures correctives dans le délai imparti.

Les cinq cas de non-conformité relevés, par ordre de fréquence décroissante, concernaient :

- la déclaration à Santé Canada des effets indésirables aux médicaments (EIM) survenues au Canada et à l'étrangers dans un délai de 15 jours;
- la tenue de dossiers concernant les EIM;
- la préparation des rapports de synthèse annuels;
- la tenue de dossiers concernant l'incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu pour une drogue nouvelle; et
- la déclaration à Santé Canada dans un délai de 15 jours de tout cas inhabituel, survenu au Canada ou à l'étranger, où une drogue nouvelle ne produit pas l'effet prévu.

La deuxième année des inspections liées à la CEDAC a été productive; elle a fourni une occasion d'évaluer la conformité des fabricants au *Règlement* en ce qui concerne la déclaration des réactions indésirables des médicaments et la déclaration de toute incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu pour des drogues nouvelles. Dans l'ensemble, Santé Canada a constaté que les fabricants se conforment aux exigences de la *Loi sur les aliments et drogues* et son *Règlement*. En communiquant les extraits des observations faites au cours de ces inspections d'une manière qui assure la confidentialité et la protection des renseignements relatifs aux parties en cause, Santé Canada cherche à sensibiliser les parties aux exigences en matière de conformité au *Règlement*, dans le but de garantir une meilleure conformité.

¹*Loi sur les aliments et drogues et Règlement sur les aliments et drogues*, Ministère de la Justice Canada, <http://lois.justice.gc.ca/fr/F-27/index.html>

1.0 Contexte

Le mandat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) de Santé Canada est d'adopter une approche intégrée à la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de santé et des aliments; et en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé.

Le rôle principal de l'Inspectorat de la DGPSA (l'Inspectorat) est de mettre en oeuvre un programme national de conformité et d'application qui se rapporte à tous les produits relevant du mandat de la DGPSA, à l'exception des produits alimentaires. Le pouvoir d'exécuter ce programme de conformité et d'application lui est conféré par la *Loi sur les aliments et drogues* et ses règlements. La « Politique de conformité et d'application POL-0001 »² de l'Inspectorat énonce les principes directeurs de l'application équitable, cohérente et uniforme de la *Loi sur les aliments et drogues* et ses *Règlements*.

La Direction des produits de santé commercialisés (DPSC) de la DGPSA veille à ce que les programmes de la DGPSA procèdent de façon uniforme pour la surveillance post-approbation, l'évaluation des signaux et des tendances concernant l'innocuité et la communication des risques à l'égard de tous les types de produits de santé réglementés qui sont commercialisés.

Le *Règlement sur les aliments et drogues* prévoit les exigences auxquelles les fabricants doivent respecter en ce qui concerne la déclaration à Santé Canada des réactions indésirables aux médicaments ainsi que toute incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu d'une drogue nouvelle. Pour s'acquitter de son mandat d'assurer l'innocuité et l'efficacité des médicaments, Santé Canada a mis en oeuvre un programme d'inspection de la conformité aux exigences de déclaration après commercialisation (CEDAC).

Une « Stratégie d'inspection liée à la conformité aux exigences de déclaration après commercialisation »³ a été publiée en juin 2004, et est entrée en vigueur en août 2004. De concert avec la DPSC, l'Inspectorat évalue la conformité des fabricants aux exigences réglementaires concernant la déclaration des réactions indésirables aux médicaments, notamment aux articles C.01.016 et C.01.017 du *Règlement*. L'Inspectorat évalue également la conformité des établissements aux exigences relatives à la déclaration de toute incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu pour une nouvelle drogue, prévues aux articles C.08.007 et C.08.008 du *Règlement*.

Il incombe à l'Inspectorat et à la DPSC de travailler ensemble et en partenariat pour appliquer le programme d'inspections liées à la CEDAC. Plus particulièrement, l'Inspectorat est chargé de faire des inspections, alors que la DPSC doit analyser les données fournies par l'Inspectorat en vue de réaliser les objectifs des deux organismes.

²*Politique de conformité et d'application* (POL-0001), Santé Canada, mai 2005, http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/pol/pol_1_tc-tm_f.html

³*Stratégie d'inspection liée à la surveillance après la mise sur le marché* (POL-0041), Santé Canada, juin 2004, http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/pol_41_tc-tm_f.html

Entre le 1^{er} septembre 2005 et le 31 mars 2008, 309 inspections liées à la CEDAC ont été effectuées. La distribution géographique des établissements inspectés est indiquée dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Distribution géographique des établissements inspectés

| Centre opérationnel | Nombre d'établissements inspectés |
|--------------------------|-----------------------------------|
| Région de l'Atlantique | 7 |
| Québec | 108 |
| Ontario | 117 |
| Manitoba et Saskatchewan | 14 |
| Région de l'Ouest | 63 |
| TOTAL | 309 |

On a effectué les inspections conformément aux procédures et aux lignes directrices élaborées par l'Inspectorat pour les inspections liées à la CEDAC. Au cours de ces inspections, les dérogations au *Règlement sur les aliments et drogues* sont notées par l'inspecteur et inscrites comme observations dans l'avis de fin d'inspection. À l'aide du document intitulé « Classification des observations liées à la conformité aux exigences de déclaration après commercialisation en fonction du risque »⁴, l'inspecteur pose un jugement reposant sur ces observations et cote chaque observation en fonction du risque. On accorde ensuite une cote de conformité générale au site inspecté. Les différentes cotes que l'on peut attribuer sont définies ci-après.

C - Aucune condition ou pratique inadmissible n'a été observée en ce qui concerne les dispositions du *Règlement* portant sur la déclaration des réactions indésirables aux médicaments et/ou la déclaration de l'incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu pour un nouveau médicament.

NC - Des conditions ou des pratiques inadmissibles ont été observées en ce qui concerne les dispositions du *Règlement* portant sur la déclaration des réactions indésirables aux médicaments et/ou la déclaration de l'incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu pour un nouveau médicament.

Il est reconnu que l'évaluation du respect des exigences réglementaires par les fabricants devrait correspondre au risque en jeu et tenir compte de la nature et de l'importance de la dérogation. Toutefois, dans les cas de fraude, de déclaration trompeuse ou de falsification de données sur l'innocuité des médicaments, une cote NC sera attribuée.

Une cote NC peut avoir de sérieuses conséquences pour une entreprise, notamment l'obligation de mettre en œuvre des correctifs immédiats. Par conséquent, les cas de non-conformité doivent être bien définis, sans ambiguïté et reposer directement sur les règlements applicables.

⁴Classification des observations liées à la conformité aux exigences de déclaration après commercialisation en fonction du risque (GUI-0063), Santé Canada, octobre 2005, http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0063_tc-tm_f.html

Si, de l'avis de l'inspecteur, les produits en cause représentent un danger sérieux pour la santé, on s'attend à ce que l'entreprise s'occupe du problème immédiatement. En vertu de la « Politique de conformité et d'application (POL-0001) », l'Inspectorat peut prendre les mesures coercitives qui s'imposent.

2.0 Définitions

BPF (GMP) : Bonnes pratiques de fabrication - voir Partie C, Titre 2 du *Règlement sur les aliments et drogues* et les guides d'interprétation.

Droque nouvelle (new drug) : a) une droque qui est constituée d'une substance ou renferme une substance, sous forme d'ingrédient actif ou inerte, de véhicule, d'enrobage, d'excipient, de solvant ou de tout autre constituant, laquelle substance n'a pas été vendue comme droque au Canada pendant assez longtemps et en quantité suffisante pour établir, au Canada, l'innocuité et l'efficacité de ladite substance employée comme droque; (C.08.001)

Fabricant ou distributeur (manufacturer) : Toute personne, y compris une association ou une société de personnes, qui, sous son propre nom ou sous une marque de commerce, un dessin-marque, un logo, un nom commercial ou un autre nom, dessin ou marque soumis à son contrôle, vend un aliment ou une droque. (A.01.010) Cette définition inclut les manufacturiers sous-traitants qui ne possèdent pas de numéro d'identification de droque (DIN) dont le nom est indiqué sur l'étiquette.

Importateur (importer) : Une personne qui importe une droque au Canada dans le but de la vendre.

Incapacité de produire l'effet prévu (unusual failure in efficacy) : L'incapacité de produire l'effet prévu est considérée comme un effet indésirable depuis bien des années dans le *Règlement sur les aliments et droque*. Le principe sous-jacent est le suivant : si un médicament ne produit pas l'effet pharmacologique ou thérapeutique prévu, il peut y avoir un effet indésirable pour le patient, notamment une aggravation de sa condition médicale que le médicament est censé traiter. Un exemple d'incapacité inhabituelle serait un cas où un état jusque-là bien stabilisé se détériorerait quand le patient changerait de marque de médicament ou recevrait une nouvelle ordonnance.

Inspecteur (inspector) : Personne désignée à ce titre pour l'application de la *Loi sur les aliments et drogues*, conformément au paragraphe 22 (1).

Inspection (inspection) : La surveillance et l'évaluation sur place suivant les exigences de la *Loi sur les aliments et drogues* et son *Règlement* qui lui sont associés. Les inspections sont couramment faites suivant un cycle prédéterminé ou si requis pour évaluer la conformité.

Observation (observation) : Dérogation ou manquement au *Règlement sur les aliments et drogues* en ce qui concerne la déclaration des réactions indésirables aux drogues et l'incapacité inhabituelle d'une droque nouvelle de produire l'effet prévu, noté par un inspecteur durant l'inspection d'un établissement pharmaceutique et confirmé par écrit dans l'avis de fin d'inspection qui est remis à la firme.

Réaction indésirable à une droque ou effet indésirable d'un médicament (adverse drug reaction): Réaction nocive et non intentionnelle à une droque qui survient lorsque la droque est utilisée selon les doses

normales ou selon des doses expérimentales, aux fins du diagnostic, du traitement ou de la prévention d'une maladie ou de la modification d'une fonction organique (C.01.001 (1)). Le terme « réaction indésirable à une drogue » inclut toutes les défaillances inhabituelles liées à l'efficacité tel que mentionné ci-dessus.

Réaction indésirable grave à une drogue (serious adverse drug reaction) : Réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui est provoquée par toute dose de celle-ci et qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malformation congénitale ou une invalidité ou incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort (C.01.001 (1))

Réaction indésirable grave et imprévue à une drogue (serious unexpected adverse drug reaction) : Réaction indésirable grave à une drogue, dont la nature, la gravité ou la fréquence n'est pas indiquée dans les mentions de risque figurant sur l'étiquette réaction indésirable grave et imprévue à une drogue. (C.01.001 (1))

Pour d'autres définitions, veuillez consulter les documents énumérés à la fin du présent rapport sommaire.

3.0 Programme d'inspection

On a effectué des inspections en suivant les procédures et les lignes directrices élaborées par l'Inspectorat pour les inspections liées à la CEDAC. La « Stratégie d'inspection liée à la conformité aux exigences de déclaration après commercialisation (POL-0041) » offre une orientation supplémentaire pour assurer la réalisation efficace et uniforme de ces inspections. On dispose également d'un guide, « Classification des observations liées à la conformité aux exigences de déclaration après commercialisation en fonction du risque », qui permet de classer, par facteur de risque, les observations notées au cours des inspections liées à la CEDAC. Finalement, la Direction des produits de santé commercialisés a émis son « Document d'orientation à l'intention de l'industrie - Déclaration des effets indésirables des produits de santé commercialisés »⁵, qui donnent à l'industrie une orientation pour la déclaration des réactions indésirables aux médicaments commercialisés.

3.1 Objectifs de l'inspection

Santé Canada a élaboré la Stratégie d'accès aux produits thérapeutiques (SAPT), avec des partenaires et des intervenants, afin d'aider les Canadiens et Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé, et de donner suite aux engagements pris. La SAPT appuie les efforts de Santé Canada pour veiller à ce que les médicaments pour usage humain et les autres produits thérapeutiques soient aussi sûrs que possible, accessibles, de grande qualité, efficaces du point de vue thérapeutique et utilisés adéquatement. La SAPT supporte aussi le programme d'inspections liées à la CEDAC de l'Inspectorat car il vise à améliorer la déclaration de données sur l'innocuité des médicaments.

Les principaux objectifs d'une inspection liée à la CEDAC sont les suivants :

⁵ Document d'orientation à l'intention de l'industrie - Déclaration des effets indésirables des produits de santé commercialisés
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/medeff/_guide/2009-guidance-directrice_reporting-notification/index-fra.php

1. évaluer le niveau de conformité des fabricants à la *Loi sur les aliments et drogues* et au *Règlement sur les aliments et drogues* en ce qui concerne la déclaration à Santé Canada des réactions indésirables aux médicaments ainsi que de toute incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu d'une drogue nouvelle;
2. chaque fois qu'une observation est faite, demander au fabricant en cause de prendre des mesures correctrices;
3. prendre des mesures pour assurer la conformité et l'application de la loi, s'il y a lieu;
4. sensibiliser davantage les intervenants aux exigences de la réglementation en ce qui concerne la déclaration à Santé Canada des réactions indésirables aux médicaments ainsi que de toute incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu d'une drogue nouvelle.

4.0 Règlement

Toutes les observations faites au cours des inspections concernent des exigences particulières du *Règlement sur les aliments et drogues* (voir l'annexe A - articles C.01.016, C.01.017, C.08.007 et C.08.008).

5.0 Analyse des observations

On a noté des observations concernant le niveau de conformité aux exigences de la *Loi sur les aliments et drogues* et du *Règlement sur les aliments et drogues*. Le tableau suivant (tableau 2) indique le nombre d'observations faites par rapport à chaque article ou paragraphe du *Règlement*.

Tableau 2 : Nombre et types d'observations faites au cours des inspections liées à la CEDAC de fabricants effectuées entre le 1^{er} septembre 2005 et le 31 mars 2008

| Disposition du Règlement | Courte description de la disposition | Nombre d'observations |
|------------------------------------|--|-----------------------|
| C.01.016(1) | Déclaration des effets indésirables aux médicaments (EIM) survenues au Canada et à l'étrangers dans un délai de 15 jours | 227 |
| C.01.016(2) | Préparation de rapports de synthèse annuels | 79 |
| C.01.017 | Tenue de dossiers concernant les rapports et les fiches d'observations | 33 |
| C.08.007h) | Tenue de dossiers concernant les incapacités à produire l'effet prévu | 6 |
| C.08.008 | Déclaration des incapacités à produire l'effet prévu | 9 |
| Nombre total d'observations | | 354 |

Toutes les 309 inspections liées à la CEDAC effectuées ont abouti à une cote conforme (« C »). On a noté un total de 354 observations dans 215 des 309 rapports d'inspection.

Les prochaines sections du présent rapport sommaire donneront quelques exemples des observations que les inspecteurs ont faites au cours des inspections liées à la CEDAC.

5.1 Rapport sur les réactions indésirables aux médicaments - C.01.016

5.1.1 Déclaration des EIM survenues au Canada et à l'étranger dans un délai de 15 jours - C.01.016(1)

Le plus grand nombre d'observations effectuées concernaient le défaut de déclarer à Santé Canada les EIM observés au pays ou à l'étranger dans un délai de 15 jours. Sur l'ensemble des 354 défauts constatés au cours des inspections liées à la CEDAC, 227 observations concernaient la déclaration des EIM (2 observations d'un facteur de risque 1, 68 observations d'un facteur de risque 2 et 157 observations d'un facteur de risque 3).

Le *Règlement sur les aliments et drogues* énonce les exigences auxquelles les fabricants doivent répondre en ce qui concerne la déclaration des réactions indésirables aux médicaments, ce qui permet à Santé Canada de surveiller l'innocuité et l'efficacité de ces produits une fois qu'ils sont utilisés. Plus particulièrement, les fabricants sont tenus de déclarer, dans un délai de 15 jours, les renseignements qu'ils reçoivent au sujet des réactions indésirables graves aux drogues qui se produisent au Canada ou des réactions indésirables graves et imprévues aux drogues qui se produisent à l'étranger.

Voici quatre exemples de manquements à cet égard :

Exemple 1 (observation de risque 1) : *Aucune des réactions indésirables graves et imprévues à un médicament survenues à l'étranger reçues par le fabricant n'a été signalé à Santé Canada.*

Exemple 2 (observation de risque 2) : *Le fabricant n'a pas transmis à Santé Canada tous les rapports qu'il a reçus au sujet des réactions indésirables graves à une drogue observées au Canada et des réactions indésirables graves et imprévues à une drogue observées à l'étranger.*

Exemple 3 (observation de risque 3) : *Il n'y a pas de procédure en place pour déclarer au Directeur les effets indésirables graves d'un médicament survenus au Canada ou les effets indésirables non prévus survenus à l'étranger dans un délai de 15 jours après avoir reçu l'information, comme le prescrit l'article C.01.016 du *Règlement sur les aliments et drogues*.*

Exemple 4 (observation de risque 3) : *Le système EIM en place est inadéquat puisqu'il ne comporte pas de procédure ou de système officiel écrit concernant la réception, l'évaluation ou la communication des déclarations d'EIM.*

5.1.2 Préparation des rapports de synthèse annuels - C.01.016(2)

Le deuxième type d'observations le plus fréquent concernait des défauts dans la préparation des rapports de synthèse annuels. Sur un total de 354 défauts constatés lors des inspections liées à la CEDAC, 79 observations (32 observations d'un facteur de risque 2 et 47 observations d'un facteur de risque 3) concernaient la préparation des rapports de synthèse annuels.

Aux termes de l'article C.01.016(2) du *Règlement sur les aliments et drogues*, les fabricants sont tenus de faire une analyse concise et critique des réactions indésirables et des réactions indésirables graves à des drogues visées au paragraphe C.01.016(1) du *Règlement sur les aliments et drogues*, et sont tenus également de préparer un rapport de synthèse à ce sujet. Ce rapport de synthèse doit être préparé chaque année et gardé dans l'établissement (ou être facilement disponible). Santé Canada peut demander que le fabricant soumette un rapport de synthèse dans un délai de 30 jours, aux fins de l'évaluation de l'innocuité.

Voici quatre exemples de ces défauts :

Exemple 1 (observation de risque 2) : *Les rapports de synthèse écrits sur les réactions indésirables aux drogues, exigés par le Règlement, n'avaient pas été préparés pour la plupart des produits pharmaceutiques auxquels un (DIN) avait été attribué.*

Exemple 2 (observation de risque 2) : *Le fabricant n'a pas effectué une analyse critique et concise des EIM, sur une base annuelle, ni préparé de rapport sommaire sur les déclarations reçues depuis 12 mois.*

Exemple 3 (observation de risque 3) : *Le fabricant n'avait pas inséré, dans les rapports de synthèse annuels, tous les renseignements qu'il avait reçus au sujet des réactions indésirables graves prévues ou imprévues qui s'étaient produites à l'étranger et de toutes les réactions indésirables imprévues mais anodines.*

Exemple 4 (observation de risque 3) : *Il n'y a aucune procédure ni aucun système compréhensif concernant la réception, l'évaluation ou la communication des EIM, la préparation de rapports sommaires annuels et à la conservation des données afférentes.*

5.2 Déclaration des réactions indésirables des médicaments - C.01.017

5.2.1 Tenue de dossiers concernant les rapports et les fiches d'observation - C.01.017

Le troisième type d'observations le plus fréquent concernait des défauts relatifs à la tenue de dossiers. Sur un total de 354 défauts constatés lors des inspections liées à la CEDAC, 33 observations (7 observations de risque 2 et 26 observations de risque 3) concernaient la tenue de dossiers.

Le *Règlement sur les aliments et drogues* exige que les fabricants tiennent des dossiers des rapports et des fiches d'observation sur les réactions indésirables des médicaments, aux fins de vérification. En outre, chaque fabricant doit établir des procédures écrites pour la réception, l'évaluation et la déclaration des EIM.

Voici trois exemples de ce type de défauts :

Exemple 1 (observation de risque 2) : *La procédure relative aux effets indésirables était inadéquate en raison de l'absence de critères de gravité des événements déclarés.*

Exemple 2 (observation de risque 3) : *Il n'y avait pas de dossier concernant les rapports de synthèse annuels concernant les EIM, comme le décrit la ligne directrice de la DPSC intitulée Document d'orientation à l'intention de l'industrie - Déclaration des effets indésirables des produits de santé commercialisés.*

Exemple 3 (observation de risque 3) : *Le rapport sommaire annuel présentait des lacunes parce qu'il ne renfermait pas d'analyse critique des déclarations d'EIM et ne recommandait aucune mesure.*

5.3 Drogues nouvelles - C.08.007

5.3.1 Tenue de dossiers concernant les cas inhabituels où une drogue ne produit pas l'effet prévu - C.08.007h)

Le cinquième type d'observations le plus fréquent concernait des défauts relatifs à la tenue de dossiers concernant les cas inhabituels où une drogue nouvelle n'avait pas produit l'effet prévu. Sur un total de trois cent cinquante-quatre (354) défauts constatés lors des inspections liées à la CEDAC, 4 observations (2 observation de risque 2 et 4 observation de risque 3) concernaient la tenue de dossiers.

Depuis des années, le *Règlement sur les aliments et drogues* assimile le manque d'efficacité à une réaction indésirable. Le principe sous-jacent est que, si un médicament ne produit pas l'avantage pharmacologique ou thérapeutique attendu, le patient peut subir un résultat indésirable, y compris une aggravation de l'affection pour laquelle il prend le médicament en question. Par conséquent, selon l'alinéa C.08.007h) du *Règlement sur les aliments et drogues*, si un fabricant a reçu un avis de conformité émis à l'égard d'une drogue nouvelle, il doit établir et garder des dossiers concernant tout cas inhabituel où la drogue nouvelle ne produit pas l'effet prévu.

Voici deux exemples de ce type de défauts :

Exemple 1 (observation de risque 2) : *Le programme de déclaration des effets indésirables des médicaments commercialisés n'a pas mentionné le cas inhabituel où le médicament n'a pas produit l'effet prévu ou n'a pris aucune mesure à cet égard.*

Exemple 2 (observation de risque 3) : *La procédure pour la surveillance après la mise sur le marché n'a pas précisé qu'il fallait communiquer à Santé Canada toute incapacité inhabituelle d'une drogue nouvelle de produire l'effet prévu. Toutefois, on communiquait des rapports à ce sujet.*

5.4 Drogues nouvelles - C.08.008

5.4.1 Déclarer dans un délai de 15 jours tout cas inhabituel, survenu au Canada ou à l'étranger, où la drogue nouvelle ne produit pas l'effet prévu - C.08.008

Le quatrième type d'observations le plus fréquent concernait des défauts liés à la déclaration des cas où la drogue nouvelle ne produit pas l'effet prévu. Sur un total de 354 défauts constatés lors des inspections liées à la CEDAC, 9 observations (4 observations de risque 2 et 5 observations de risque 3) concernaient la déclaration.

Selon l'article C.08.008c) du *Règlement sur les aliments et drogues*, le fabricant qui a reçu un avis de conformité au sujet d'une nouvelle drogue doit informer Santé Canada de tout cas inhabituel où la drogue nouvelle ne produit pas l'effet prévu.

Voici deux exemples de ce type de défaut:

Exemple 1 (observation de risque 2) : *Au moins une déclaration de cas inhabituel où la drogue nouvelle ne produit pas l'effet prévu n'a pas été transmise à Santé Canada. Le statut de certaines drogues n'a pas été mis à jour dans la liste utilisée par les responsables de la pharmacovigilance*

Exemple 2 (observation de risque 3) : *Une déclaration reçue par le fabricant où la drogue nouvelle n'a pas produit l'effet prévu n'a pas été communiquée à Santé Canada dans un délai de 15 jours civils.*

6.0 Conclusion

Dans l'ensemble, Santé Canada a constaté que les fabricants se conforment aux exigences réglementaires en ce qui concerne la déclaration de réactions indésirables aux médicaments ainsi que toute incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu d'une drogue nouvelle.

Entre le 1^{er} septembre 2005 et le 31 mars 2008, 309 fabricants au total ont fait l'objet d'une inspection liée à la CEDAC. Bien que toutes les inspections liées à la CEDAC aient abouti à l'attribution d'une cote de conformité, 215 des 309 rapports d'inspection ont compris un total de 354 observations. Les 215 fabricants en cause ont tenu compte des observations et ont commencé à prendre des mesures correctrices dans le délai imparti.

Ces inspections et le présent document, qui est le second rapport sommaire, donnent à Santé Canada l'occasion de sensibiliser les intervenants davantage aux exigences réglementaires en ce qui concerne la déclaration des réactions indésirables des médicaments et toute incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu pour une drogue nouvelle. Par ailleurs, on espère que la présentation d'exemples anonymes d'une gamme de défauts constatés lors des inspections aidera également à promouvoir une plus grande conformité

Donc, tous les objectifs principaux des inspections liées à la CEDAC (énumérés à la section 3.1 du présent rapport sommaire) ont été atteints.

7.0 Documents de références

1. *Loi sur les aliments et drogues et Règlement sur les aliments et drogues*, Ministère de la Justice Canada,
<http://laws.justice.gc.ca/fr/showtdm/cr/C.R.C.-ch.870>
2. *Stratégie d'inspection liée à la conformité aux exigences de déclaration après commercialisation (POL-0041)*, Santé Canada, juin 2004,
http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/pol_41_tc-tm_f.html
3. *Classification des observations liées à la conformité aux exigences de déclaration après commercialisation en fonction du risque (GUI-0063)*, Santé Canada, octobre 2005,
http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0063_tc-tm_f.html

4. *Politique de conformité et d'application (POL-0001)*, Santé Canada, mai 2005,
http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/pol/pol_1_tc-tm_f.html

5. *Document d'orientation à l'intention de l'industrie - Déclaration des effets indésirables des produits de santé commercialisés, édition 2009*
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/medeff/_guide/2009-guidance-directrice_reporting-notification/index-fra.php

Annexe A

Règlement sur les aliments et drogues, Partie C, Titre 1, articles C.01.016 et C.01.017

Rapports sur les effets indésirables des médicaments

C.01.016. (1) Il est interdit à tout fabricant de vendre une drogue, à moins qu'il ne fournisse au Directeur, quant aux réactions indésirables à la drogue et aux réactions indésirables graves à la drogue qui sont connues de lui et qui surviennent après l'entrée en vigueur du présent article:

a) un rapport indiquant les détails de toute réaction indésirable grave à la drogue survenue au Canada, dans les 15 jours après en avoir reçu communication;

b) un rapport indiquant les détails de toute réaction indésirable grave et imprévue à la drogue survenue à l'extérieur du Canada, dans les 15 jours après en avoir reçu communication.

(2) Le fabricant doit, annuellement et lorsque le Directeur lui en fait la demande, mener une analyse critique et concise des réactions indésirables à la drogue et des réactions indésirables graves à la drogue et préparer un rapport de synthèse relativement aux rapports reçus au cours des 12 derniers mois ou de la période spécifiée par le Directeur.

(3) Dans le cas où, après examen des rapports fournis conformément au paragraphe (1) et des données disponibles sur l'innocuité de la drogue, le Directeur n'est pas convaincu de l'innocuité de la drogue lorsque celle-ci est utilisée dans les conditions d'emploi recommandées, il peut, afin d'être en mesure d'évaluer ce paramètre, demander par écrit au fabricant de lui soumettre :

a) les fiches d'observation relatives aux réactions indésirables à la drogue et aux réactions indésirables graves à la drogue qui sont connues du fabricant;

b) le rapport de synthèse visé au paragraphe (2).

(4) Le fabricant doit soumettre les fiches d'observation et le rapport de synthèse visés au paragraphe (3) dans les 30 jours après avoir reçu la demande du Directeur. DORS/95-521, art. 2.

C.01.017. Le fabricant doit tenir des dossiers des rapports et des fiches d'observation visés à l'article C.01.016 aux fins de vérification. DORS/95-521, art. 2.

Règlement sur les aliments et drogues, Partie C, Titre 8, articles C.08.007 et C.08.008

C.08.007. Lorsqu'un fabricant a reçu un avis de conformité à l'égard d'une présentation de drogue nouvelle, d'une présentation abrégée de drogue nouvelle ou d'un supplément à l'une de ces présentations, il doit établir et tenir, de façon à en permettre la vérification, des registres concernant ce qui suit :

- a) les expériences animales et les épreuves cliniques, les études, recherches et tests, effectués par le fabricant ou qui lui sont rapportés par toute autre personne, au sujet de cette drogue nouvelle;
- b) les rapports publiés dans la documentation scientifique, ou la bibliographie scientifique dont il dispose, au sujet de cette drogue nouvelle;
- c) les expériences, recherches, études et tests, au sujet des propriétés physiques ou chimiques, ou de toute autre propriété de cette drogue nouvelle;
- d) toute substitution d'une autre substance pour cette drogue nouvelle, et tout mélange d'une autre substance avec cette drogue nouvelle;
- e) toute erreur dans l'étiquetage de cette drogue nouvelle, ou dans l'usage des étiquettes destinées à cette drogue nouvelle;
- f) toute modification ou détérioration importante de nature physique ou chimique, tout changement au point de vue bactériologique, et toute autre modification ou détérioration, dans n'importe quel lot de cette drogue nouvelle;
- g) toute occasion où un ou plusieurs lots distribués de cette drogue nouvelle n'étaient pas conformes aux spécifications établies dans la présentation ou le supplément;
- h) tout cas inhabituel où la drogue nouvelle ne produit pas l'effet prévu. DORS/95-411, art. 10; DORS/95-521, art. 3.
- i) [Abrogé, DORS/95-521, art. 3]

C.08.008 Il est interdit au fabricant de vendre une drogue nouvelle à moins que, à l'égard de ses ventes antérieures de cette drogue, il n'ait fourni au ministre:

- a) sur demande, des rapports de tous les dossiers relatifs aux renseignements visés aux alinéas C.08.007a) à c);
- b) dès leur réception, des rapports de tous les dossiers relatifs aux renseignements visés aux alinéas C.08.007d) à f);
- c) dans les 15 jours suivant la réception par lui des renseignements visés aux alinéas C.08.007g) et h), un rapport sur les renseignements reçus. DORS/95-411, art. 11; DORS/95-521, art. 4.

Source: *Règlement sur les aliments et drogues*, Titre 1 « Général » et Titre 8 « Drogues nouvelles », <http://lois.justice.gc.ca/fr/F-27/C.R.C.-ch.870/index.html>