

POL-0030 : Approche en matière de conformité et d'application de la loi et stratégie d'inspection pour les essais cliniques de médicaments sur des sujets humains

30 novembre 2021



Date de publication : 30 novembre 2021
Date d'entrée en vigueur : 30 novembre 2021
Remplace : Stratégie d'inspection des essais cliniques (15 janvier 2002)

Santé Canada est le ministère fédéral chargé d'aider les Canadiennes et les Canadiens à préserver et à améliorer leur santé. Santé Canada s'est engagé à améliorer la vie de toutes les Canadiennes et de tous les Canadiens et à faire du Canada l'un des pays où la santé est la meilleure au monde, comme en témoignent la longévité, le mode de vie et l'utilisation efficace du système de soins de santé public.

Also available in English under the title:

POL-0030: Compliance and enforcement approach and inspection strategy for clinical trials of drugs involving human subjects

Pour obtenir plus d'information, veuillez communiquer avec :

Santé Canada
Indice de l'adresse 0900C2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Tél. : 613-957-2991
Sans frais : 1-866-225-0709
Télec. : 613-941-5366
ATS : 1-800-465-7735
Courriel : hc.publications-publications.sc@canada.ca

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2021

Date de publication : Novembre 2021

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier.

Cat. : H139-29/2021F-PDF
ISBN : 978-0-660-40523-0
Pub. : 210353

Avis de non-responsabilité

Le présent document ne constitue pas une législation. En cas d'incohérence ou de conflit entre la législation et le présent document, la législation prévaut. Le présent document est un document administratif qui vise à faciliter le respect par la partie réglementée de la législation et des politiques administratives applicables.



Table des matières

1. Objet	4
2. Portée	4
3. Contexte	5
4. Activités de conformité et d'application de la loi	6
4.1 Inspections des essais cliniques	9
4.1.1 Sélection du lieu en fonction du risque	9
4.1.2 Activité d'inspection	11
Avant une inspection	13
Pendant une inspection	14
Observations selon le risque	16
Après l'inspection	16
4.2 Inspection des BPF pour les médicaments utilisés lors d'essais cliniques	18
4.3 Vérification de la conformité (VC)	19
4.4 Enquêtes et poursuites	19
Annexe A – Glossaire	20
Annexe B – Références	25

La légende suivante montre les alertes utilisées dans le présent document et précise ce qu'elles signifient.



Renseignement clé ou mise en garde.



Renseignements complémentaires, comme des citations et des références juridiques.



Idées, renseignements, suggestions ou exemples utiles.



1. Objet

La présente politique a pour but de présenter à tous les intervenants participant au processus d'essais cliniques l'approche nationale de Santé Canada en matière de conformité et d'application de la loi (CAL), ainsi que la stratégie d'inspection pour les essais cliniques de médicaments sur des sujets humains réglementés en vertu de ce qui suit :

- la [Loi sur les aliments et drogues](#) (la *Loi*);
- la Partie C, Titre 5 « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains » du [Règlement sur les aliments et drogues](#) (le *Règlement*).



Veillez consulter l'[Annexe A – Glossaire](#) pour voir la définition du terme « inspection » et des autres termes utilisés dans le présent document.

Le présent document décrit aussi brièvement le processus d'inspection utilisé pour évaluer si les activités menées par une partie réglementée participant à des essais cliniques de médicaments sur des sujets humains au Canada sont conformes à la *Loi* et à la Partie C, Titre 5 du *Règlement*.

La *Loi* et le *Règlement* nous permet d'accomplir ce qui suit :

- surveiller la vente et l'importation des médicaments utilisés dans le cadre des essais cliniques réalisés au Canada;
- appliquer les bonnes pratiques cliniques (BPC);
- prendre une ou des mesures pour protéger la santé, la sécurité et les droits des participants à l'essai.

2. Portée

La présente politique vous concerne si vous êtes une partie collaborant à la conduite d'essais cliniques de médicaments sur des sujets humains réalisés au Canada.



Les parties réglementées ci-après peuvent faire l'objet d'inspections d'essais cliniques menées par Santé Canada :

- promoteur;
- chercheur qualifié (CQ);



- organisme de recherche sous contrat (ORC), y compris les ORC spécialisés en essais de bioéquivalence (BE);
- organisme de gestion d'établissements (OGE);
- toute autre partie prenant part à la réalisation d'un essai clinique.

Le *Règlement* précise clairement que la responsabilité globale de la réalisation d'un essai clinique de médicaments sur des sujets humains revient au promoteur. Au Canada, un promoteur peut déléguer une partie ou l'ensemble des tâches liées à l'essai à d'autres parties (par ex. ORC, OGE). Par conséquent, ces parties peuvent faire l'objet d'une inspection réalisée par Santé Canada. Cependant, le promoteur demeure responsable à tous les égards de la qualité et de l'intégrité des données de l'essai ainsi que de la sécurité des participants.

Le *Règlement* ne fait pas de distinction entre un promoteur commercial et un promoteur non commercial (p. ex. un promoteur-chercheur) et, par conséquent, les mêmes exigences s'appliquent.



Le présent document traite des types suivants d'essais cliniques de médicaments sur des sujets humains réalisés au Canada :

- de phases I à IV;
- commerciaux ou académiques;
- en cours ou terminés;
- portant sur des produits pharmaceutiques et biologiques, des thérapies géniques, des thérapies cellulaires, des produits sanguins, des vaccins et des produits radiopharmaceutiques pour usage humain.

Le présent document ne s'applique **pas** aux inspections ci-après :

- d'essais cliniques/essais expérimentaux d'instruments médicaux;
- d'essais cliniques de produits de santé naturels (PSN);
- d'études d'observation ne portant pas sur une intervention médicamenteuse.

3. Contexte

La Partie C, Titre 5 « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains » du *Règlement* est entrée en vigueur le 1^{er} septembre 2001. Les activités réglementaires menées par la Direction générale des opérations réglementaires et de l'application de la loi (DGORAL) de



Santé Canada comprennent les inspections et d'autres activités de CAL, comme des vérifications de la conformité (VC) et des enquêtes, afin d'évaluer la conformité à la *Loi* et au *Règlement*. Ces activités sont réalisées par Santé Canada en vertu de l'article 23 de la *Loi*. Les inspecteurs de Santé Canada sont désignés aux termes du paragraphe 22(1) de la *Loi*.

La collaboration avec tous les intervenants participant aux essais cliniques est essentielle pour assurer la conformité avec la *Loi* et le *Règlement*, y compris l'exigence relative à la conformité aux BPC. La Partie C, Titre 5 du *Règlement* offre une certaine latitude et permet notamment de se conformer aux normes internationales en matière de BPC pour satisfaire aux exigences du *Règlement*.

En mai 1997, Santé Canada a adopté la *Ligne directrice E6 (R1) de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH) : Les bonnes pratiques cliniques : Directives consolidées*. La Ligne directrice ICH E6(R1) a été modifiée en novembre 2016 et est devenue la ICH E6(R2) pour améliorer la surveillance et la gestion par le promoteur des essais cliniques ainsi que les normes relatives aux dossiers électroniques et aux documents essentiels liés aux données sur l'essai clinique. La [*Ligne directrice de l'ICH E6\(R2\) : Les bonnes pratiques cliniques : Addenda intégré de l'E6\(R1\), thème E6 \(R2\)*](#) [hyperlien vers l'avis de Santé Canada : *Avis – Publication de la ligne directrice de l'ICH E6(R2) : Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)*] a été entièrement adoptée par Santé Canada le 3 avril 2019.

En juin 2019, la *Loi* a été modifiée pour ajouter les articles 3.1 à 3.3 relatifs aux essais cliniques, notamment qu'« il est interdit de conduire un essai clinique relatif à une drogue, à un instrument ou à un aliment à des fins diététiques spéciales désigné par règlement, sans autorisation délivrée à cette fin en vertu des règlements (article 3.1 de la *Loi*).

Le 20 août 2019, Santé Canada a publié le nouveau [*Document d'orientation : Titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains » \(GUI-0100\)*](#) afin de fournir de plus amples renseignements sur l'interprétation de la Partie C, Titre 5 du *Règlement* et plus particulièrement en ce qui a trait à sa relation avec la ligne directrice E6 de l'ICH dans le contexte canadien.

4. Activités de conformité et d'application de la loi

Dans le cadre de ses responsabilités réglementaires, Santé Canada assure la surveillance de la conformité et réalise des activités d'application de la loi. La conformité est évaluée au moyen d'inspections et d'autres activités de CAL, comme des VC. Les parties réglementées assument des responsabilités **obligatoires** en vertu de la *Loi*. Toute partie menant une activité réglementée peut faire l'objet d'une inspection. Les entités étrangères qui réalisent des activités



réglementées au Canada ou en lien avec un produit vendu, importé ou annoncé au Canada sont également assujetties à la loi canadienne.

Les principaux objectifs de l'inspection des essais cliniques de médicaments sur des sujets humains consistent à vérifier la conformité à la *Loi* et à la Partie C, Titre 5 du *Règlement*. Ce processus comprend notamment la vérification de ce qui suit, sans toutefois s'y limiter :

- la conformité aux principes généralement reconnus des BPC mentionnés à l'article C.05.010 du *Règlement*;
- du degré de protection des droits et de la sécurité des sujets humains participant à des essais cliniques de médicaments destinés à l'usage humain;
- la validité et l'intégrité des données.

Depuis le 1^{er} septembre 2001, tous les essais cliniques sont assujettis à la Partie C, Titre 5 du *Règlement* et des VC sont menées conformément à ce titre. Des VC d'essais cliniques impliquant toute partie réglementée peuvent être initiées lorsqu'il y a des motifs raisonnables de croire qu'une non-conformité a pu se produire ou est en cours, et que des mesures d'application de la loi peuvent être nécessaires (p. ex. réception de plaintes au sujet de certains essais, de déclarations de réaction(s) indésirable(s) à une drogue (RID), de rapports d'autres autorités réglementaires).

Lors d'une inspection ou d'une VC, une partie réglementée doit fournir à l'inspecteur toute l'aide possible et les renseignements dont il a besoin. Un inspecteur peut demander à une partie réglementée de fournir la preuve que son installation, son équipement, ses pratiques et ses procédures respectent les exigences applicables.



Les parties réglementées doivent :

- comprendre la *Loi* et le *Règlement* ainsi que leurs obligations;
- s'assurer que leurs produits, activités et processus sont conformes aux lois applicables;
- aider les inspecteurs lors d'une inspection comme l'exige la loi.

L'entrave au travail des inspecteurs ne sera pas tolérée. Les dispositions de la *Loi* en matière d'inspection existent en partie pour protéger la population canadienne et les participants à l'étude qui sont vulnérables aux risques posés par les produits de santé et leur publicité. Le fait d'empêcher un inspecteur de mener une inspection ou de faire en connaissance de cause, oralement ou par écrit, une déclaration fausse ou trompeuse à un inspecteur dans l'exercice de



ses fonctions en vertu de la *Loi* ou de ses règlements connexes constitue une infraction au paragraphe 24(1) de la *Loi* et des sanctions peuvent être imposées.

Selon la classification du produit de santé concerné et le choix du poursuivant de traiter l'affaire par procédure sommaire ou par mise en accusation, une infraction au paragraphe 24(1) ou 23(13) de la *Loi* peut entraîner des poursuites aux termes de l'article 31 ou 31.2 de la *Loi*. En cas de condamnation, la personne encourt de payer une amende allant de 500 \$ à 5 000 000 \$ ou un emprisonnement allant de trois (3) mois à deux (2) ans, ou à la fois une amende et un emprisonnement.

En outre, le paragraphe 23(13) oblige le propriétaire ou le responsable du lieu où entre un inspecteur, ainsi que toute personne qui s'y trouve, de prêter à l'inspecteur toute l'assistance raisonnable et de lui fournir les renseignements qu'il peut valablement exiger.

Si l'inspecteur estime qu'une personne a entravé son travail, lui a menti ou ne lui a pas prêté toute l'assistance raisonnable, il peut en informer la personne concernée, son supérieur ou les deux, selon le cas, afin de remédier à la situation. Comme toujours, d'autres mesures de CAL peuvent être prises conformément à la [Politique de conformité et d'application de la loi pour les produits de santé \(POL-0001\)](#) de Santé Canada. Par exemple, un essai clinique peut être suspendu ou annulé si un risque pour la santé et la sécurité de la population canadienne est cerné.



Le [Cadre stratégique de conformité et d'application de la loi](#) fournit des renseignements sur l'approche de Santé Canada en matière de CAL, y compris son rôle et ses responsabilités, les mesures et les outils, les principes directeurs et les facteurs décisionnels s'y rapportant.

Consultez la [Politique de conformité et d'application de la loi pour les produits de santé \(POL-0001\)](#) pour obtenir de plus amples renseignements sur l'approche nationale de Santé Canada en matière de CAL des produits de santé réglementés aux termes de la *Loi* et de ses règlements connexes.

En vertu de la *Loi*, l'inspecteur dispose de certains pouvoirs pour vérifier le respect de la *Loi* et des règlements, ainsi que pour prévenir la non-conformité. Par exemple, en vertu du paragraphe 22.1 (1) de la *Loi*, un inspecteur peut ordonner à toute personne de fournir, au plus tard à une date et une heure et au lieu et de la façon précisée, les documents, renseignements ou échantillons demandés.



Pour en savoir davantage sur les dispositions législatives relatives aux ordres des inspecteurs, comme le prévoit la *Loi*, consultez la [Politique sur les ordres des inspecteurs pour les produits de santé \(POL-0139\)](#).

En vertu du paragraphe 31.2 (1), et sous réserve de l'article 31.4 de la *Loi*, la personne qui contrevient à une disposition de la présente loi ou des règlements à l'égard de produits thérapeutiques, commet une infraction et est passible, sur déclaration de culpabilité, des amendes et sanctions majorées prévues aux articles 31.2 et 31.4 de la *Loi*.

Tous les registres auxquels les inspecteurs ont accès et qu'ils obtiennent au cours des activités de CAL (par ex. inspections, VC, etc.), en personne ou à distance, sont traités conformément à la [Politique sur la collecte et la conservation des registres relatifs à la conformité et l'application de la loi pour les produits de santé \(POL-0140\)](#) de Santé Canada.

4.1 Inspections des essais cliniques

4.1.1 Sélection du lieu en fonction du risque

Le Programme de conformité des essais cliniques (PCEC) de la DGORAL est responsable de la sélection du lieu d'essai clinique en vue des inspections à mener en collaboration avec la Direction des produits thérapeutiques (DPT) et de la Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques (DMBR) de la Direction générale sur les produits de santé et des aliments (DGPSA) de Santé Canada.

Une approche fondée sur le risque est appliquée dans le cadre du processus de sélection du lieu pour minimiser les risques inhérents pour la santé pouvant découler des essais cliniques sur des sujets humains. La sélection des lieux à inspecter se fonde sur divers critères, qui sont tous pris en compte pour choisir des lieux à tous les niveaux du processus d'évaluation des médicaments et d'approbation réglementaire.

Les encadrés ci-après décrivent les critères qui peuvent être pris en considération par Santé Canada au moment de choisir les parties réglementées qui feront l'objet d'une inspection.



La **sélection des promoteurs, des ORC (y compris des ORC spécialisés en essais de BE) et des OGE** en vue d'une inspection est faite conformément à divers critères pouvant notamment comprendre ce qui suit, sans toutefois s'y limiter (les critères ne sont pas nécessairement présentés en ordre de priorité) :



- type et degré d'expérience du promoteur, des ORC et des OGE (p. ex. commercial ou non commercial, nouveau promoteur/ORC/OGE);
- tout ce qui pourrait compromettre la validité et l'intégrité des données transmises à Santé Canada (principes des BPC de l'ICH) comme la non-conformité, les enjeux de consentement éclairé, les rapports inadéquats de RID, etc.;
- niveau de risque pour les Canadiens (p. ex. domaine thérapeutique, étude pivot incluse à une présentation de drogue nouvelle [PDN], à un supplément de présentation de drogue nouvelle [SPDN] ou à une présentation abrégée de drogue nouvelle [PADN]);
- volume des activités, comme le nombre d'essais cliniques réalisés par la partie réglementée;
- antécédents de conformité (le cas échéant), y compris :
 - suspensions ou annulations précédentes d'essais cliniques,
 - gravité des lacunes/écarts (p. ex. observation de risque 1 [critique], 2 [grave] ou 3 [mineur]),
 - systèmes de qualité touchés par les lacunes/écarts (p. ex. sécurité, gestion des données, surveillance ou autre);
- état des mesures correctives et/ou des mesures préventives (MCMP) – par exemple, MCMP en attente, acceptable ou non, ou terminée et mise en œuvre, le cas échéant;
- nombre de sujets participant aux essais cliniques;
- nombre de réactions indésirables graves et imprévues à une drogue (RIGID) déclarées à Santé Canada;
- type de tâches déléguées à l'ORC ou à l'OGE;
- autres facteurs, comme des plaintes provenant de sources internes ou externes;
- autres critères cernés par la DPT ou la DMBR (le cas échéant).



La **sélection des essais cliniques réalisés aux lieux du CQ** aux fins d'inspection se fonde sur certains aspects de l'essai clinique et du lieu, notamment à ce qui suit, sans toutefois s'y limiter (les aspects ne sont pas nécessairement présentés en ordre de priorité) :

- type de promoteur (p. ex. commercial ou non commercial);
- type de lieu (p. ex. situé dans un grand établissement ou une petite clinique);
- emplacement géographique (c.-à-d. lieux choisis dans toutes les provinces au Canada);
- niveau de risque pour la population canadienne (p. ex. domaine thérapeutique, étude pivot incluse dans le cadre d'une PDN, d'un SPDN, d'une PADN);
- type de produit à l'essai (p. ex. produit pharmaceutique ou biologique);
- nouvelles thérapies, formes posologiques ou voies d'administration du produit à l'essai;
- complexité de la conception de l'essai clinique, y compris sa population de sujets;
- observations faites lors des précédentes inspections ou antécédents d'inspection du CQ et du promoteur (le cas échéant);
- nombre d'essais cliniques réalisés dans ce lieu;
- nombre de sujets actifs participant à l'essai clinique;
- nombre d'effets indésirables graves (EIG), de RID ou de RIGID survenues au lieu de l'essai clinique;
- autres facteurs, comme des plaintes de sources internes ou externes;
- autres critères cernés par la DPT ou la DMBR (le cas échéant).

4.1.2 Activité d'inspection

Les promoteurs, les CQ, les ORC, les OGE ou toute autre partie réalisant une activité réglementée aux termes de la Partie C, Titre 5 du *Règlement* peuvent faire l'objet d'une inspection menée par Santé Canada. Ces inspections sont effectuées pour évaluer la conformité à la *Loi* et à ses règlements connexes (particulièrement la Partie C, Titre 5) et aux BPC reconnues, telles qu'adoptées par Santé Canada.



Des inspections de différents types de parties réglementées (p. ex. promoteur, CQ, ORC, OGE) sont menées chaque année au Canada et peuvent comprendre des réévaluations et des réinspections. Le nombre total d'inspections réalisées pendant une année donnée peut varier selon la complexité des inspections menées et le temps requis pour réaliser d'autres activités de CAL. Une inspection peut être effectuée pendant la phase ouverte d'un essai clinique (actif/en cours) ou après son achèvement (essai clinique terminé ou fermé), particulièrement si celui-ci appuie une présentation de drogue (p. ex. PDN, SPDN, PADN).

Les **inspections au lieu du CQ**, également appelé le lieu d'essai clinique, permettent la vérification des documents sources, notamment les dossiers médicaux, la comptabilisation des médicaments et les conditions d'entreposage des médicaments.



Dans le cadre des inspections au lieu du CQ par Santé Canada, un lieu d'essai clinique est défini comme un essai mené par un CQ à un endroit (adresse).

Un essai clinique peut être réalisé dans un ou plusieurs lieux du CQ. Par exemple, un essai clinique multicentrique qui est réalisé dans huit (8) lieux du CQ différents représente huit (8) inspections potentielles. Chaque lieu pourrait être inspecté pour cet essai.

Les **inspections des promoteurs, des ORC et/ou des OGE**, aussi appelées des inspections basées sur les systèmes, permettent de procéder à la vérification des systèmes et des procédures qui décrivent comment l'essai est mené et surveillé. Par exemple, ces inspections permettent de vérifier si les plans et les procédures opératoires normalisées (PON) sont adéquats et s'ils sont respectés et mis à jour, au besoin. Ces inspections permettent également la vérification des systèmes et des procédures qui décrivent la façon dont les données de l'essai clinique sont générées, modifiées, traitées et déclarées. Les inspections basées sur les systèmes des promoteurs, des ORC et des OGE peuvent comprendre ou déclencher une inspection aux lieux des CQ.

Les inspections des promoteurs, des ORC et/ou des OGE sont menées en fonction d'une approche d'inspection cyclique où chaque promoteur, ORC et OGE fait l'objet d'une inspection périodique. La fréquence de l'inspection tient compte de facteurs de risques et sera généralement plus élevée pour les parties moins conformes et plus faible pour les entités qui sont plus conformes. La fréquence de l'inspection peut changer si de l'information est reçue au sujet d'un cas possible de non-conformité, en fonction de sa nature et de sa gravité.

De plus, d'autres facteurs, qui sont mentionnés à la section 4.1.1 ci-dessus, peuvent avoir une incidence sur la fréquence des inspections d'une partie réglementée donnée, notamment en



raison de leur impact sur les droits et la sécurité des sujets de l'essai clinique ou sur l'évaluation d'une présentation de drogue.

Une inspection peut être menée par un seul inspecteur ou par plusieurs inspecteurs, selon la complexité de l'inspection ou pour d'autres raisons déterminées par Santé Canada. De plus, le paragraphe 23(7) de la *Loi* permet aux inspecteurs désignés d'être accompagnés par une autre personne qu'ils estiment nécessaire pour l'aider dans l'exercice de leurs attributions ou fonctions ou la réalisation de leurs tâches. Par exemple, la DGORAL peut demander qu'un examinateur d'essai clinique ou une autre personne pertinente accompagne l'inspecteur ou les inspecteurs pendant leur travail, lorsque son expertise est requise.



Pour en savoir davantage, consultez la [*Politique sur les individus accompagnant un inspecteur de produits de santé \(POL-0141\)*](#).

Avant une inspection

Dans la plupart des cas, Santé Canada envoie un avis avant une inspection pour en faciliter l'organisation. Un inspecteur communique avec la partie réglementée pour fixer la date d'inspection. Santé Canada peut également demander que la partie réglementée fournisse certains renseignements ou documents à l'avance pour se préparer à l'inspection à venir.

Conformément au paragraphe 23(3) de la *Loi*, un inspecteur désigné peut entrer à distance dans tout lieu décrit au paragraphe 23(1) par moyen de télécommunication. Les mêmes principes s'appliquent aux inspections réalisées à distance qu'aux inspections en personne.

Lorsque l'entrée se fait en personne, la partie réglementée peut ou non recevoir un avis avant l'inspection. Toutefois, lors de l'entrée à distance par moyen de télécommunication, le propriétaire ou le responsable recevra un avis d'entrée.



La [*Politique d'accès à distance aux locaux d'une partie réglementée pour vérifier la conformité \(POL-0138\)*](#) fournit des renseignements supplémentaires sur la réalisation d'inspections, y compris les activités de VC, par moyen de télécommunication.

Les inspecteurs pourraient ne pas envoyer d'avis pour une inspection en personne :

- s'il existe un risque immédiat pour la santé et la sécurité des sujets de l'essai;
- si cette approche permettra de mieux évaluer la conformité à la *Loi* et au *Règlement*.



À la discrétion de l'inspecteur, une demande de modification visant la date d'une inspection prévue pourrait être acceptée, avec une justification appropriée de la partie réglementée.

En moyenne, une inspection en personne peut prendre environ **cinq (5) jours ouvrables** (sur place) tandis qu'une inspection à distance (par moyen de télécommunication) peut prendre jusqu'à **dix (10) jours ouvrables**. Toutefois, plus ou moins de temps peut être requis.

Pendant une inspection

Pendant une inspection, les inspecteurs de Santé Canada se présenteront, montreront leur carte d'identité et expliqueront le but et la portée de l'inspection. Ils examineront les processus de la partie réglementée et ses dossiers, documents et procédures. Les inspections de Santé Canada cadrent avec les pratiques acceptées à l'échelle internationale et sont comparables à celles réalisées par ses homologues mondiaux en matière de réglementation.



Lors d'une **inspection d'un essai clinique au lieu du CQ** (sur place ou à distance), les inspecteurs de Santé Canada examinent avec attention plusieurs domaines différents pour évaluer la conformité à la *Loi* et à la Partie C, Titre 5 du *Règlement*, notamment ce qui suit, sans toutefois s'y limiter (les éléments ne sont pas présentés en ordre de priorité) :

- examen des documents du lieu d'essai clinique (p. ex. documents réglementaires, approbation(s) éthique(s), registre de délégation, etc.) conformément au plan d'inspection établi;
- vérification que les données ont été correctement transcrites des documents sources (p. ex. dossiers médicaux originaux) dans les formulaires d'exposé de cas (FEC);
- soins aux participants et consentement éclairé;
- qualification et formation du personnel;
- conformité au protocole ou aux BPC;
- pratiques observées comparativement aux procédures écrites approuvées et aux exigences réglementaires;
- examen des activités de surveillance sur place et/ou à distance;
- déclaration des problèmes, comme des réactions indésirables graves à une drogue (RIGD) et des RIGID;



- fabrication, manutention et entreposage du médicament expérimental conformément aux bonnes pratiques de fabrication (BPF), au protocole et aux exigences d'étiquetage;
- ententes écrites avec le promoteur et/ou les tierces parties (p. ex. ORC, OGE, laboratoires, fournisseur de médicament, responsable de l'entreposage);
- intégrité des données et processus de conservation des dossiers;
- validation des systèmes électroniques (p. ex. FEC électroniques, journaux électroniques des sujets), le cas échéant;
- pertinence des MCMP mises en œuvre suite à l'inspection précédente, le cas échéant.



Lors de l'**inspection d'un promoteur, d'un ORC ou d'un OGE** (sur place et/ou à distance) réalisée par Santé Canada, les inspecteurs examineront notamment un ou plusieurs des systèmes et éléments ci-après, voire l'ensemble de ceux-ci, sans toutefois s'y limiter (la liste ci-après n'est pas classée en ordre de priorité) :

- organisation et personnel;
- systèmes de qualité;
- formation;
- dossier permanent de l'essai (DPE)/archives;
- surveillance;
- conformité au protocole et aux BPC;
- gestion de projet;
- approbations réglementaires et éthiques;
- contrats et ententes contractuelles;
- pharmacovigilance et sécurité;
- gestion des médicaments expérimentaux;
- validation des systèmes informatiques;
- gestion des données et statistiques;
- rapports d'étude.



Le choix des systèmes et éléments dépendra de la portée de l'inspection et sera consigné dans le plan d'inspection fourni à la partie réglementée.



Des directives supplémentaires pour mieux comprendre et se conformer à la Partie C, Titre 5 du *Règlement*, y compris aux BPC, et vous aider à vous préparer en vue d'une inspection d'essai clinique par Santé Canada sont disponibles ici :

- [Document d'orientation : Titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains » \(GUI-0100\)](#)
- [Ligne directrice de l'ICH E6\(R2\) : Les bonnes pratiques cliniques : Addenda intégré de l'E6\(R1\), thème E6 \(R2\)](#) (hyperlien vers l'avis de Santé Canada)

Observations selon le risque

Les inspecteurs font des « observations » lorsqu'ils relèvent des lacunes ou des écarts par rapport au *Règlement*. Chaque observation est classée selon le niveau de risque :

- critique (risque 1);
- majeure (risque 2);
- mineure (risque 3).



Pour en savoir davantage sur le niveau de risque attribué aux observations et les cotes générales d'inspection, veuillez consulter le document [Classification des observations relevées au cours des inspections des essais cliniques \(GUI-0043\)](#).

Après l'inspection

Après l'inspection, Santé Canada présente les observations à la partie réglementée lors d'une « réunion de clôture » et la partie réglementée a la chance de demander des clarifications avant que le rapport soit finalisé. L'« avis de fin d'inspection final » (rapport d'inspection) est ensuite envoyé à la partie réglementée. Ce document décrit toutes les observations (lacunes ou écarts) relevées par l'inspecteur. Les rapports d'inspection sont rédigés de manière à protéger l'identité des sujets de l'essai clinique.



Base de données Inspections des médicaments et des produits de santé (IMPS)

Peu après l'inspection et avant l'envoi de l'« avis de fin d'inspection final » à la partie réglementée, Santé Canada publie en ligne un rapport sur les écarts initiaux (REI), qui présente un aperçu préliminaire des écarts initiaux observés lors de l'inspection.

Après l'envoi de l'avis de fin d'inspection, Santé Canada publiera une fiche de rapport d'inspection (FRI) résumant les observations et les cotes d'inspection. Ces rapports sont versés dans la [base de données Inspections des médicaments et des produits de santé \(IMPS\)](#).

Veillez noter que les résultats des inspections basées sur les systèmes des promoteurs, des ORC et des OGE ne sont pas inclus dans la base de données IMPS pour le moment, mais pourraient éventuellement l'être.

La partie réglementée doit prendre des mesures correctives pour donner suite aux observations et se conformer à la *Loi* et au *Règlement*. La partie réglementée peut également créer et mettre en œuvre un plan de MCMP indiquant les dates cibles d'achèvement. Elle doit répondre à Santé Canada et fournir les MCMP dans les **trente (30) jours civils** (ou **60 jours civils** dans le cas d'un avis de suspension), à moins qu'il en soit indiqué autrement par l'inspecteur.

Dans le cadre des inspections au lieu du CQ, l'« avis de fin d'inspection final » indique à la partie réglementée la cote d'inspection générale qui lui a été assignée. Cette cote se fonde sur le nombre et la nature ainsi que le niveau de risque des observations relevées au moment de l'inspection :

- **Conforme (C)** – La partie réglementée a démontré que les activités qu'elle mène sont conformes à la *Loi sur les aliments et drogues* et à ses règlements connexes. Une cote « C » ne signifie pas qu'aucune observation n'a été relevée ou qu'aucune mesure corrective n'est requise;
- **Non conforme (NC)** – La partie réglementée n'a pas démontré que les activités qu'elle mène sont conformes à la *Loi sur les aliments et drogues* et à ses règlements connexes.

Dans tous les cas de non-conformité (et pour les inspections à l'appui d'une présentation de drogue), les résultats seront communiqués à la direction responsable de l'examen concernée de Santé Canada (p. ex. DPT, DMBR), avec la recommandation de la DGORAL de prendre des mesures de CAL appropriées, au besoin :



- suspension immédiate ou « intention de suspendre » l'autorisation de vendre ou d'importer un médicament aux fins d'un essai clinique (dans son entièreté ou dans un lieu d'essai clinique);
- évaluation de la validité des données soumises.



Santé Canada prendra, au besoin, des mesures d'application de la loi appropriées après une inspection, conformément à la [Politique de conformité et d'application de la loi pour les produits de santé \(POL-0001\)](#).

4.2 Inspection des BPF pour les médicaments utilisés lors d'essais cliniques

En vertu de l'alinéa C.05.010j) du *Règlement*, chaque promoteur doit s'assurer que le médicament est fabriqué, manutentionné et emmagasiné conformément aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) visées aux titres 2 à 4, à l'exception des articles C.02.019, C.02.025 et C.02.026.

Dans le cadre d'une inspection d'un essai clinique (BPC), les inspecteurs de Santé Canada vérifieront que les médicaments utilisés lors des essais cliniques respectent les exigences en matière de BPF. Par exemple, une preuve satisfaisante de la conformité aux BPF pourrait inclure ce qui suit :

- les certificats de fabrication et les certificats d'analyse (CA ou certificats de lot) des lots du matériel d'essai clinique importés au Canada;
- une preuve que la mise en circulation du lot a été autorisée par une personne qualifiée.

Les inspections des BPF sont menées séparément des inspections d'essais cliniques (BPC) et conformément à la réglementation et aux politiques liées à la fabrication et à la vente des produits pharmaceutiques au Canada.



Pour obtenir de plus amples renseignements au sujet des exigences en matière de BPF pour les essais cliniques de médicaments, veuillez consulter le [Document d'orientation : Annexe 13 à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication des Médicaments utilisés dans les essais cliniques \(GUI-0036\)](#).

Pour en savoir davantage sur les inspections des BPF, veuillez consulter la [Politique d'inspection BPF pour les établissements canadiens de drogues \(POL-0011\)](#).



4.3 Vérification de la conformité (VC)

Les problèmes ou préoccupations liés à la réalisation des essais cliniques peuvent découler de ce qui suit :

- sources externes ou renvois d'autres juridictions;
- sources internes de la Direction générale et du Ministère, comme la DPT et la DMBR.

Lorsqu'une non-conformité ou un risque potentiel est cerné par Santé Canada, des activités de VC seront réalisées, si jugées nécessaires. Cela peut comprendre des mesures comme la collecte de renseignements lors de visites à distance ou sur place. Santé Canada prendra des mesures d'application de la loi appropriées pour remédier à la non-conformité et atténuer les risques, conformément à la [Politique de conformité et d'application de la loi pour les produits de santé \(POL-0001\)](#).

4.4 Enquêtes et poursuites

À l'occasion, Santé Canada peut mener une enquête concernant une infraction potentielle en vertu de la *Loi* ou faire un renvoi aux forces de l'ordre.

Une enquête consiste à recueillir des éléments de preuve en vertu des autorités disponibles sous le Code criminel du Canada (p. ex. mandat de perquisition, ordonnance de communication). La priorité sera accordée aux infractions commises par des parties qui font fi des exigences législatives et réglementaires, qui ont déjà enfreint la *Loi* ou qui se livrent à des activités susceptibles de causer de graves préjudices (p. ex. mener des activités sans licence, contourner la loi de façon délibérée ou vendre des produits non autorisés).

Santé Canada peut soumettre les résultats de son enquête au Service des poursuites pénales du Canada et recommander que le contrevenant soit poursuivi en vertu des articles de la *Loi* applicables aux infractions ou en vertu du Code criminel du Canada.



Consultez la [Politique de conformité et d'application de la loi pour les produits de santé \(POL-0001\)](#) pour obtenir de plus amples renseignements sur les enquêtes et les poursuites.



Annexe A – Glossaire

Acronymes et abréviations

BE :	Bioéquivalence
BPC :	Bonnes pratiques cliniques
BPF :	Bonnes pratiques de fabrication
C :	Conforme
CA :	Certificat d'analyse
CAL :	Conformité et application de la loi
CQ :	Chercheur qualifié
DEC :	Demande d'essai clinique
DGPSA :	Direction générale des produits de santé et des aliments
DGORAL :	Direction générale des opérations réglementaires et de l'application de la loi
DMBR :	Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques
DPE :	Dossier permanent de l'essai (<i>TMF : Trial master file</i>)
DPT :	Direction des produits thérapeutiques
EIG :	Effet indésirable grave
FEC :	Formulaire d'exposé de cas (<i>CRF : Case report form</i>)
FRI :	Fiche de rapport d'inspection
GUI :	Guide/document d'orientation
ICH :	<i>International Conference on Harmonization</i>
ICH E6 :	Ligne directrice E6 de l' <i>International Conference on Harmonization</i> (ICH) : Les bonnes pratiques cliniques : Directives consolidées
IMPS :	Inspections des médicaments et des produits de santé (base de données)
IT :	Incident thérapeutique
MCMP :	Mesures correctives et/ou mesures préventives



NC :	Non conforme
OGE :	Organisme de gestion d'établissements
ORC :	Organisme de recherche sous contrat
PADN :	Présentation abrégée de drogue nouvelle
PCEC :	Programme de conformité des essais cliniques
PDN :	Présentation de drogue nouvelle
POL :	Politique
PON :	Procédure opératoire normalisée
PSN :	Produit de santé naturel
REI :	Rapport sur les écarts initiaux
RID :	Réaction indésirable à une drogue
RIGD :	Réaction indésirable grave à une drogue
RIGID :	Réaction indésirable grave et imprévue à une drogue
SPDN :	Supplément à une présentation de drogue nouvelle
VC :	Vérification de la conformité

Termes



Les définitions ci-dessous expliquent de quelle façon les termes sont utilisés dans le présent document. En cas de divergence, les définitions se trouvant la [Loi sur les aliments et drogues](#) et la réglementation connexe prévalent. Les définitions tirées d'autres documents sont identifiées par des parenthèses en fin de définition.

Application de la loi : Mesures qui peuvent être prises pour contraindre ou inciter à la conformité afin d'atténuer le risque identifié que cause la non-conformité à la *Loi* et à ses règlements connexes. (*enforcement*) (POL-0001)

Bonnes pratiques cliniques (BPC) : 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. (*good clinical practices*) (C.05.001)



Chercheur qualifié (CQ) : La personne qui est responsable auprès du promoteur de la conduite de l'essai clinique à un lieu d'essai clinique, qui est habilitée à dispenser des soins de santé en vertu des lois de la province où ce lieu d'essai clinique est situé et qui est :

- a) dans le cas d'un essai clinique portant sur une drogue destinée à être utilisée exclusivement en médecine dentaire, un médecin ou un dentiste, membre en règle d'une association médicale ou dentaire professionnelle;
- b) dans tout autre cas, un médecin, membre en règle d'une association médicale professionnelle. (*qualified investigator*) (C.05.001)

Conformité : État de conformité d'une partie réglementée (y compris une personne morale, un organisme, un particulier ou une autre entité juridique) ou d'un produit soumis à une exigence législative ou réglementaire. (*compliance*) (POL-0001)

Drogue (médicament) : Drogue pour usage humain destiné à faire l'objet d'un essai clinique. (*drug*) (C.05.001)



Aux fins de ce document, les termes « drogue » et « médicament » sont utilisés de manière interchangeable.

Enquête : Mesures prises afin de recueillir des faits justifiant que l'on porte le cas à l'attention des autorités compétentes, en vue de la prise d'une décision judiciaire, là où il y a lieu, dans des situations où il y a infraction à la *Loi sur les aliments et drogues* ou à ses règlements. Sont incluses les activités menées en vertu du Code criminel, comme le fait de recueillir des déclarations de témoins et l'exécution de mandats de perquisition. (*investigation*)

Essai clinique : 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'un établir l'innocuité ou l'efficacité. (*clinical trial*) (C.05.001)



Selon l'article 2 de la *Loi sur les aliments et drogues*, un essai clinique est défini comme une étude sur des sujets humains dont l'objet est de déterminer ou de vérifier les effets d'une drogue, d'un instrument ou d'un aliment à des fins diététiques spéciales.

Étude d'observation : Un type d'étude dans le cadre de laquelle les chercheurs ne manipulent pas l'utilisation ou la mise en œuvre d'une intervention (p. ex. n'assignent pas de sujets à un traitement ou à un groupe témoin ni ne recueillent d'échantillons des sujets à l'extérieur des



soins réguliers, mais se contentent d'observer les sujets qui sont (et parfois, les sujets qui, aux fins de comparaison, ne sont pas,) exposés à l'intervention, et interprètent les résultats. (*observational study*)

Importateur : Promoteur ou personne désignée par le promoteur qui a la responsabilité d'importer la drogue au Canada en vue de la vendre pour un essai clinique. Des chercheurs assignés aux lieux où sont menés des essais cliniques au Canada peuvent agir à titre d'importateurs canadiens. (*importer*) ([Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques](#))

Importer : Importer une drogue au Canada pour la vendre dans le cadre d'un essai clinique. (*import*) (C.05.001)

Incident thérapeutique (IT) : Événement indésirable affectant la santé d'un sujet d'essai clinique à qui une drogue a été administrée – qui peut ou non être causé par l'administration de la drogue, – y compris toute réaction indésirable à une drogue. (*adverse event*) (C.05.001)

Inspecteur : Toute personne désignée comme inspecteur en vertu de l'article 22 de la *Loi sur les aliments et drogues*. (*inspector*)

Inspection : Surveillance et évaluation en regard des exigences applicables de la *Loi sur les aliments et drogues* et de ses règlements. Des inspections régulières sont menées en fonction du risque afin d'évaluer la conformité. (*inspection*)

Lieu ou lieu de l'essai : Lieu(x) où se déroulent les activités liées à l'essai. (*site or trial site*) (ICH E6, section 1.59)



Selon l'interprétation de Santé Canada, un lieu équivaut à un essai par un CQ à un endroit (adresse).

Observation : Lacune ou écart par rapport à la Partie C, Titre 5 du *Règlement*, relevé par un inspecteur au cours de l'inspection d'un essai clinique et confirmé par écrit dans l'avis de fin d'inspection. Il existe trois classes d'observations : « critique » (risque 1), « majeure » (risque 2) ou « mineur » (risque 3). (*observation*)

Organisme de recherche sous contrat (ORC) : Personne ou organisme (commercial, universitaire ou autre) à qui le promoteur a confié par contrat l'exécution d'une ou de plusieurs tâches et fonctions liées à un essai. (*contract research organization*) (ICH E6, section 1.20).

Organisme de gestion d'établissements (OGE) : Organisme qui gère la recherche dans des établissements d'essais cliniques. (*site management organization*)



Produit thérapeutique : Drogue ou instrument, ou toute combinaison de ceux-ci, à l'exception d'un produit de santé naturel au sens du *Règlement sur les produits de santé naturels*. (*therapeutic product*) (article 2 de la *Loi sur les aliments et drogues*)

Promoteur : Personne physique ou morale, établissement ou organisme qui mène un essai clinique. (*sponsor*) (C.05.001)

Réaction indésirable à une drogue (RID) : Réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui est provoquée par l'administration de toute dose de celle-ci. (*adverse drug reaction*) (C.05.001)

Réaction indésirable grave à une drogue (RIGD) : Réaction indésirable à une drogue 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. (*serious adverse drug reaction*) (C.05.001)

Réaction indésirable grave et imprévue à une drogue (RIGID) : Réaction indésirable grave à une drogue dont la nature, la sévérité ou la fréquence ne sont pas mentionnées dans les renseignements sur les risques qui figurent dans la brochure du chercheur ou sur l'étiquette de la drogue. (*serious unexpected adverse drug reaction*) (C.05.001)

Réévaluation : Inspection de suivi qui a lieu lorsque la partie réglementée a reçu la cote globale « C » à la suite de l'inspection précédente, mais que le nombre ou le type d'observations dans l'avis de fin d'inspection précédent exige que des mesures correctives soient prises rapidement. L'inspection porte principalement, sans toutefois s'y limiter, sur les dispositions de la *Loi* et de ses règlements ayant fait l'objet d'observations. (*re-assessment*)

Réinspection : Inspection de suivi effectuée à la suite de l'attribution d'une cote de non-conformité (« NC »). L'inspection est axée, sans toutefois y être limitée, aux exigences réglementaires ayant fait l'objet d'observations. (*re-inspection*)

Vente : Mettre en vente, exposer ou avoir en sa possession pour la vente ou la distribution, que la distribution soit faite ou non pour une contrepartie. (*sell*) (article 2 de la *Loi sur les aliments et drogues*)



La portée de la définition est large et englobe la distribution de médicaments aux sujets par les médecins.

Vérification de la conformité : Mesures prises pour vérifier la conformité en réponse à des renseignements sur une non-conformité connue ou présumée avec les exigences de la *Loi sur les aliments et drogues* et de ses règlements connexes. La vérification comprend des mesures comme la collecte de renseignements lors de visites sur place ou hors site. (*compliance verification*)



Annexe B – Références



Les adresses Web étaient exactes au moment de la publication du présent document.

Législation

Loi sur les aliments et drogues

<https://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/f-27/>

Règlement sur les aliments et drogues

https://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C_ch._870/

Documents qualité

Politiques

POL-0001 : Politique de conformité et d'application de la loi pour les produits de santé

www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/politiques-normes/politique-conformite-application-0001.html

POL-0011 : Politique d'inspection BPF pour les établissements canadiens de drogues

www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/politiques-normes/politique-inspection-etablissements-canadiens-drogues.html

POL-0138 : Politique d'accès à distance aux locaux d'une partie réglementée pour vérifier la conformité

www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/politique-acces-distance-locaux-partie-reglementee-verifier-conformite.html

POL-0139 : Politique sur les ordres des inspecteurs pour les produits de santé

www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/politique-ordres-inspecteurs-produits-sante.html

POL-0140 : Politique sur la collecte et la conservation des registres relatifs à la conformité et l'application de la loi pour les produits de santé

www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/politique-collecte-conservation-registres-relatifs-conformite-application-loi-produits-sante.html

POL-0141 : Politique sur les individus accompagnant un inspecteur de produits de santé



www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/politique-individus-accompagnant-inspecteur-produits-sante.html

Lignes directrices

[GUI-0036 : Document d'orientation : Annexe 13 à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication des Médicaments utilisés dans les essais cliniques](#)

www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-cliniques/documents-orientation/annexe-13-bonnes-pratiques-fabrication-medicaments-essais-cliniques-0036.html

[GUI-0043 : Classification des observations relevées au cours des inspections des essais cliniques](#)

www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-cliniques/documents-orientation/classification-observations-cours-inspections-essais-cliniques-0043.html

[GUI-0100 : Document d'orientation : Titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains »](#)

www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-cliniques/documents-orientation/guide-drogues-destinees-essais-cliniques-sujets-humains-gui-0100.html

[Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques](#)

www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/essais-cliniques/promoteurs-essais-cliniques-demandes.html

Pages Web/documents associés

[Base de données Inspections des médicaments et des produits de santé \(IMPS\)](#)

www.canada.ca/fr/sante-canada/services/inspection-et-contrôle-produits-sante/inspections-medicaments-et-produits-sante.html

[Cadre stratégique de conformité et d'application de la loi](#)

www.canada.ca/fr/sante-canada/organisation/mandat/role-reglementation/ce-que-fait-sante-canada-tant-qu-organisme-reglementation/cadre-strategique-conformite-application-loi.html

[Ligne directrice de l'ICH E6\(R2\) : Les bonnes pratiques cliniques : Addenda intégré de l'E6\(R1\), thème E6 \(R2\)](#) [hyperlien vers l'avis de Santé Canada : *Avis – Publication de la ligne directrice de l'ICH E6(R2) : Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)*]

www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/efficacite/intention-industrie-bonnes-pratiques-cliniques-directives-consolidees-theme.html