



Audit du programme des produits biologiques et radiopharmaceutiques de Santé Canada

Juin 2018

**Version définitive du rapport
présentée au Comité ministériel de
vérification le 20 juin 2018**



Table des matières

LISTE DES ACRONYMES.....	1
A - INTRODUCTION.....	4
Contexte	4
B - CONSTATATIONS, RECOMMANDATIONS ET RÉPONSES DE LA DIRECTION.....	6
Gouvernance – Mécanismes de surveillance	6
Gestion des risques	7
Contrôles internes.....	9
Activités avant la mise en marché – Demandes d’essais cliniques et modifications de demande d’essai clinique	9
Activités avant la mise en marché – Présentations de drogue nouvelle et suppléments à une présentation de drogue nouvelle.....	9
Contrôles internes.....	10
Surveillance et évaluation des effets indésirables.....	10
Activités après la mise en marché – Détection des signaux	15
Contrôles internes.....	17
Présentation des rapports opérationnels du programme	17
CONCLUSION.....	18
APPENDICE A – FEUILLE DE POINTAGE	20
APPENDICE B – AU SUJET DE L’AUDIT.....	22
1. Objectif de l’audit.....	22
2. Portée de l’audit	22
3. Approche de l’audit.....	23
APPENDICE C – SECTEURS D’INTÉRÊT ET CRITÈRES.....	23

Liste des acronymes

CGDG	Comité de gestion de la Direction générale
CICD	Comités indépendants de contrôle des données
DAMM	Détenteur d'une autorisation de mise sur le marché
DEC	Demande d'essai clinique
DGORR	Direction générale des opérations réglementaires et des régions
DGPSA	Direction générale des produits de santé et des aliments
DPBTG	Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques
DPSC	Direction des produits de santé commercialisés
DPT	Direction des produits thérapeutiques
EI	Effet indésirable
ISO	Organisation internationale de normalisation
MDEC	Modifications de demande d'essai clinique
PDN	Présentation de drogue nouvelle
PON	Procédures opérationnelles normalisées
PODG	Plan opérationnel de la Direction générale
PPBR	Programme des produits biologiques et radiopharmaceutiques
REI	Résumé de l'examen de l'innocuité
RPPV	Rapports périodiques de pharmacovigilance
RRDG	Registre de risques de la Direction générale
SIEI	Système d'information sur les effets indésirables
SPDN	Supplément à une présentation de drogue nouvelle

Résumé

Objet de l'examen

Nous avons examiné le cadre de contrôle de gestion du programme des produits biologiques et radiopharmaceutiques (PPBR, ou le programme).

L'audit portait sur la gouvernance, la gestion du risque et les contrôles internes, en ce qu'ils traitent des domaines suivants :

- les activités précédant la mise en marché, tel que le processus d'examen préalable et d'étude des demandes d'essais cliniques;
- les présentations de drogue nouvelle et les suppléments à une présentation de drogue nouvelle soumises à Santé Canada de même que les évaluations sur place;
- les activités suivant la mise en marché, comme les processus de déclaration des effets indésirables (EI) et de détection des signaux;
- les processus de production de rapports opérationnels (tableaux de bord) pour le programme;
- les interactions entre la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) et la Direction générale des opérations réglementaires et des régions (DGORR) dans le cadre du programme.

Importance de l'examen

Santé Canada (SC, ou le Ministère) s'assure que les exigences réglementaires liées à l'innocuité, à la qualité et à l'efficacité des produits biologiques et radiopharmaceutiques sont respectées grâce à des évaluations du risque, à la surveillance, at aux activités de conformité et d'application de la loi. De plus, le programme fournit de l'information aux Canadiens et aux principaux intervenants, y compris les médecins et les pharmaciens, pour leur permettre de prendre des décisions éclairées sur l'utilisation des produits biologiques et radiopharmaceutiques.

Constatations

Nous avons conclu qu'il existe un cadre de contrôle de gestion adéquat, y compris la gouvernance, les pratiques de gestion du risque et les contrôles internes pour soutenir la gestion du programme précédant et suivant la mise en marché des produits. Les processus et les pratiques de gestion étaient efficaces dans les domaines suivants :

- des structures de gouvernance rigoureuses pour soutenir l'efficacité de la surveillance, les communications entre les directions et à l'intérieur de celles-ci, la sensibilisation au risque et sa gestion ainsi que la coopération opérationnelle;
- des pratiques de gestion du risque qui sont inscrites de manière efficace dans les activités opérationnelles du programme;
- un système de gestion de la qualité certifié par l'Organisation internationale de normalisation (ISO), ressources réservées et procédures opérationnelles normalisées (PON) exhaustives qui guident, soutiennent et permettent de surveiller le rendement des principales activités du programme;
- un système efficace de production de rapports opérationnels insistant sur le respect des normes d'examen et d'évaluation ayant été définies;

- des activités qui soutiennent l'engagement des intervenants, l'apprentissage continu et le processus d'amélioration.

Nous avons aussi cerné les possibilités d'améliorer les processus d'examen et d'évaluation des EI, en particulier en ce qui concerne la nécessité :

- de réévaluer la stratégie actuelle, ainsi que les risques associés à l'examen et à l'évaluation des rapports suivant la mise en marché sur les EI;
- de définir une stratégie et des processus connexes permettant à la direction générale de mener de façon cohérente ses activités en matière d'EI survenus au cours des essais cliniques;
- de mettre en œuvre un système plus efficace afin de soutenir le retraçage des signaux tout au long du cycle de vie du signal.

Les possibilités d'amélioration relevées dans le cadre du présent rapport d'audit et les recommandations connexes renforceront collectivement la gestion du PPBR. Les problèmes que nous avons définis comme étant mineurs ont été portés à l'attention de la direction.

A - Introduction

1. Les appendices à ce rapport fournissent de l'information supplémentaire sur les résultats de l'audit et sur la façon dont il a été mené : Appendice A – Feuille de pointage, Appendice B – Au sujet de l'audit, et Appendice C – Secteurs d'intérêt et critères.

Contexte

2. Santé Canada (SC, ou le Ministère) est la seule organisation au Canada qui est responsable de la réglementation des produits biologiques et radiopharmaceutiques¹. La *Loi sur le ministère de la Santé*, la *Loi sur les aliments et drogues* et le *Règlement sur les aliments et drogues*, le *Règlement sur les instruments médicaux* (concernant les produits d'association), la *Loi sur les frais de service*, le *Règlement sur la sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation*, le *Règlement sur le traitement et la distribution du sperme destiné à la reproduction assistée*, le *Règlement sur le sang* et le *Règlement sur les prix à payer à l'égard des drogues et instruments médicaux* (concernant les produits d'association) forment le cadre réglementaire de l'élaboration, de la mise à jour et de la mise en œuvre du programme des produits biologiques et radiopharmaceutiques (PPBR, ou le programme).
3. L'objectif du programme est de garantir l'innocuité, l'efficacité et la haute qualité des produits biologiques et radiopharmaceutiques au Canada. Les dépenses du programme en 2016-2017 se sont élevées à 51 739 190 \$, avec 436 équivalents temps plein.
4. Les produits visés par le programme comprennent les médicaments produits par la recombinaison de l'acide désoxyribonucléique (ADN)², le sang et les produits sanguins, les vaccins antiviraux et antibactériens, les produits de thérapie génique, les tissus et les organes, et les xénogreffes³. Les produits visés peuvent être fabriqués au Canada ou ailleurs.
5. Le Ministère joue un rôle clé dans les activités précédant et suivant la mise en marché des produits qui contribuent au cadre réglementaire du programme, notamment l'examen et l'approbation de mise en marché des demandes d'essais cliniques (DEC), des présentations de drogue nouvelle (PDN), des suppléments à une présentation de drogue nouvelle (SPDN), des évaluations sur place (ÉSP) et du processus d'examen de l'étiquetage. Les activités suivant la mise en marché qui font partie du cadre réglementaire comprennent la détection des problèmes d'innocuité, par exemple la surveillance des effets indésirables, la surveillance des risques pour la santé et les autres activités de surveillance.
6. SC s'assure que les exigences réglementaires liées à l'innocuité, à la qualité et à l'efficacité des produits biologiques et radiopharmaceutiques sont respectées grâce à des évaluations

¹ Les produits biologiques sont dérivés d'un organisme vivant et utilisés pour la prévention ou le traitement des maladies. Ces produits comprennent le sang et les produits sanguins, les cellules, les tissus et les organes, les thérapies géniques, les vaccins antiviraux et antibactériens, et les xénogreffes, qui sont fabriqués ou cultivés au Canada ou ailleurs. Les produits radiopharmaceutiques sont des médicaments d'origine chimique ou biologique qui sont expressément rendus radioactifs pour diagnostiquer des maladies. Ces produits entrent dans la composition des agents diagnostiques ou thérapeutiques, et sont toujours préparés et administrés par des professionnels de la santé.

² Un organisme est considéré comme génétiquement modifié s'il a été manipulé au niveau génétique au moyen de techniques qui permettent le transfert direct ou le retrait de gènes dans cet organisme. On nomme également ces techniques « techniques de l'ADN or de l'ADNr recombinant ».

³ Cellules vivantes, tissus et organes de source animale

du risque, au suivi et à la surveillance, et aux activités relatives à la conformité et à l'application de la loi. De plus, le programme fournit de l'information aux Canadiens et aux principaux intervenants, y compris les professionnels de la santé comme les médecins et les pharmaciens, pour leur permettre de prendre des décisions éclairées sur l'utilisation et la gestion des produits biologiques et radiopharmaceutiques.

7. Le programme est géré par la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA, ou la Direction). De plus, la Direction générale des opérations réglementaires et des régions (DGORR) joue un rôle clé dans la prestation du programme (voir l'Appendice D pour obtenir une présentation détaillée des rôles et des responsabilités).

B - Constatations, recommandations et réponses de la Direction

Gouvernance – Mécanismes de surveillance

8. Un cadre de gouvernance est un ensemble de règles et de pratiques grâce auxquelles une organisation veille à la responsabilisation, à l'équité et à la transparence pour tous ses intervenants. Ultimement, une bonne gouvernance contribue à la réalisation efficace et effective des objectifs stratégiques et organisationnels.
9. Nous nous attendions à observer des mécanismes de gouvernance comprenant des définitions claires des rôles, des responsabilités, des membres et du pouvoir décisionnel soutenant l'orientation stratégique du programme.
10. Nous avons constaté que des comités de membres de la haute direction avaient été mis en place au niveau de la direction générale, ainsi qu'au niveau de la direction. De plus, il y avait divers comités et groupes de travail au niveau opérationnel. Cette structure de gouvernance illustre la complexité et les responsabilités partagées des activités du programme. Par l'entremise de leurs mandats respectifs, les comités de membres de la haute direction permettaient une surveillance et un pouvoir décisionnel efficaces tout en favorisant la collaboration, le partage de l'information et la transparence dans la prestation du programme. Les comités opérationnels de niveau hiérarchique inférieur à la haute direction offraient un soutien et une orientation supplémentaires relativement au programme.
11. Nous avons examiné un échantillon de 15 cadres de référence (CR) des comités principaux et de comités de niveau opérationnel et constaté que 11 CR n'étaient pas à jour et deux comités n'avaient pas de CR. Nous avons noté que des changements ont été portés à la fréquence des réunions, aux membres et aux modèles de gouvernance du Comité exécutif de la Direction générale (CEDG) et du CEDG-IPPS (intégration des politiques, des programmes et de la science), mais ces derniers n'ont pas été intégrés aux CR mises à jour. Nous avons également noté que plusieurs comités ne se réunissaient pas aussi souvent que prévu.
12. La mise à jour des CR de tous les comités clés permettrait de veiller à ce que les responsabilités soient appropriées, optimisées et documentées. Les CR aideraient également les comités à se concentrer sur leurs responsabilités et à faire en sorte que leur composition soit adéquate pour assumer leurs responsabilités.
13. Nous avons aussi constaté que, pour favoriser une gouvernance efficace, la DGORR (la direction générale responsable des activités de conformité et de l'application de la loi) était impliquée dans l'établissement d'une structure de gouvernance officielle en étant membre de plusieurs comités et en communiquant de façon continue avec la DGPSA. La communication comprenait la diffusion de l'information sur les risques, les résultats des procédures relatives à la conformité et à l'application de la loi (y compris les bonnes pratiques de fabrication, les inspections de sites, les évaluations sur place, la détection des signaux et les rapports sur les EI), et les résultats des activités précédant et suivant la mise en marché.
14. Dans l'ensemble, malgré des exceptions mineures liées à la mise à jour de la documentation des CR de certains comités, nous avons conclu que des mécanismes de

gouvernance adéquats étaient en place, avec les rôles, les responsabilités, les membres et les pouvoirs décisionnels clairement définis afin de soutenir l'orientation stratégique et opérationnelle, ainsi que la fonction de surveillance du programme.

Gestion des risques

15. La gestion des risques fait partie intégrante des bonnes pratiques de gestion qui aident les organisations à faire des choix informés lorsqu'il s'agit d'allouer des ressources, de limiter les menaces et de saisir de façon proactive les occasions qui se présentent. Par contre, aucune approche de gestion des risques ne convient à tous, mais plutôt un processus qui est adapté à l'environnement de l'organisation, y compris son mandat, sa structure, ses activités et les contraintes connexes.
16. En étudiant le programme, nous nous attendions à observer un processus établi de gestion des risques, dont les activités à risque sont reconnues, évaluées, gérées et signalées efficacement.
17. Notre avons trouvé que l'organisation et la documentation de l'approche de gestion des risques et des activités connexes de la Direction générale ne visaient pas un programme en particulier, y compris le PPBR. De la même façon, les principales initiatives et activités mises en œuvre ont été organisées au niveau de la direction générale ou de la direction, et non par un programme particulier. Cependant, nous avons constaté que le processus de gestion des risques mis en place au sein de la Direction générale tenait compte des principaux risques liés à la PPBR et qu'il avait été intégré au Processus de planification opérationnelle intégrée du Ministère par l'entremise du Registre de risques de la Direction générale (RRDG) et du Plan opérationnel de la Direction générale (PODG).
18. Le RRDG a identifié les principaux risques qui se trouvent également dans le Profil de risque de l'organisation (PRO). Les directions examinent et fournissent des renseignements au RRDG chaque année. Les PODG tiennent compte des priorités du Ministère et de la Direction générale, qui sont conformes au Plan stratégique de la Direction générale pour les cinq prochaines années, y compris les initiatives et les activités liées au programme.
19. Un examen semestriel du PRO et une mise à jour du processus de Survol des plans opérationnels des directions générales ont permis d'assurer le suivi et l'examen des priorités de la direction générale représentées dans le RRDG et le PODG aux niveaux de la direction générale et de l'organisation. Les initiatives non prioritaires ont fait l'objet d'un suivi et d'un rapport officiel, et d'un rapport non officiel par l'entremise de discussions bilatérales. Les comités de gestion de la direction (CGD) de chaque direction participaient activement à la discussion sur les problèmes liés aux risques, et à l'évaluation de ceux-ci, ainsi que sur le progrès des activités et des initiatives.
20. Nous avons identifié les initiatives et activités clés visant collectivement les risques et les priorités stratégiques de tous les sous-programmes de la DGPSA, y compris les risques associés à la PPBR. Voici quelques-unes de ces initiatives et activités :
 - La réglementation sur l'ouverture et la transparence;
 - L'étiquetage en langage clair;
 - Le renforcement de la collaboration internationale quant à la réglementation;
 - L'augmentation de l'efficacité du cadre réglementaire des produits radiopharmaceutiques;

- L'exploration de données comme moyen d'accroître l'efficacité de la Direction générale quant à l'accès aux EI et aux signaux;
- La facilitation du processus d'examen préalable et d'évaluation grâce à l'élaboration d'un outil par la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG).

21. De plus, la DGPSA a intégré la gestion des risques dans sa structure opérationnelle à l'aide de processus et d'activités continus pour créer un environnement cohérent et intégré de gestion des risques. Les processus et activités clés à l'appui comprennent :

- Un système de gestion de la qualité (certifié par l'Organisation internationale de normalisation, ou ISO 9001:2008) adopté pour veiller à la normalisation et à la cohérence des activités procédurales;
- Des activités systématiques ou spéciales, telles que les discussions sur les leçons retenues et des « post mortem » menées par des groupes de travail et des comités, y compris les CGDG, la prise en considération des recommandations formulées par suite des audits précédents, un processus d'apprentissage et d'amélioration continue dans le cadre du système de gestion de la qualité ISO mis en place, et la demande et communication des commentaires des intervenants et des employés;
- La participation conjointe des directions et des bureaux de la Direction générale à divers comités axés sur les risques pour la santé et les mesures proposées;
- Des activités d'évaluation et de surveillance précédant et suivant la mise en marché et des stratégies de communication connexes, y compris des procédures définies pour informer les détenteurs d'une autorisation de mise sur le marché (DAMM) et communiquer les risques pour la santé au public.

22. L'officialisation des processus de gestion des risques au niveau de la direction était en pleine évolution et n'était pas encore normalisée. Par contre, les processus suivants étaient en cours d'examen et de réévaluation proactifs aux fins de l'amélioration continue :

- Des présentations sur les risques ont été offertes aux CGDG et au Groupe de travail sur la planification et la mesure du rendement (GTPMR);
- Des discussions ont été menées par le GTPMR pour examiner le processus du RRDG, y compris la prise en considération de mettre une emphase plus accrue sur la gestion des risques au niveau du programme ;
- La Direction a participé à des « ateliers réglementaires d'analyse des risques », y compris la présentation des résultats aux comités de gestion des directions et des directions générales et à une discussion de type « sommet sur les risques » avec la haute direction des directions générales et de SC.

23. Nous avons conclu qu'en général, la DGPSA avait mis en œuvre des processus adéquats pour cerner, évaluer, gérer et signaler les risques clés et les initiatives connexes, y compris ceux qui sont associés au programme. De plus, la Direction générale prenait des mesures proactives pour revoir ses processus de gestion des risques, y compris la possibilité de pousser plus loin l'intégration et l'officialisation de facteurs de risque et d'activités connexes aux processus existants au niveau de la Direction et de l'organisation.

Contrôles internes

Activités précédant la mise en marché – Demandes d’essais cliniques et modifications de demande d’essai clinique

24. Un essai clinique est une étude sur un médicament destiné aux humains qui est menée auprès de sujets humains et qui vise à découvrir, confirmer ou vérifier l’efficacité et l’innocuité de ce médicament avant sa fabrication et sa mise en marché. Les promoteurs d’essais cliniques doivent soumettre leurs demandes d’essai clinique (DEC) et leurs modifications de demande d’essai clinique (MDEC) à la Direction générale en vue de l’examen et de l’acceptation préalables à la mise en œuvre des essais cliniques.
25. Nous nous attendions à trouver des processus établis et efficaces pour procéder à l’examen préalable et à l’évaluation des demandes d’essais cliniques sur les produits biologiques et radiopharmaceutiques.
26. Nous avons constaté que le programme a communiqué les exigences liées aux demandes d’essais cliniques aux industries et offert un encadrement en affichant les lignes directrices sur le site web de Santé Canada. Au sein de la Direction générale, un processus a été établi, y compris des procédures opérationnelles normalisées (PON) pour l’examen préalable et l’évaluation des essais cliniques.
27. Nous avons analysé un échantillon de 45 dossiers de DEC et de MDEC. Dans l’ensemble, pour l’échantillon de dossiers analysé, les DEC et les MDEC ont été soumis à un examen préalable et étudiés selon les PON établis, dans les délais prévus et leurs approbations ont été bien documentées. Par contre, nous avons trouvé 15 exceptions qui concernaient l’étape de l’évaluation du processus de la demande. Toutes les exceptions concernaient des exigences administratives et comprenaient : des rapports d’examen datant d’après la lettre communiquant la décision finale, des rapports d’examen non téléchargés dans le système officiel de dépôt de documents (docuBridge) et un rapport d’examen non signé.
28. Il est peu probable que les conséquences possibles de telles erreurs soient associées à des risques importants pour la santé. Cependant, les lacunes dans la conformité aux exigences administratives, y compris la nécessité de bien consigner les signatures et les dates au dossier et de bien sauvegarder et télécharger les documents, peuvent nuire à l’efficacité de l’extraction d’information à jour et de la démonstration d’une diligence raisonnable exercée dans l’examen et l’approbation des DEC et des MDEC.
29. Même si les exceptions administratives ci-dessus exigent des améliorations mineures, nous avons conclu qu’en général, des processus adéquats permettant de procéder rapidement à l’examen préalable et à l’étude des essais cliniques sur les produits biologiques et radiopharmaceutiques étaient en place.

Activités précédant la mise en marché – Présentations de drogue nouvelle et suppléments à une présentation de drogue nouvelle

30. Les présentations de drogue nouvelle (PDN) et les suppléments à une présentation de drogue nouvelle (SPDN) sont envoyés à Santé Canada par un promoteur (p. ex. une société pharmaceutique) pour obtenir l’homologation d’un nouveau médicament et l’approbation de sa vente au Canada. Le but de Santé Canada est d’autoriser des

médicaments sûrs, efficaces et de grande qualité. Le processus d'examen des médicaments permet de garantir que les demandes sont étudiées et approuvées par des scientifiques de Santé Canada.

31. Nous nous attendions à trouver des processus bien mis en œuvre d'examen préalable et d'évaluation de présentations de drogue nouvelle et de suppléments à une présentation de drogue nouvelle.
32. Les lignes directrices à l'intention des promoteurs qui soumettent une demande se trouvent sur le site web de Santé Canada. Des processus établis, y compris des PON détaillées, sont également en place pour l'examen préalable, l'étude et l'approbation des PDN et des SPDN par le personnel de la Direction générale.
33. Nous avons étudié un échantillon de 27 dossiers de PDN et de SPDN pour confirmer que l'examen préalable et l'évaluation des demandes soumises ont été réalisés conformément aux PON établies et qu'ils contenaient les approbations requises. Nous avons cerné 11 exceptions de nature administrative, dont des rapports d'examen non datés, des documents non téléchargés dans le système de dépôt de documents (docuBridge) et des rapports d'examen non signés.
34. En général, sauf les petites améliorations requises des processus administratifs, les processus adéquats d'examen préalable et d'évaluation des présentations de drogue nouvelle et des suppléments à une présentation de drogue nouvelle concernant des produits biologiques ou radiopharmaceutiques étaient en place.

Contrôles internes

Surveillance et évaluation des effets indésirables

35. Les effets indésirables (EI) sont les effets non souhaitables des produits de santé, y compris les produits biologiques et radiopharmaceutiques. Ils peuvent se manifester pendant un essai clinique, suivant la mise en marché d'un produit biologique ou radiopharmaceutique, ou pendant l'utilisation d'un tel produit (don de sang ou transfusion de sang et de produits sanguins). La Direction générale a imposé diverses exigences concernant l'analyse et l'évaluation des EI selon le moment et la manière dont ils se manifestent, les causes soupçonnées et la nature de l'EI. Pour bien tenir compte des différences susmentionnées, les résultats ci-dessous sont présentés par les catégories de a) EI suivant la mise en marché (produits autres que le sang et les produits sanguins), b) EI du sang et des produits sanguins, et c) EI survenus au cours d'un essai clinique.
36. Nous nous attendions à observer des processus établis et efficaces pour l'identification, le codage, l'évaluation, le traçage et le suivi des EI des produits biologiques et radiopharmaceutiques.
37. Nous avons observé des processus établis d'identification, de codage, de traçage, et de suivi des rapports d'EI pour les produits biologiques ou radiopharmaceutiques autorisés. Certaines exceptions ont toutefois été notées.

Effets indésirables survenus suivant la mise en marché (produits autres que le sang et les produits sanguins) :

38. Les EI peuvent survenir au Canada ou à l'étranger, ces derniers étant nommés des « déclarations étrangères ». La majorité des rapports d'EI concernent des EI survenus à l'étranger. La haute direction de la Direction générale a affirmé qu'il était impossible d'évaluer les rapports d'EI survenus à l'étranger, étant donné le nombre important de rapports reçus annuellement (plus de 700 000, comparativement à environ 120 000 rapports d'EI survenus au Canada). Seuls les rapports d'EI survenus au Canada sont donc étudiés et évalués. La Direction générale a toutefois identifié un projet d'exploration de données en développement qui vise à faciliter la cohérence, l'efficacité et la rentabilité de l'examen préalable des rapports d'EI survenus au pays et à l'étranger. Si ce projet réussit, la Direction générale pourra systématiquement procéder à l'examen des données sur les EI pour permettre une surveillance plus complète des produits canadiens de santé commercialisés.
39. Nous avons constaté que les processus de réception, de codage, d'examen préalable et de sauvegarde des rapports d'EI étaient documentés dans divers PON et qui étaient suivis de façon constante. Parmi les mesures prises pour arriver à ces fins se trouvait l'utilisation d'un système distinct, le Système d'information sur les effets indésirables (SIEI), dans lequel les EI et les données minimales connexes sont enregistrés. Nous avons également constaté qu'un processus d'assurance de la qualité avait été mis en place pour surveiller et évaluer la documentation et le codage des champs obligatoires dans la base de données SIEI.
40. L'enregistrement des EI était identifié et associé à la personne qui les avait présentés. Certains EI signalés après le rapport initial (version zéro) peuvent avoir été sauvegardés dans des versions subséquentes.
41. L'examen et l'évaluation des rapports d'EI au pays étaient fondés sur les risques, conformément à la Stratégie ciblée de surveillance (SCS) de la Direction générale, qui met l'accent sur les EI jugés graves par celle-ci. Ces réactions comprenaient, sans y être limitées, les réactions associées à un risque de décès ou potentiellement fatales, celles qui étaient survenues chez des enfants, celles qui étaient liées à de nouvelles substances actives et celles qui étaient rares et associées à un risque élevé attribuable au médicament.
42. Nous avons examiné un échantillon de 50 rapports d'EI au pays qui auraient dû avoir été revus conformément à la SCS. Cet examen a révélé que cinq de ces rapports n'avaient pas été évalués. La haute direction a affirmé que même si un EI répond aux critères de la SCS (sauf les cas fatals ou potentiellement fatals), seul le rapport initial d'EI est évalué. Les EI subséquents survenus chez un même sujet ne sont pas évalués.
43. Selon ces résultats, la stratégie d'évaluation actuelle risque fort de faire en sorte que des EI susceptibles d'avoir des conséquences importantes sur la santé ne soient pas évalués.
44. Nous avons constaté que les 45 autres EI examinés ont tous été évalués conformément au processus établi. Cependant, nous avons constaté qu'aucune fonction d'assurance de la qualité ou d'examen par les pairs n'avait été mise en place pour remettre en question ou confirmer la validité des décisions prises par l'examineur initial. Nous avons constaté qu'un examen par les pairs avait été effectué lorsque l'examen des EI avait été mené par un nouveau membre du personnel et dans les cas relativement rares où l'EI avait été signalé lors de la Réunion sur la détection de signaux, à laquelle des pairs et des experts en la matière avaient participé.

45. L'examen par les pairs et la confirmation de la validité de la décision prise par suite de l'examen initial amélioreraient les processus d'examen et d'évaluation en réduisant au minimum le risque d'erreur ou de jugement erroné dans les évaluations initiales d'EI.

Recommandation 1

Le sous-ministre adjoint, Direction générale des produits de santé et des aliments, doit réévaluer les risques associés à la stratégie actuelle de surveillance, qui consiste à ne surveiller que les rapports initiaux de certains types d'effets indésirables (EI), et modifier la stratégie et la méthodologie en conséquence.

Réponse de la direction

La direction souscrit à cette recommandation et veut prendre en note que les travaux dans ce domaine sont déjà en cours.

Afin de protéger les Canadiens contre les risques résiduels liés aux médicaments approuvés au Canada, Santé Canada examine les déclarations d'effets indésirables (EI) reçus des détenteurs d'autorisation de mise en marché (exigé) et directement des Canadiens (volontaire). La déclaration obligatoire de telles réactions par les hôpitaux est proposée en vertu de la Loi de Vanessa, et est prévue de commencer tard en 2019. De plus, Santé Canada reçoit des renseignements non seulement au sujet des EI au pays, mais aussi des données internationales sur les produits qui sont aussi sur le marché canadien. Prises ensemble, ces données sont une importante source de renseignements dans l'identification des problèmes d'innocuité potentiels pour les produits de santé utilisés par les Canadiens.

Il est possible d'optimiser l'analyse des déclarations individuelles lorsqu'elles sont reçues, ainsi que l'analyse de l'ensemble des données pour trouver des signaux. Cela étant dit, Santé Canada est en cours de réviser, modifier et mettre à jour ses processus actuels, ainsi que d'élaborer l'infrastructure TI pour optimiser la capacité de cerner (« exploration des données ») et agir sur les signaux de sécurité en temps opportun.

Effets indésirables survenus pendant un essai clinique :

46. Les effets indésirables (EI) peuvent survenir au cours de la phase précédant la mise en marché chez des participants aux essais cliniques.
47. La Direction générale n'exige pas qu'on lui soumette les EI survenus au cours des essais cliniques et n'évalue pas ces EI. Il incombe au promoteur d'étudier ces EI. Selon l'information dont nous disposons, même si les règles ne les y obligeaient pas, les promoteurs ont créé des Comités indépendants de contrôle des données (CICD), dont le rôle est de surveiller le progrès et les résultats des essais cliniques, y compris l'évaluation des EI. Les CICD informent la décision de poursuivre ou non un essai clinique.
48. Aucun processus n'avait été établi pour demander, examiner ou évaluer, de façon systématique, les rapports d'EI survenus au cours d'un essai clinique ou les rapports et les décisions connexes des CICD. La direction a affirmé que ce problème avait été retenu

parmi les points à améliorer et qu'elle avait l'intention d'élaborer des procédures opérationnelles normalisées (PON) pour remédier à la situation.

49. Un processus systématique et fiable d'intervention en cas d'EI survenu au cours d'essais cliniques augmenterait la capacité de la Direction générale de montrer qu'elle examine de façon suffisamment rigoureuse les risques auxquels les participants aux essais cliniques sont exposés.

Recommandation 2

Le sous-ministre adjoint, Direction générale des produits de santé et des aliments, doit créer une approche et des procédures systématiques fondées sur le risque à suivre en cas d'effets indésirables signalés au cours d'un essai clinique.

Réponse de la direction

La direction souscrit à cette recommandation et élaborera une approche et une procédure opérationnelle normalisée (PON) connexe pour adresser les effets indésirables signalés lors des essais cliniques.

Les consultations avec les partenaires de programme vont informer l'élaboration et la mise en œuvre d'une approche harmonisée, systématique et axée sur les risques pour l'examen des effets indésirables signalés au cours des essais cliniques. Une procédure opérationnelle normalisée sera élaborée selon les résultats de ces consultations.

Effets indésirables liés au sang et aux produits sanguins :

50. En vertu du *Règlement sur le sang*, les établissements doivent informer la ministre de tout EI survenant chez une personne ayant donnée ou reçue du sang. La grande majorité des EI qui sont ainsi signalés touchent les receveurs de dons. La Direction générale accorde une priorité élevée à l'examen et à l'évaluation des EI liés au sang et aux produits sanguins.

51. Dans le cas des donneurs du sang, l'avis indiquant l'endroit où s'est produit l'EI doit être fourni dans les 72 heures suivant le don. Dans le cas des receveurs, l'avis à la ministre est requis lorsque l'établissement procède à une enquête sur l'EI. Cette enquête est nécessaire lorsqu'un EI grave ou un EI imprévu s'est produit chez le receveur et lorsqu'il y a une indication que la cause fondamentale de l'EI est attribuable à une activité exercée à l'établissement. La décision de procéder ou non à une enquête relève des établissements de transfusion. Si l'établissement de transfusion procède à une enquête, il doit en présenter à la ministre le rapport final contenant les conclusions de l'enquête, le sort réservé au sang en cause et toute mesure corrective pertinente prise.

- **Évaluation des rapports sur les effets indésirables :**

52. Nous avons constaté qu'en raison du risque accru pour la santé qui est associé aux EI liés au sang et aux produits sanguins, la Direction générale accorde une priorité élevée à l'examen et à l'évaluation des rapports sur ces EI. Nous avons également remarqué que les

établissements avisent systématiquement la ministre en cas d'EI, même dans la majorité des cas où l'EI n'est pas considéré comme étant « déclarable » selon le *Règlement sur le sang* (c.-à-d., même dans les cas où rien n'indique que l'EI est attribuable au sang, aux produits sanguins ou aux activités de l'établissement). Pour sa part, la Direction générale a examiné, évalué et effectué le suivi de tous les avis qu'elle avait reçus, respectant les PON et les délais qui avaient été définis. Selon la direction, les établissements de transfusion, y compris les centres de gestion du sang, les hôpitaux et les cliniques, étaient les mieux placés pour évaluer les EI et déterminer s'ils étaient attribuables au don ou à la transfusion de sang, ou aux autres activités de l'établissement. Cette position s'appuie d'ailleurs sur le *Règlement sur le sang*, qui impute aux établissements la responsabilité de prendre ces décisions, y compris celle de procéder à une enquête.

53. Bien que le processus d'examen par la Direction générale s'appuie sur le risque élevé associé aux EI liés au sang et aux produits sanguins, il a mené à une importante duplication des efforts visant à confirmer ou à remettre en question les décisions prises par les établissements de transfusion. Ceci est souligné par le fait que les établissements sont mieux placés pour évaluer les EI et déterminer la probabilité qu'ils soient attribuables ou non au sang ou aux activités entourant le don ou la transfusion de sang et sont d'ailleurs responsables de prendre les décisions en la matière.

- **Rapports annuels préparés par les établissements de transfusion :**

54. Le *Règlement sur le sang* exige que les établissements de transfusion (les hôpitaux et les cliniques), y compris la Société canadienne du sang, Héma-Québec et 180 banques de sang partout au Canada, préparent des rapports annuels résumant les enquêtes particuliers aux EI qui se sont produits chez les donneurs et les receveurs de sang. Ces rapports doivent être présentés à la ministre sur demande. Dans le cadre de l'audit, nous avons constaté que la Direction générale n'a demandé aucun rapport annuel aux établissements de transfusion.
55. La demande et l'examen de ces rapports, même en se limitant aux rapports sélectionnés en fonction du risque, permettront de compléter et d'améliorer l'efficacité et la rentabilité de l'examen et de l'évaluation des risques associés aux EI liés au sang et aux produits sanguins.

- **Rapports annuels sur les effets indésirables liés au sang et aux produits sanguins préparés par la Direction générale :**

56. En 2015, un protocole d'entente conclu entre les différentes directions de la Direction générale a défini les responsabilités relatives aux EI liés au sang et aux produits sanguins. Parmi les responsabilités qui ont été réparties, on compte la préparation d'un rapport annuel sur les rapports d'EI liés au sang et aux produits sanguins reçus et évalués par la Direction générale au cours de l'année. Nous avons constaté qu'une version préliminaire d'un rapport annuel avait été préparée pour l'année 2015, mais elle n'a jamais mené à la production d'une version finale. Aucun autre rapport n'a été préparé par la suite. La Direction générale a expliqué cette lacune par un manque de ressources et l'existence de priorités concurrentes.
57. Un tel rapport peut constituer un outil utile pour la direction et appuyer la rédaction et la mise à jour des politiques, des règlements et des procédures opératoires touchant les EI liés au sang et aux produits sanguins, ainsi que la répartition des ressources associées.
58. Nous avons conclu que certains points doivent être améliorés, malgré l'existence de processus pour l'identification, le codage, le traçage et le suivi des rapports d'EI de produits biologiques et radiopharmaceutiques.
59. Les recommandations 1 et 2 de la présente section du rapport soulignent les mesures d'amélioration à prendre.

Activités suivant la mise en marché – Détection des signaux

60. Les signaux désignent des rapports d'information qui se penchent sur un possible lien de causalité entre un événement indésirable (c.-à-d., toute manifestation médicale défavorable ou imprévue survenant chez un patient ou pendant une analyse clinique) et un médicament.
61. Nous nous attendions à observer des processus établis pour identifier les signaux liés aux produits biologiques et radiopharmaceutiques, en définir le degré d'urgence, les évaluer et en effectuer le suivi et la surveillance.

62. Nous avons constaté qu'un processus de surveillance de l'innocuité des médicaments suivant leur mise en marché avait été mis en place aux fins d'identification, de la définition du degré d'urgence et de l'évaluation des signaux potentiels liés aux produits biologiques et radiopharmaceutiques.

Identification des signaux, définition de leur degré d'urgence et évaluation :

63. Nous avons noté l'existence d'un processus systématique pour identifier les signaux. Ceci comprend l'analyse de multiples sources d'information, y compris la documentation scientifique, les communications des agences réglementaires et les rapports périodiques de pharmacovigilance (RPPV) présentés par les DAMM. Une fois qu'un signal est identifié et que les renseignements connexes sont obtenus, il est examiné par le groupe de travail sur le degré d'urgence des signaux, qui détermine s'il doit être rejeté, faire l'objet d'une étude plus approfondie ou être examiné en priorité.

64. Nous avons testé un échantillon de 40 signaux et nous avons constaté que l'identification, la définition du degré d'urgence et l'évaluation de ceux-ci avaient été effectuées de façon appropriée, selon les processus des PON pertinents.

Traçage, suivi et déclaration des signaux :

65. La Direction générale entretenait de nombreuses feuilles de suivi manuel pour s'assurer que les signaux potentiels faisaient l'objet d'une définition du degré d'urgence et d'une évaluation appropriées. Ces mesures de suivi étaient ensuite soumises à un processus de traçage. Toutefois, il n'existait aucun mécanisme de signalement ou de rappel pour le suivi des signaux. La Direction générale travaillait sur la mise en place d'un système de traçage commun pour remplacer le système présentement utilisé, sans toutefois être convaincue qu'un tel système aurait la capacité d'assurer l'ensemble des activités du cycle de vie du signal et de remplacer toutes les feuilles de suivi présentement utilisées.

66. Nous avons constaté que SC prépare un Résumé de l'examen de l'innocuité (REI) pour certaines évaluations de signal, conformément à son engagement continu à l'ouverture et à la transparence. Ces rapports viennent compléter d'autres documents d'information sur l'innocuité et aident les Canadiens à prendre des décisions éclairées au moment de choisir leurs médicaments. SC prépare un REI en l'absence d'un risque imminent pour la santé et la sécurité du public. Chaque REI indique ce qui a fait l'objet de l'évaluation, les observations issues de l'évaluation et les mesures prises par Santé Canada, le cas échéant.

67. Dans l'échantillon que nous avons testé, un REI était requis pour trois dossiers d'évaluation du signal. Nous avons constaté que ces trois REI avaient été publiés sur le site web de Santé Canada de 171 à 279 jours après la fin de l'évaluation. Le suivi auprès de la direction a confirmé l'existence de normes de rendement concernant la publication des REI; toutefois, l'échantillon testé ne répondait pas à ces normes.

68. Même s'il existe déjà des processus permettant une communication plus prompte et proactive des risques pour la santé aux partenaires, aux intervenants et au public, la diffusion des mesures prises par la Direction générale au moyen d'une publication plus rapide des REI appuierait mieux le mandat d'ouverture et de transparence du ministère.

69. Dans l'ensemble, nous avons constaté qu'il existait des processus pour identifier les signaux liés aux produits biologiques et radiopharmaceutiques, pour en définir le degré

d'urgence et pour les évaluer. Toutefois, la nature manuelle du système actuel présente des difficultés en ce qui concerne le traçage et le suivi efficaces des signaux et il faut y apporter des améliorations modérées.

Recommandation 3

Le sous-ministre adjoint, Direction générale des produits de santé et des aliments, doit s'assurer qu'un système de suivi des données soit mis en place afin d'enregistrer tous les signaux et les dossiers de signal potentiel et d'en effectuer le suivi tout au long des diverses étapes du cycle de vie des signaux (identification, établissement des priorités, évaluation, suivi).

Réponse de la direction

La direction souscrit à cette recommandation.

Quand un signal potentiel portant sur l'efficacité ou l'innocuité d'un produit de santé sur le marché canadien est cerné, ce signal est assujéti à un processus rigoureux visant à déterminer si le signal mérite un examen et, le cas échéant, comment établir la priorité de l'examen selon le risque aux Canadiens.

Afin de respecter l'engagement du gouvernement à l'ouverture et la transparence, Santé Canada publie une liste mensuelle des signaux qui font actuellement sujet de ce cycle de de la détection des signaux.

Il est possible d'améliorer et simplifier la pratique actuelle à travers la Direction en élaborant une seule approche compréhensive pour la documentation et la surveillance du progrès sur les signaux et leur examen. De cette façon, Santé Canada sera en bonne position pour répondre aux questions sur l'état des signaux potentiels, ainsi que de partager le niveau de progrès établi en vertu de nos examens de façon ouverte et transparente.

Contrôles internes

Présentation des rapports opérationnels du programme

70. La présentation des rapports opérationnels fournit à la haute direction les renseignements sur le programme appuyant la prise de décisions.
71. Nous nous attendions à trouver des processus visant la saisie et l'examen des résultats opérationnels de manière exacte et complète, ainsi que la présentation de renseignements qui appuient la prise de décisions par la haute direction relatives au programme.
72. Nous avons constaté qu'il existe un processus de production de tableaux de bord opérationnels visant à informer la haute direction. Les sources de données et les méthodes d'extraction de l'information permettant la création des rapports opérationnels et des tableaux de bord associés ont été définies et utilisées de manière cohérente. Toutefois, il existait une certaine duplication des efforts relatifs à l'examen et à la préparation des rapports et des tableaux de bord, par exemple en ce qui concerne les tableaux de bord portant sur les activités liées à la détection des signaux.

73. Les responsables étaient au courant de leurs rôles et de leurs responsabilités concernant la collecte et la saisie des renseignements, la création des rapports et l'examen de l'exactitude et de l'intégralité des rapports. Les directeurs et directeurs généraux pertinents participaient à l'examen et à l'approbation des rapports avant leur présentation au bureau du sous-ministre adjoint.
74. Étant donné que les mêmes personnes participaient également à la création des tableaux de bord, elles connaissaient les étapes du processus, qui n'étaient cependant pas entièrement documentées ou mises à jour. En raison de l'absence d'un système normalisé, les feuilles de calcul Excel sont toujours largement utilisées dans la création des tableaux de bord et des rapports. L'utilisation de multiples feuilles de suivi et la saisie manuelle des données mènent à la duplication du travail et augmentent le risque d'erreur associée à la saisie de données ou à la perte d'information.
75. Nous avons trouvé des processus en place visant la saisie et l'examen des résultats opérationnels de manière exacte et complète et la présentation de renseignements qui appuient la prise des décisions par la haute direction relatives au programme.

Conclusion

76. Nous avons conclu qu'il existe un cadre de contrôle de gestion adéquat, y compris la gouvernance, les pratiques de gestion du risque et les contrôles internes pour soutenir la gestion du programme précédant et suivant la mise en marché des produits.
77. Nous avons notamment identifié des pratiques exemplaires dans les domaines suivants :
- des structures de gouvernance rigoureuses pour soutenir l'efficacité de la surveillance, les communications entre les directions et à l'intérieur de celles-ci, la sensibilisation au risque et sa gestion ainsi que la coopération opérationnelle;
 - des pratiques de gestion du risque qui sont inscrites de manière efficace dans les activités opérationnelles du programme;
 - un système de gestion de la qualité certifié par l'Organisation internationale de normalisation (ISO), des ressources réservées et des procédures opérationnelles normalisées (PON) exhaustifs qui guident, soutiennent et permettent de surveiller le rendement des principales activités du programme;
 - un système efficace de production de rapports opérationnels insistant sur le respect des normes d'examen et d'évaluation ayant été définies;
 - des activités qui soutiennent l'engagement des intervenants, l'apprentissage continu et le processus d'amélioration.
78. Nous avons aussi cerné les possibilités d'améliorer les processus d'examen et d'évaluation des EI, en particulier en ce qui concerne la nécessité :
- de réévaluer la stratégie actuelle ainsi que les risques associés à l'examen et à l'évaluation des rapports suivant la mise en marché sur les EI en concordance avec la mise en place d'une fonction d'examen par les pairs pour la prise de décisions sur l'évaluation des EI;
 - de définir une stratégie et des processus permettant à la direction générale de mener de façon cohérente ses activités en matière d'EI survenus au cours des essais cliniques;

- de mettre en œuvre un système plus efficace afin de soutenir le retraçage des signaux tout au long du cycle de vie du signal.







79. Les possibilités d'amélioration relevées dans le cadre du présent rapport d'audit et les recommandations connexes renforceront collectivement la gestion du PPBR. Les problèmes que nous avons définis comme étant mineurs ont été portés à l'attention de la direction.

Appendice A – Feuille de pointage

Audit du programme des produits biologiques et radiopharmaceutiques de Santé Canada			
Critère	Notation	Conclusion	N° de la recommand.
Gouvernance			
1. Mécanismes de surveillance		1.1 Des mécanismes de surveillance comprenant des définitions claires des rôles, des responsabilités, des membres et du pouvoir décisionnel du programme des produits biologiques et radiopharmaceutiques ont été mise en place efficacement. Il y a échange d'information sur le programme entre la DGPSA et la DGORR en ce qui concerne les activités précédant et suivant la mise en marché, ainsi que sur les activités relatives à la conformité et à l'application de la loi.	
Gestion du risque			
2. Gestion du risque		2.1 Un processus de gestion du risque du programme des produits biologiques et radiopharmaceutiques, dans le cadre duquel les activités à risque étaient identifiées, évaluées, gérées et signalées de manière efficace, a été mis en place.	
Contrôles internes			
3. Activités préalables à la mise en marché		3.1 Des processus d'identification et d'examen en temps opportun des essais cliniques portant sur les produits biologiques et radiopharmaceutiques ont été définis et sont utilisés efficacement, notamment en ce qui concerne les approbations et les décisions prises par les personnes autorisées.	
		3.2 Des processus d'identification et d'examen des présentations de drogue nouvelle et des suppléments à une présentation de drogue nouvelle liés aux produits biologiques et radiopharmaceutiques ont été définis et sont utilisés efficacement, notamment en ce qui concerne les approbations et les décisions prises par les personnes autorisées.	
4. Activités après la mise en marché		4.1 Des processus d'identification, de codage, de traçage et de suivi des rapports des effets indésirables ont été mise en place pour les produits homologués liés aux produits biologiques et radiopharmaceutiques. Toutefois, il y a un risque important que la stratégie d'évaluation actuelle puisse mener à la non-évaluation d'effets indésirables qui pourraient avoir des conséquences importantes pour la santé. De plus, il n'avait pas de processus systématique et cohérent en place pour traiter des effets indésirables découlant au cours des essais cliniques. Ceci peut mener à une incapacité de la direction générale à démontrer qu'il évalue de façon adéquate les risques à la santé et sécurité des participants aux essais cliniques.	R-1, R-2
		4.2 Il existait des processus pour identifier les signaux liés aux produits biologiques et radiopharmaceutiques, pour en	R-3

Audit du programme des produits biologiques et radiopharmaceutiques de Santé Canada

Critère	Notation	Conclusion	N° de la recommand.
		définir le degré d'urgence et pour les évaluer. Toutefois, il existe des difficultés liées au traçage et au suivi efficaces des signaux, en raison de la nature manuelle des systèmes.	
5. Présentation des rapports opérationnels du programme		5.1 Des processus de production de rapports du programme des produits biologiques et radiopharmaceutiques ont été définis afin d'informer la haute direction des opérations.	

					
Aucune déficiency	Déficiencies mineures	Une déficiency importante	Plus qu'une déficiency importante	Échec à satisfaire les objectifs de l'activité	Inconnu Impossible à déterminer

Appendice B – Au sujet de l’audit

1. Objectif de l’audit

L’objectif du présent audit était d’évaluer le cadre de contrôle de la gestion du programme des produits biologiques et radiopharmaceutiques.

2. Portée de l’audit

La portée du présent audit comprend les processus et les activités précédant et suivant la mise en marché qui étaient en place entre le 1^{er} avril 2015 et le 31 janvier 2018, ainsi que les interactions entre la Direction générale des produits de santé et des aliments et la Direction générale des opérations réglementaires et des régions en ce qui concerne le programme des produits biologiques et radiopharmaceutiques. Les domaines d’intérêt particulier comprennent :

- Activités précédant la mise en marché : processus d’examen préalable et d’évaluation liés aux demandes d’essai clinique, aux présentations de drogue nouvelle et aux suppléments à une présentation de drogue nouvelle.
- Activités suivant la mise en marché : activités suivant la mise en marché liées au signalement des effets indésirables (EI) et à la détection des signaux.

Activités exclues de la portée

En juin 2015, l’équipe d’audit interne a effectué un Audit de recouvrement des coûts des produits de santé portant sur le programme des produits biologiques et radiopharmaceutiques. L’audit a mené à la formulation de six recommandations, dont quatre restent ouvertes. Le recouvrement des coûts était donc exclu du présent audit, étant donné la mise en œuvre des recommandations de l’audit antérieur.

La conformité et la mise en application étaient également exclues de la portée du présent audit, car l’audit interne prévoit un audit horizontal portant sur le cadre d’inspection en 2018-2019. Cet audit se penchera sur la conformité et la mise en application de tous les programmes réglementaires, y compris le programme des produits biologiques et radiopharmaceutiques, ainsi que l’inspection des sites de fabrication. L’audit constituera un complément au travail réalisé dans le cadre de l’examen complet.

Le processus de rappel a aussi été exclu, car l’audit interne prévoit un audit horizontal portant sur les pratiques de rappel en 2019-2020. Cet audit portera sur les alertes ou les avertissements déclenchés par l’industrie ou les activités de surveillance et d’évaluation des signaux. Il complètera notre examen des activités réglementaires suivant la mise sur le marché.

Par ailleurs, les collaborations internationales, y compris les renseignements échangés entre Santé Canada et les autres organismes de réglementation, tel que la Food and Drug Administration des États-Unis, la Therapeutic Goods Administration d’Australie, l’Agence européenne des médicaments et l’Agence de la santé publique du Canada, ont aussi été exclues de la portée du présent audit, car elles ne relèvent pas uniquement du contrôle de Santé Canada.

3. Approche de l'audit

Nous avons mené l'audit au siège social de Santé Canada et conformément à la *Politique sur l'audit interne* du Conseil du Trésor. Les procédures principales comprenaient, mais sans s'y limiter, les suivantes :

- Un examen et une analyse des cadres réglementaires, des documents de planification, de la documentation liée à la prestation de services et au rendement.
- Des revues de projet et entretiens avec le personnel clé du programme au siège social.
- L'observation, l'interrogation et le testage des contrôles associés aux activités précédant et suivant la mise en marché.
- L'élaboration d'une stratégie d'échantillonnage permettant de recueillir suffisamment de données pour l'évaluation des critères au moyen d'une approche détaillée.

Énoncé de conformité

Selon le jugement professionnel du dirigeant principal de l'audit, les procédures ont été effectuées et des preuves ont été recueillies de façon suffisante et appropriée afin d'assurer l'exactitude de la conclusion de l'audit. Les résultats et la conclusion de l'audit sont fondés sur une comparaison des conditions qui existaient au moment de l'audit avec les critères de vérification convenus avec la direction. De plus, les renseignements probants ont été réunis conformément aux *Normes relatives à la vérification interne au sein du gouvernement du Canada* et aux *Normes internationales pour la pratique professionnelle de la vérification interne*. L'audit respecte les *Normes relatives à l'audit interne au sein du gouvernement du Canada*, comme viennent l'appuyer les résultats du programme d'amélioration et d'assurance de la qualité.

Appendice C – Secteurs d'intérêt et critères

Audit du programme des produits biologiques et radiopharmaceutiques de Santé Canada	
Intitulé du critère	Critère de l'audit
Premier secteur d'intérêt : gouvernance	
1. Mécanismes de surveillance	1.1 Le programme des produits biologiques et radiopharmaceutiques est doté de mécanismes de gouvernance comprenant des définitions claires des rôles, des responsabilités, des membres et du pouvoir décisionnel soutenant l'orientation stratégique du programme.
Deuxième secteur d'intérêt : gestion du risque	
2. Gestion du risque	2.1 Un processus de gestion du risque du programme des produits biologiques et radiopharmaceutiques, dans le cadre duquel les activités à risque sont identifiées, évaluées, gérées et signalées de manière efficace, a été mis en place.
Troisième secteur d'intérêt : contrôles internes	
3. Activités préalables à la mise en marché	3.1 Des processus efficaces ont été mis en place pour procéder à l'examen préalable et à l'étude des demandes d'essais cliniques sur les produits biologiques et radiopharmaceutiques.
	3.2 Des processus efficaces ont été mis en place pour procéder à l'examen préalable et à l'étude des présentations de drogue nouvelle et des suppléments à une présentation de drogue nouvelle liés aux produits biologiques et radiopharmaceutiques.
4. Activités après la mise en marché	4.1 Des processus efficaces ont été mis en place pour l'identification, le codage, le traçage et le suivi des rapports des effets indésirables des produits homologués liés aux produits biologiques et radiopharmaceutiques.
	4.2 Des processus ont été définis et permettent l'identification, l'évaluation du degré d'urgence, le traçage et le suivi efficaces des rapports des effets indésirables des produits autorisés liés aux produits biologiques et radiopharmaceutiques.
5. Gestion du programme	5.1 Un processus efficace a été mis en place pour la préparation des rapports opérationnels du programme des produits biologiques et radiopharmaceutiques.

Appendice D – Rôles et responsabilités

En ce qui concerne les produits biologiques et radiopharmaceutiques, la DGPSA aide les Canadiens à maintenir et à améliorer leur santé grâce aux activités suivantes :

- l'évaluation et la surveillance de l'innocuité, de la qualité et de l'efficacité des produits biologiques et des thérapies génétiques;
- l'offre de renseignements à jour, fondés sur des données probantes et faisant autorité, afin de permettre aux Canadiens de prendre des décisions saines et éclairées;
- la prévision et les mesures de réponse aux problèmes de santé et de sécurité publiques associés aux produits de santé.

La **Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG)** est la direction principale participant à la prestation du programme. La DPBTG est responsable de la réglementation des produits biologiques et radiopharmaceutiques destinés aux humains au Canada, que ces produits aient été fabriqués au pays ou ailleurs. Elle est aussi responsable de l'élaboration de règlements, de politiques, d'orientations et de PON. Elle maintient et met à jour les documents existants, réalise les revues précédant la mise en marché pour les demandes d'homologation de produits en vue de déterminer l'innocuité, l'efficacité et la qualité des produits biologiques et radiopharmaceutiques, ainsi que le bien-fondé de leur étiquetage. De plus, La DPBTG autorise la vente de ces médicaments au Canada, examine les demandes d'essais cliniques (DEC) et s'assure que les essais cliniques sont conçus de façon appropriée et qu'ils ne posent pas de risques injustifiés pour les participants. Elle effectue la surveillance des effets indésirables (EI) au cours des essais cliniques, notamment par la détection des problèmes d'innocuité, tels que la surveillance des EI, des risques pour la santé et autres activités de surveillance, des plaintes et des rapports sur les problèmes (tel que les évaluations des risques pour la santé), afin de soutenir les activités de la Direction des produits de santé commercialisés (DPSC) suivant la mise en marché.

La **Direction des produits thérapeutiques (DPT)** est l'autorité fédérale chargée de réglementer les produits pharmaceutiques et les appareils médicaux destinés aux humains et régis par la *Loi sur les aliments et drogues* et son règlement. En tant que partenaire du programme, la DPT, par l'intermédiaire du Bureau des présentations et de la propriété intellectuelle (BPPI), reçoit et traite les présentations de produits biologiques, y compris le production et l'annulation du numéro d'identification du médicament (DIN) et les avis du marché, gère les activités de recouvrement des coûts ainsi que les clauses liées aux brevets et à la protection des données, entretient le Système de gestion des présentations de drogues, la Base de données sur les produits pharmaceutiques, la base de données des avis de conformité et le système docuBridge, en plus de produire des rapports semestriels et annuels sur les présentations de produits biologiques au nom de la DPBTG. Également au nom de la DPBTG, la DPT prépare les documents de résumé des motifs de décision (RMD) pour les présentations de nouvelles substances actives et de produits biosimilaires qui ont été approuvés. La DPT publie des renseignements sur les présentations à la DPBTG à l'intérieur de sa liste des présentations en cours d'examen et surveille la mise en œuvre de l'initiative des sommaires de décisions réglementaires. De plus, la DPT gère le programme d'accès spécial au nom de la DPBTG.

La **Direction des produits de santé commercialisés (DPSC)** gère un programme de vigilance canadien des produits de santé fondé sur des données probantes. Les responsabilités de la DPSC en matière de produits biologiques et radiopharmaceutiques concernent principalement la surveillance de diverses sources de signaux liés à l'innocuité, y compris les mises à jour des RPPV, les rapports périodiques d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR) et autres renseignements fournis par les DAMM, ainsi que des données internationales. La DPSC gère également la base de données de Canada Vigilance, réalise des évaluations de l'innocuité

exhaustives, surveille les activités de réglementation de la publicité, communique les risques des produits de santé au public et aux praticiens de la santé et élabore des politiques et des stratégies de surveillance suivant la mise en marché.

La **Direction générale des opérations réglementaires et des régions (DGORR)** est le volet opérationnel de SC qui œuvre aussi dans les régions. La DGORR travaille en association avec la DGPSA afin de gérer le programme. Ses responsabilités comprennent les activités de promotion de la conformité, ainsi que l'application des lois et des règlements au moyen d'inspections, d'enquêtes, de mesures fondées en droit et d'évaluations de la conformité aux normes touchant aux pratiques exemplaires en matière de pharmacovigilance, de fabrication, de conditionnement et d'étiquetage, d'analyse, d'importation, de distribution et de vente de gros des produits de santé.

La **Direction des politiques, de la planification et des affaires internationales (DPPAI)** dirige le développement et l'avancement des politiques et des priorités internationales de la DGPSA. Ceci comprend l'élaboration de politiques concernant les enjeux horizontaux, la modernisation des structures administratives et réglementaires, les activités visant l'augmentation de l'influence du Canada à titre de régulateur mondial et l'intégration des politiques scientifiques.

La **Direction de la gestion des ressources et des opérations (DGO)** assure la direction, la coordination et l'orientation dans l'ensemble de la direction générale, pour assurer une gestion efficace et uniforme des activités et des ressources de l'ensemble des programmes de la DGPSA, y compris le programme des produits biologiques et radiopharmaceutiques.

Activités réglementaires

Le processus réglementaire associé aux produits biologiques et radiopharmaceutiques comprend deux catégories principales : les activités précédant la mise en marché et les activités suivant la mise en marché.

Activités précédant la mise en marché

Avant que les produits biologiques et radiopharmaceutiques ne puissent pénétrer le marché canadien, leur fabricant doit offrir des données probantes significatives sur le plan scientifique démontrant leur innocuité, leur efficacité et leur qualité satisfaisante. Pour ce faire, le fabricant emploie le processus PDN qui comprend les résultats des études précliniques et cliniques, effectuées au Canada ou à l'extérieur, les détails sur la fabrication du médicament, son conditionnement et son étiquetage, ainsi que de l'information concernant les allégations thérapeutiques et les effets indésirables. Dans le cas des produits biologiques et radiopharmaceutiques, les fabricants doivent également fournir des renseignements sur les installations spécifiques aux produits fabriqués qui décrivent les méthodes de fabrication de manière très détaillée. Il faut également effectuer une inspection des installations de fabrication, appelée « évaluation sur place ». Toutes ces tâches sont effectuées par la DPBTG. En présence de données probantes satisfaisantes appuyant l'innocuité, l'efficacité et la qualité attribuées au produit, la DPBTG produit un avis de conformité et la DPT émet un DIN indiquant que la vente du produit est approuvée au Canada.

La DPBTG est également responsable du programme de mise en circulation des lots en fonction du risque, lequel indique les tests à effectuer sur chaque produit biologique ou radiopharmaceutique avant sa mise en circulation. Dans le cas des produits biologiques à risque élevé, chaque lot est analysé avant d'être mis en circulation au Canada. Les produits biologiques et radiopharmaceutiques à risque modéré sont analysés périodiquement, à la discrétion de SC. Les fabricants des produits biologiques et radiopharmaceutiques à faible risque n'ont généralement à communiquer avec SC que pour les aviser des lots vendus ou pour fournir une attestation certifiant que les tests complets et satisfaisants ont été effectués.

Activités suivant la mise en marché

L'information tirée des rapports des effets indésirables, des plaintes sur les produits, des rappels et des retraits de produits contribue à bâtir le profil d'innocuité d'un produit pharmaceutique suivant sa mise en marché. La DPSC examine les plans de gestion des risques faisant partie ou non de la présentation préalable à la mise en marché, notamment les RPPV, les RPEAR et les autres données fournies par les DAMM. Ces activités fournissent aux professionnels de la santé les renseignements dont ils ont besoin pour formuler des recommandations avisées aux Canadiens en ce qui concerne les produits biologiques et radiopharmaceutiques, en plus d'informer les patients qui pourront prendre des décisions informées.

Santé Canada surveille les événements indésirables liés aux produits biologiques, mène les enquêtes relatives aux plaintes et aux problèmes signalés, assure la surveillance après homologation et gère les rappels, au besoin. Ces tâches sont effectuées par la DPSC, mais les rappels tombent sous la responsabilité de la DGORR. La SC surveille les activités de vaccination en collaboration avec l'Agence de la santé publique du Canada.