



Santé Canada
Direction générale des produits de santé et des aliments

NOTRE MANDAT :

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

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

RAPPORT SOMMAIRE DES INSPECTIONS D'ESSAIS CLINIQUES DE LA PHASE DE PARTICIPATION VOLONTAIRE

Remplace :
Nouveau document

Émis le :
11 juillet 2003

Entrée en vigueur :
N/A

This document is available in English

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	<u>3</u>
1. CONTEXTE	<u>3</u>
2. DÉFINITIONS	<u>5</u>
3. INSPECTION	<u>6</u>
3.1 Objectifs de l'inspection	<u>6</u>
3.2 Phases de l'inspection	<u>6</u>
3.3 Fréquence des inspections	<u>8</u>
4. RÈGLEMENT	<u>8</u>
5. ANALYSE DES OBSERVATIONS	<u>8</u>
5.1 Inspections aux lieux du promoteur	<u>9</u>
5.1.1 Registres – C.05.012(1), C.05.012(2) et C.05.012(4)	<u>9</u>
5.1.2 Systèmes et procédures – C.05.010(c)	<u>10</u>
5.1.3 Qualité de la drogue – C.05.010(j) et C.05.011(c)	<u>10</u>
5.1.4 Autres observations	<u>10</u>
5.2 Inspections aux lieux du chercheur qualifié	<u>11</u>
5.2.1 Registres – C.05.012(1), C.05.012(2) et C.05.012(4)	<u>11</u>
5.2.2 Systèmes et procédures – C.05.010(c)	<u>11</u>
5.2.3 Consentement éclairé – C.05.010(h)	<u>12</u>
5.2.4 Déviation du protocole – C.05.010(b)	<u>12</u>
5.2.5 Titres, qualités et expérience du personnel – C.05.010(g)	<u>12</u>
5.2.6 Qualité de la drogue – C.05.010(j)	<u>13</u>
6. AUTRES RENSEIGNEMENTS PERTINENTS	<u>13</u>
6.1 Temps requis pour mener les inspections	<u>13</u>
6.2 Règlement applicable	<u>13</u>
6.3 Type de drogues utilisées dans l'essai clinique	<u>14</u>
6.4 La phase de l'essai clinique durant l'inspection	<u>14</u>
6.5 La phase de l'essai clinique	<u>14</u>
7. CONCLUSIONS	<u>14</u>
8. DOCUMENTS DE RÉFÉRENCE	<u>15</u>
Annexe A - Règlement sur les aliments et drogues, Articles C.05.010, C.05.011 et C.05.012	<u>16</u>

SOMMAIRE

Le présent document présente les résultats et une analyse des observations faites lors d'inspections menées par l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (Inspectorat) lors de la phase de participation volontaire aux inspections des essais cliniques. Les objectifs des inspections des essais cliniques, tels qu'ils ont été annoncés par le ministre de la Santé en janvier 2000, consistent à augmenter la protection des sujets participant aux essais cliniques et à valider les données recueillies pendant l'exécution des essais cliniques.

Dans l'ensemble, 18 inspections ont été menées, y compris 6 aux lieux des promoteurs et 12 aux lieux des chercheurs qualifiés. Toutes les inspections ont été commencées et terminées en l'espace de six mois, débutant en mai 2002. Un total de 108 observations ont été faites durant ces inspections. Ces observations ont été classées selon les articles pertinents du Titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues*, intitulé « *Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains* » (Règlement sur les essais cliniques).

Les déficiences prédominantes observées touchaient les registres, et ce, par rapport à la précision, à l'intégralité et au maintien des données de base, à l'insuffisance des systèmes et des procédures régissant les processus et aux formulaires de consentement éclairé pour les sujets participant aux essais cliniques.

Les promoteurs et les chercheurs qualifiés faisant l'objet d'une inspection étaient généralement satisfaits de l'approche de participation volontaire et graduelle employée pour la mise en œuvre du programme d'inspection. Les intervenants visés ont acquis une meilleure compréhension du processus d'inspection tandis que les inspecteurs ont cumulé une expérience dans l'utilisation des nouvelles procédures et des nouveaux documents d'orientation pour accomplir leurs inspections.

1. CONTEXTE

L'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (IDGPSA), dans son mandat, a comme rôle d'offrir un programme national de conformité et d'application pour des produits réglementés. Ce pouvoir découle de la *Loi sur les aliments et drogues* et de son Règlement. La Politique de conformité et d'application⁽¹⁾ fournit les principes directeurs pour l'application uniforme et équitable de la Loi et de son Règlement.

Le nouveau Titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues* intitulé « *Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains* »⁽²⁾ a été promulgué conformément à l'article 30 de la *Loi sur les aliments et drogues*. La Loi et ce titre concèdent la responsabilité au Ministre d'appliquer le Règlement en ce qui concerne la vente et l'importation de drogues utilisées dans les essais cliniques. C'est dans ce contexte que les essais cliniques, et plus particulièrement les drogues utilisées dans les essais cliniques, sont réglementés.

Le Règlement sur les essais cliniques est entré en vigueur le 1^{er} septembre 2001. La stratégie d'inspection relative aux essais cliniques a été publiée sous forme d'ébauche en août 2001. Des commentaires avaient été sollicités des intervenants et la version finale de la stratégie intitulée « *Stratégie d'inspection des essais cliniques*⁽³⁾ » a été publiée en janvier 2002.

La mise en œuvre de cette stratégie comporte deux phases : la première, une phase de mise en confiance et de participation volontaire d'une durée d'un an, a commencée le 1^{er} janvier 2002. Durant cette phase, on a effectué des inspections à la demande et aux lieux des promoteurs et des chercheurs qualifiés. Le nombre de ces inspections était limité et aucune cote officielle n'a été émise.

Les inspections ont débuté en mai 2002 et se sont terminées en novembre de la même année. Un total de 18 inspections ont été effectuées, dont 6 aux lieux des promoteurs et 12 aux lieux des chercheurs qualifiés. La répartition géographique des lieux d'inspection, comme il est illustré ci-après, représente une répartition équitable où les essais cliniques sont effectués au Canada.

Centre opérationnel	Nombre de lieux inspectés
Atlantique	1
Québec	4
Ontario	8
Manitoba et Saskatchewan	2
Ouest	3
Total :	18

Tableau 1 : Répartition géographique des inspections

Les inspecteurs qualifiés et formés de tous les centres opérationnels de l'Inspectorat ont mené ces inspections à l'aide de procédures et de documents d'orientation mis au point pour ces inspections, y compris un système de rapports d'inspection adapté en vue d'assurer cette nouvelle fonction. Le présent rapport vise à analyser les observations recueillies durant cette première phase.

La phase finale de la mise en œuvre de la stratégie d'inspection a été appliquée en janvier 2003. Durant cette phase finale l'Inspectorat procède à la sélection des lieux d'inspection en consultation avec la Direction des produits thérapeutiques (DPT) et la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG). Les résultats des inspections incluront une cote qui exprime le niveau de conformité basé sur les observations faites durant l'inspection. Dans les cas de non-conformité importante, on pourrait envisager une suspension ou une annulation d'une autorisation, lesquelles seraient appliquées par la DPT ou la DPBTG.

Les enquêtes, déclenchées dès la réception d'une plainte ou d'une préoccupation, ont été initiées depuis septembre 2001. Ces plaintes provenaient des intervenants externes, y compris les promoteurs, les chercheurs qualifiés, les sujets ou les patients, les comités d'éthique de la recherche, les agences de réglementation internationales, ou de sources internes au sein de Santé Canada.

2. DÉFINITIONS

Bonnes pratiques cliniques (BPC) : Le titre 5 définit les bonnes pratiques cliniques comme suit : « Pratiques cliniques généralement reconnues visant à assurer la protection des droits, la sûreté et le bien-être des sujets d'essai clinique et d'autres personnes ainsi que les bonnes pratiques cliniques visées à l'article C.05.010. »

Conformité : L'état de conformité d'une partie réglementée ou d'un produit à une exigence législative ou réglementaire ou à une norme reconnue.

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

Essai clinique : Le titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues* définit l'essai clinique comme suit : « recherche sur des sujets humains dont l'objet est soit de découvrir ou de vérifier les effets cliniques, pharmacologiques ou pharmacodynamiques d'une drogue pour usage humain, soit de déceler les incidents thérapeutiques liés à cette drogue, soit d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination ou soit d'en établir l'innocuité ou l'efficacité. »

Inspecteur : La personne désignée en vertu du paragraphe 22(1) de la *Loi sur les aliments et drogues*.

Inspection : « Examen officiel, réalisé par un organisme de réglementation, des documents, des installations, des dossiers et de toute autre ressource que cet organisme estime être liée à l'essai clinique et pouvant se trouver sur les lieux de l'essai, dans les installations du promoteur ou de l'organisme de recherche sous contrat (ORC) ou, encore, dans tout autre établissement que l'organisme de réglementation juge approprié. » ICH-E6 GCP (1.29)

Loi sur les aliments et drogues : Loi fédérale qui réglemente la santé et la salubrité des aliments, des drogues, des produits cosmétiques et des instruments médicaux. L'administration de la Loi incombe au ministre de la Santé.

Mise en force : L'ensemble de mesures qu'il est possible de prendre pour inciter, encourager ou contraindre le respect d'une exigence législative.

Observation : Une lacune, déviation ou une déficience signalée par un inspecteur durant une inspection.

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

3. INSPECTION

Les inspections ont été menées conformément à la Politique de conformité et d'application de l'Inspectorat, qui lui fournit les principes directeurs pour l'application uniforme et équitable de la *Loi sur les aliments et drogues* et de son Règlement dans le cadre du mandat de l'Inspectorat. Les inspections ont été menées conformément à la Stratégie d'inspection des essais cliniques, laquelle offre une orientation supplémentaire pour l'exécution efficace et uniforme de ces inspections. En dernier lieu, le document d'orientation sur les « Les bonnes pratiques cliniques⁽⁴⁾ », préparé par la "International Conference on Harmonization" (ICH) et adopté par Santé Canada en 1997, a servi à l'interprétation des exigences des bonnes pratiques cliniques mentionnées dans le Règlement sur les essais cliniques.

3.1 Objectifs de l'inspection

Les objectifs principaux d'une inspection d'essai clinique sont :

1. Minimiser les risques pour la santé associés à l'usage de la drogue utilisée dans un essai clinique,
2. Évaluer le niveau de conformité d'un promoteur ou d'un chercheur qualifié par rapport au Règlement sur les essais cliniques,
3. Demander des mesures correctives de la part d'un promoteur ou d'un chercheur qualifié dès qu'une observation est faite,
4. Prendre des mesures de conformité et d'application lorsque nécessaire.

3.2 Phases de l'inspection

L'inspection d'un promoteur ou d'un chercheur qualifié comporte six étapes.

1. La préparation de l'inspection. C'est l'étape initiale où les inspecteurs examinent tous les fichiers, les protocoles, la brochure du chercheur, les modifications et la correspondance pertinents, provenant des dossiers de Santé Canada, fixent la date et

l'heure de l'inspection et rédige un plan d'inspection dans lequel on décrit les objectifs, les secteurs à inspecter et la durée de l'inspection.

2. Le déroulement de la réunion initiale. Cette réunion a lieu sur place, le premier jour de l'inspection. Elle vise à faciliter le processus d'inspection et à transmettre les renseignements sur la portée et l'objet de l'inspection, les documents à inspecter, le personnel à interroger, les installations et l'équipement à inspecter et toute autre activité pertinente.

3. L'exécution de l'inspection. C'est l'actuelle période d'examen des documents de base, des registres, de l'équipement et des installations. Si l'on observe et confirme des déficiences, on les signale à la personne responsable sur place avec une demande de mesures correctives.

4. La rédaction du rapport par l'inspecteur. Bien que des notes soient consignées pendant toute l'inspection, on a recours à une présentation de rapport préétablie et normalisée.

5. La réalisation de l'entrevue à la fin d'inspection. À cette étape, toutes les observations relevées durant l'inspection sont présentées à l'intervenant visé. Même si ces observations sont discutées au fur et à mesure que l'inspection évolue, des éclaircissements ou des corrections peuvent être apportés à cette dernière étape.

6. La publication de l'avis de fin d'inspection. Cet avis énumère toutes les observations relevées avec des renvois à l'article ou au paragraphe pertinent du Règlement. On s'attend à ce que l'intervenant visé prenne des mesures correctives en vue de rectifier les déficiences, et ce, dans un délai précis. Si cet intervenant s'oppose aux observations énumérées, un processus d'appel peut être lancé. Cette information est transmise au moment de la publication de l'avis de fin d'inspection.

Lorsque l'inspection est menée au lieu du chercheur qualifié, ce dernier reçoit une copie de l'avis de fin d'inspection ainsi que le promoteur de l'essai clinique. Puisque c'est le promoteur qui demande et reçoit l'autorisation de mener un essai clinique, l'avis de fin d'inspection est toujours émis au promoteur de l'essai clinique.

Le promoteur, et dans le cas d'une inspection au lieu d'un chercheur qualifié, le promoteur en collaboration avec le chercheur qualifié, est prié de réagir à toutes les observations relevées dans l'avis de fin d'inspection en indiquant les mesures correctives proposées pour chaque observation. Dans le délai demandé, l'inspecteur devrait recevoir des réponses du promoteur et évaluer les mesures correctives. Si l'on évalue que les mesures correctives ne sont pas satisfaisantes, on demandera au promoteur de prendre des mesures additionnelles pour qu'elles soient satisfaisantes. On pourrait mener des inspections de suivi sur place si l'on juge qu'elles sont nécessaires.

Lorsque le promoteur ne répond pas à l'avis de fin d'inspection par des mesures correctives avant la date d'échéance indiquée, l'inspecteur communique avec le

promoteur dans le but de résoudre le problème. Si le promoteur n'a nullement l'intention d'y répondre ou si aucune solution n'est apportée aux déficiences signalées dans l'avis de fin d'inspection, le dossier est revu à l'interne et d'autres mesures d'intervention sont envisagées.

3.3 Fréquence des inspections

Durant la phase de participation volontaire et de mise en confiance, on avait prévu un nombre arbitraire d'inspections. Des 20 inspections prévues au début, un total de 18 ont été menées. Elles étaient suffisantes pour atteindre l'objectif fixé.

Dans la deuxième et dernière phase, jusqu'à 2% de tous les lieux d'essai clinique en cours annuellement seront visés pour des inspections. Le nombre total d'inspections sera ajusté en fonction d'autres besoins opérationnels, notamment le nombre d'enquêtes requises.

4. RÈGLEMENT

Des renvois aux articles ou paragraphes C.05.010 à C.05.012 du Règlement (ci-joint à l'annexe A) ont été faits pour toutes les observations relevées durant la phase d'inspection volontaire. Les directives régissant les bonnes pratiques cliniques, telles qu'elles ont été élaborées par la "ICH", a servi en vue d'interpréter l'article C.05.010. Seules les observations dont on fait directement référence dans le Règlement ont été signalées.

5. ANALYSE DES OBSERVATIONS

Le tableau suivant présente le nombre de renvois faits aux articles et aux paragraphes du Règlement pour chacune des observations. On a compilé les observations relevées à la fois aux sites des promoteurs et aux sites des chercheurs qualifiés. Seuls les articles ou les paragraphes liés aux observations effectuées durant les inspections sont énumérés.

Règlement Article ou paragraphe	Nombre d'observations			Brève description de l'article ou du paragraphe
	Total	Lieux du promoteur	Lieux du chercheur qualifié	
C.05.010	1	0	1	L'essai clinique est mené selon les bonnes pratiques cliniques
C.05.010(a)	1	1	0	Le protocole est clairement décrit
C.05.010(b)	9	1	8	L'essai clinique est mené conformément au protocole et au Règlement
C.05.010(c)	21	8	13	Des systèmes et des procédures visant à assurer la qualité sont en place pour tous les aspects de l'essai
C.05.010(e)	1	0	1	Un chercheur qualifié par lieu

C.05.010(g)	9	3	6	Titres et qualités, études et formation du personnel
C.05.010(h)	12	1	11	Les consentements éclairés sont obtenus conformément aux lois pertinentes – sous réserve d'être complètement éclairés
C.05.010(j)	9	5	4	Les drogues doivent être fabriquées selon les bonnes pratiques de fabrication
C.05.011	1	0	1	Exigences en matière d'étiquetage
C.05.011(c)	3	2	1	Exigences en matière d'étiquetage – Date d'expiration
C.05.012(1)	23	2	21	Consigner, traiter et conserver tous les renseignements
C.05.012(2)	11	1	10	Tenir des registres complets et précis afin de démontrer que l'essai a été mené conformément aux BPC
C.05.012(4)	7	6	1	Les registres doivent être conservés pendant vingt-cinq ans
Total	108	30	78	

Tableau 2. Classification et répartition des observations effectuées durant la phase d'inspection volontaire

5.1 Inspections aux lieux du promoteur

5.1.1 Registres – C.05.012(1), C.05.012(2) et C.05.012(4)

Le nombre le plus élevé d'observations effectuées aux six lieux inspectés des promoteurs a trait aux déficiences concernant les registres. Aux termes des trois paragraphes susmentionnés du Règlement, tous les registres doivent être complets, précis et conservés pendant 25 ans. L'accès aux documents de base⁽⁵⁾ est requis pour les fins d'inspections. Un total de neuf observations ont été signalées conformément à ces paragraphes. Un exemple de déviation du paragraphe C.05.012(2) est le suivant :

Premier exemple : « *Aucune assurance écrite n'est reçue de la part de (Emballage ABC) indiquant que les drogues sont éliminées en réponse à une demande écrite du (promoteur XYZ)...* »

Bien que la plupart des promoteurs aient déjà des dispositions pour conserver leurs registres pour la période habituelle de 15 ans, on doit désormais, en vertu des règlements sur les essais cliniques, conserver ces registres maintenant pendant 25 ans⁽⁶⁾.

5.1.2 Systèmes et procédures – C.05.010(c)

Le deuxième nombre le plus élevé d'observations a trait à l'utilisation de procédures opérationnelles normalisées (PON) concernant tous les processus d'exécution d'essais cliniques. Le paragraphe C.05.010 (c), stipule que les systèmes et les procédures visant à assurer la qualité de chaque aspect des essais cliniques doivent être mis en œuvre. Par exemple :

Deuxième exemple : « *La PON canadienne locale n° (...)* “*Le signalement d'effets indésirables découlant des essais cliniques*”, version 1, date d'entrée en vigueur en septembre 1997, n'est pas mis à jour puisqu'il ne reflète pas la procédure utilisée ... »

Dans l'ensemble, huit observations ont été relevées en vertu de cet alinéa. Tous les processus importants devraient être appuyés par des procédures opérationnelles normalisées détaillées et approuvées. Une formation adéquate de tous les membres du personnel concernés devrait être un élément intégral pour satisfaire cette exigence.

5.1.3 Qualité de la drogue – C.05.010(j) et C.05.011(c)

Sept observations effectuées aux lieux des promoteurs indiquent que les éléments de preuve sont insuffisants pour confirmer que la drogue de l'essai clinique était fabriquée conformément à l'exigence réglementaire du Titre 2 (Bonnes pratiques de fabrication avec certaines exceptions précisées au paragraphe C.05.010 (j)), ou en ce qui a trait à l'étiquetage qui ne répondait pas à l'exigence de l'article C.05.011. Dans quatre cas, la date d'utilisation limite de la drogue n'était pas indiquée sur les étiquettes.

5.1.4 Autres observations

D'autres observations moins fréquentes incluent une délégation des tâches ou des responsabilités à des membres du personnel qui ne possèdent pas les titres et qualités ou la formation suffisants. Le paragraphe C.05.010(g) précise que chaque personne collaborant à la conduite d'un essai clinique doit être qualifiée par ses études, sa formation et son expérience pour accomplir les tâches respectives. Des preuves à l'appui devraient faire partie du dossier pour attester la conformité à cette exigence.

Une observation portait sur les déficiences des formulaires de consentement éclairé, notamment en ce qui concerne l'uniformité de la présentation de la date des formulaires. Le formulaire n'établissait pas la séquence des éléments de la date (jour/mois/année), ce qui créait des incohérences au moment de la dater.

5.2 Inspections aux lieux du chercheur qualifié

5.2.1 Registres – C.05.012(1), C.05.012(2) et C.05.012(4)

La déficience prédominante parmi les 78 observations relevées durant les inspections effectuées aux lieux du chercheur qualifié avait trait à la tenue des registres, à savoir les registres créés durant l'exécution des essais cliniques et le maintien de registres complets et précis. Un total de 32 observations ont été signalées en vertu des exigences des paragraphes C.05.012 (1), (2) et (4). Ces observations représentent 41% de toutes les observations effectuées aux lieux des chercheurs qualifiés. En voici des exemples :

Troisième exemple, lié au paragraphe C.05.012 (1) : « *Le signalement de la réaction indésirable pour le sujet 1201 lors de sa quatrième visite n'est pas conforme, en ce sens que le formulaire d'exposé des cas (FEC) diffère du document de base. Sur le FEC, la réaction indique un léger mal de tête alors que dans le document de base, le chercheur qualifié indique un mal de tête grave.* »

Quatrième exemple, lié au paragraphe C.05.012 (1) : « *Le formulaire des critères d'admission de l'étude n'était pas toujours rempli au complet et conformément à la procédure écrite pour s'assurer que tous les renseignements essentiels sont consignés (c.-à-d. les critères d'inclusion ou d'exclusion et d'autres questions qui exigent un oui ou un non).* »

Cinquième exemple, lié au paragraphe C.05.012 (2) : « *Le registre de sélection du sujet pour le patient désigné sous (...) indique que le sujet a accordé son consentement le 4 mars 2002. Toutefois, les documents de base pour ce sujet ne peuvent être repérés.* »

Sixième exemple, lié au paragraphe C.05.012 (2) : « *Les registres ayant trait au sujet n° 0502, "...journal des tendances" sont absents pour la période du 17 septembre au 31 octobre 2001.* »

5.2.2 Systèmes et procédures – C.05.010(c)

La deuxième déficience la plus courante observée lors des inspections menées aux lieux du chercheur qualifié touche l'assurance de la qualité, dont l'insuffisance des systèmes et des procédures visant à assurer la qualité de chaque aspect de l'essai clinique. Un total de 13 observations, représentant 17% de toutes les observations, vise cet article. Voici deux exemples de ce type de déficience :

Septième exemple : « *Il n'y a aucune procédure écrite dans laquelle on décrit la façon dont sera obtenu le consentement éclairé des sujets envisagés pour la participation aux lieux des essais cliniques.* »

Huitième exemple : « *Il n'y a aucun système en place pour s'assurer que le matériel de laboratoire et les réfrigérateurs, destinés aux prélèvements sanguins, sont soumis à un étalonnage d'entretien systématique.* »

Dans les faits, cette exigence réglementaire se traduit par la mise en œuvre d'un nombre suffisant de procédures opératoires normalisées afin d'assurer une exécution cohérente de tous les aspects d'un essai clinique. Comme il a été mentionné plus tôt, tous les processus d'exécution d'un essai clinique devraient être appuyés par des procédures opératoires normalisées détaillées et approuvées. Des preuves d'une formation satisfaisante de tous les membres du personnel constituent un élément intégral en vue de satisfaire cette exigence.

5.2.3 Consentement éclairé – C.05.010(h)

Des déficiences ayant trait aux consentements éclairés ont été observées 11 fois, représentant 14% de toutes les observations effectuées aux lieux des chercheurs qualifiés. Le paragraphe stipule qu'il faut obtenir les consentements éclairés avant la participation d'une personne à un essai clinique et seulement après qu'elle ait été informée des risques et bénéfices pour sa santé résultant de sa participation à un essai, y compris tout autre aspect de l'essai clinique nécessaire à la prise de sa décision. Voici un exemple de cette déficience :

Neuvième exemple : *« Les préoccupations suivantes sont observées en ce qui concerne la fiche de renseignements et le formulaire de consentement éclairé (version 1.2 – 19 janvier 2001) signé par les sujets et leurs représentants légaux : – l'information sur les risques n'inclut pas de fièvre bénigne et n'indique pas la possibilité de réaction allergique grave comme il est indiqué dans l'article 10.2.2 du protocole. »*

5.2.4 Déviation du protocole – C.05.010(b)

Les déviations du protocole totalisaient huit observations, ce qui représente 10% de toutes les observations effectuées aux lieux des chercheurs qualifiés. Une fois un protocole autorisé, une déviation ne peut être permise que pour atténuer les risques non prévus pour la santé. Chaque déviation devrait être entièrement établie par écrit. Voici un exemple de déviation observée :

Dixième exemple : *« Le sujet 0724 est inscrit (première visite), le 17 août 2001, sans avoir terminé tous les examens de sélection précisés dans le protocole. L'examen (...) du sujet n'était pas effectué le 22 octobre 2001 alors que, selon le protocole, cet examen aurait dû être effectué avant l'inscription du sujet. »*

5.2.5 Titres, qualités et expérience du personnel – C.05.010(g)

Le personnel responsable de l'exécution des essais cliniques doit être qualifié par ses études, sa formation et son expérience. Dans six cas, on a remarqué des déficiences à cet égard ainsi qu'une délégation inappropriée des responsabilités.

Onzième exemple : *« Aucune preuve n'est établie que l'administratrice de bureau attirée au chercheur qualifié est formée dans tous les aspects de l'étude. Toutefois, son nom apparaît sur la feuille de signature du personnel au lieu de l'essai avec une activité*

déléguée clé liée à l'étude. ... L'administratrice indique aussi qu'elle a contribué à l'exécution des procédures d'électrocardiogramme destinées aux sujets de l'étude. »

5.2.6 Qualité de la drogue – C.05.010(j)

Dans l'ensemble, on a relevé quatre observations allant à l'encontre de ce paragraphe aux lieux des chercheurs qualifiés. Ces déficiences portaient sur l'absence de contrôle environnemental de la drogue utilisée dans l'essai clinique, et ce, avant la distribution auprès des sujets. En voici un exemple :

Douzième exemple : « Les précautions qui devaient être maintenues durant l'expédition des drogues... au lieu du chercheur qualifié ... n'apparaissent pas sur les documents d'expédition... L'étiquette indique que les produits doivent être conservés entre 15 et 30 degrés Celsius et protégés contre l'humidité. L'expédition de ces drogues a eu lieu durant les mois de novembre et de février... lorsque les comprimés et les capsules doivent être protégés des températures froides et de l'humidité. »

6. AUTRES RENSEIGNEMENTS PERTINENTS

6.1 Temps requis pour mener les inspections

En moyenne, il a fallu un total de 66 heures (environ 9 jours) pour chaque inspecteur et par inspection. La totalité du temps inclut la préparation, le temps de déplacement, l'inspection sur place, la rédaction du rapport et le suivi. Le temps réel sur place consacré à une inspection n'a jamais dépassé cinq jours. Les 18 inspections ont été accomplies par soit un seul inspecteur dans 8 instances, deux inspecteurs dans 8 instances et deux inspecteurs dans deux instances. En tout, 11 inspecteurs ont participé à ces inspections.

6.2 Règlement applicable

Le Titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues* est entré en vigueur le 1^{er} septembre 2001. Les essais cliniques autorisés avant le 1^{er} septembre 2001 étaient assujettis au titre 8 du même Règlement. Par conséquent, ces essais n'étaient pas soumis au titre 5 puisqu'ils avaient été autorisés avant l'entrée en vigueur du titre 5.

Puisque de nombreux essais cliniques se déroulent sur plusieurs années, il était attendu qu'une bonne proportion des essais cliniques soumis à une inspection dans la phase de participation volontaire n'était pas assujettie aux nouvelles exigences plus explicites du titre 5. Néanmoins, même si les exigences réglementaires ne peuvent pas être appliquées rétroactivement, tous les promoteurs et les chercheurs qualifiés ont accepté de subir une inspection conformément aux exigences du nouveau titre 5.

Des 18 inspections menées, 10 étaient autorisées sous l'ancien titre 8 et 8, sous le titre 5.

6.3 Type de drogues utilisées dans l'essai clinique

Des 18 inspections menées, 5 portaient sur des drogues biologiques et les 13 autres, sur des drogues pharmaceutiques. Cette proportion est plus élevée pour les autorisations d'essai clinique de drogues biologiques que de drogues pharmaceutiques émises par les Directions respectives.

6.4 La phase de l'essai clinique durant l'inspection

Les essais cliniques soumis à une inspection étaient soit en cours, lorsque les sujets étaient actuellement inscrits à un essai, ou terminés. Dans l'ensemble, 10 des 18 inspections étaient en cours.

Cette proportion d'essais cliniques en cours inspectés, par opposition à l'inspection d'essais terminés, révèle un aspect important de la stratégie d'inspection, selon laquelle l'Inspectorat prévoit inspecter les essais cliniques lorsque les sujets y sont inscrits. Cette stratégie devrait permettre un délai de réponse plus rapide lorsque des préoccupations liées à la santé sont observées durant les inspections.

6.5 La phase de l'essai clinique

La totalité des 18 inspections visant les essais cliniques ont été menées soit en phase I (2 essais), II (6 essais) ou III (10 essais), tel qu'indiqué par leurs promoteurs respectifs. Même si les essais cliniques de phase IV peuvent être soumis à une inspection, aucun n'a fait l'objet d'une inspection lors de cette phase de participation volontaire.

7. CONCLUSIONS

1. Le nombre le plus élevé d'observations porte sur les registres déficients relativement à la précision des données créés pendant l'exécution des essais cliniques, au maintien des registres complets afin de démontrer que les essais cliniques ont été menés conformément au Règlement et aux bonnes pratiques cliniques. Dans l'ensemble, 38% de toutes les observations effectuées aux lieux des promoteurs et des chercheurs qualifiés étaient liées à cette exigence.
2. Le deuxième nombre le plus élevé d'observations a trait aux déficiences par rapport à la mise en œuvre et à l'utilisation de systèmes et de procédures adéquats pour assurer que la qualité de tous les aspects de l'exécution des essais cliniques. Des procédures opérationnelles normalisées devraient être élaborées et mises en œuvre en ce qui a trait à tous les processus nécessaires à la conduite d'essais cliniques. Une approbation et une formation appropriées à ces procédures constituent un élément intégral pour satisfaire à cette exigence.
3. Le troisième nombre d'observations le plus élevé touche les déficiences liées aux consentements éclairés. Tous les éléments des consentements éclairés, tels qu'ils sont énoncés à l'article 4.8 des directives régissant les bonnes pratiques cliniques (ICH GCP E6), devraient être

inclus dans les formulaires de consentement éclairé rédigés. Un total de 12 observations ont été consignées relativement à cette exigence.

8. DOCUMENTS DE RÉFÉRENCE

1. Politique de conformité et d'application, N° de politique POL-0001, Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments.

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/compliance_enf_policy_f.pdf

2. *Loi sur les aliments et drogues* et le Règlement connexe. Règlement sur les essais cliniques.

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/food_drug_reg_amend_1024_gcp_f.pdf

3. Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments. Politique. POL-0030, « Stratégie d'inspection des essais cliniques », 15 janvier 2002.

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/insp_strat_clin_trial_f.pdf

4. Les bonnes pratiques cliniques : Directives consolidées, Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain - Sujet E6, connu communément sous ICH-GCP E6.

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/goodclin_f.pdf

5. Documents de base : « Documents originaux, données et dossiers (dossiers d'hôpital, fiches cliniques et administratives, notes de laboratoire, notes de service, journaux personnels des sujets, listes de contrôle, dossiers pharmacologiques, données enregistrées à partir de moyens automatisés, copies ou transcriptions certifiées après vérification de leur exactitude, microfiches, négatifs, microfilms ou supports magnétiques, radiographies, fichiers des sujets et dossiers conservés à la pharmacie, aux laboratoires et aux services médico-techniques participant à l'essai clinique). » CIH-BPC E6, 1.52 Documents de base.

6. Un document de référence sera publié en vue de préciser les exigences relatives à la conformité à l'article sur les registres du Règlement.

Annexe A

Obligations du promoteur

Bonnes pratiques cliniques

C.05.010. Le promoteur doit veiller à ce que tout essai clinique soit mené conformément aux bonnes pratiques cliniques et, en particulier, veiller à ce que :

- a) l'essai clinique soit fondé sur le plan scientifique et clairement décrit dans un protocole;
- b) l'essai clinique soit mené et la drogue utilisée en conformité avec le protocole de l'essai clinique et le présent titre;
- c) des systèmes et des procédures visant à assurer la qualité de tous les aspects de l'essai clinique soient mis en oeuvre;
- d) pour chaque lieu d'essai clinique, l'approbation d'un comité d'éthique de la recherche soit obtenue avant le début de l'essai clinique à ce lieu;
- e) à chaque lieu d'essai clinique, il y ait au plus un chercheur qualifié;
- f) à chaque lieu d'essai clinique, les soins de santé et les décisions médicales dans le cadre de l'essai clinique relèvent du chercheur qualifié de ce lieu;
- g) chaque individu collaborant à la conduite de l'essai clinique soit qualifié, par ses études, sa formation et son expérience, pour accomplir les tâches qui lui sont confiées;
- h) le consentement éclairé - donné conformément aux règles de droit régissant les consentements - soit obtenu par écrit de chaque personne avant qu'elle participe à l'essai clinique mais seulement après qu'elle a été informée de ce qui suit :
 - (i) des risques et bénéfices prévus pour sa santé résultant de sa participation à l'essai clinique,
 - (ii) de tout autre aspect de l'essai clinique nécessaire à la prise de sa décision de participer à l'essai clinique;
- i) les exigences relatives aux renseignements et registres prévues à l'article C.05.012 soient respectées;
- j) la drogue soit manufacturée, manutentionnée et entreposée conformément aux bonnes pratiques de fabrication visées aux titres 2 à 4, à l'exception des articles C.02.019, C.02.025 et C.02.026.

Étiquetage

C.05.011. Malgré les autres dispositions du présent règlement relatives à l'étiquetage, le promoteur doit veiller à ce que la drogue porte une étiquette sur laquelle figurent, dans les deux langues officielles, les renseignements suivants :

- a) une mention indiquant que la drogue est de nature expérimentale et ne doit être utilisée que par un chercheur qualifié;
- b) le nom, le numéro ou la marque d'identification de la drogue;
- c) la date limite d'utilisation de la drogue;
- d) les conditions d'entreposage recommandées de la drogue;
- e) le numéro de lot de la drogue;

- f)* les nom et adresse du promoteur;
- g)* le code ou l'identification du protocole;
- h)* si la drogue est un produit pharmaceutique radioactif au sens de l'article C.03.201, les renseignements exigés par le sous-alinéa C.03.202(1)*b*)(vi).

Registres

C.05.012. (1) Le promoteur doit consigner dans des registres, traiter et conserver les renseignements relatifs à un essai clinique de façon à permettre la présentation de rapports complets et exacts sur ceux-ci ainsi que leur interprétation et leur vérification.

(2) Le promoteur doit tenir des registres complets et précis afin de démontrer que l'essai clinique est mené conformément aux bonnes pratiques cliniques et au présent règlement.

(3) Le promoteur doit tenir des registres complets et précis sur l'utilisation d'une drogue dans un essai clinique, y compris les renseignements et documents suivants :

- a)* un exemplaire de toutes les versions de la brochure du chercheur concernant la drogue;
- b)* un registre sur toutes les modifications apportées à la brochure du chercheur et les motifs de celles-ci, ainsi que les documents les justifiant;
- c)* un registre sur tous les incidents thérapeutiques liés à la drogue, survenus au Canada ou à l'étranger, ainsi que les indications de la drogue et sa forme posologique au moment où l'incident thérapeutique est survenu;
- d)* un registre sur l'inscription des sujets d'essai clinique dans lequel sont consignés les renseignements permettant d'identifier et de contacter ceux-ci si la vente de la drogue peut présenter un risque pour leur santé ou celle d'autres personnes;
- e)* un registre sur l'expédition, la réception, l'aliénation, le retour et la destruction de la drogue;
- f)* pour chaque lieu d'essai clinique, un engagement signé et daté par le chercheur qualifié, avant son entrée en fonction dans le cadre de l'essai clinique, portant :
 - (i) qu'il conduira l'essai clinique d'une manière conforme aux bonnes pratiques cliniques,
 - (ii) qu'en cas de cessation de l'essai clinique par le promoteur en totalité ou à un lieu d'essai clinique, il informera immédiatement les sujets d'essai clinique et le comité d'éthique de la recherche de la cessation et des motifs de celle-ci et les avisera par écrit des risques possibles pour la santé des sujets d'essai clinique ou celle d'autres personnes, le cas échéant;
- g)* pour chaque lieu d'essai clinique, un exemplaire de la formule de consentement éclairé et du protocole, ainsi que les modifications qui y ont été apportées, que le comité d'éthique de la recherche pour ce lieu a approuvés;
- h)* pour chaque lieu d'essai clinique, une attestation signée et datée par le comité d'éthique de la recherche pour ce lieu portant qu'il a examiné et approuvé le protocole et la formule de consentement éclairé et qu'il exerce ses activités d'une manière conforme aux bonnes pratiques cliniques.

(4) Le promoteur doit tenir les registres visés au présent titre durant vingt-cinq ans.

Source : *Règlement sur les aliments et drogues*, titre 5, « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains (Règlements sur les essais cliniques)

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/food_drug_reg_amend_1024_gcp_f.pdf