



Santé Canada

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

NOTRE MANDAT :

Santé Canada a pour mission d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé. Dans cette optique, le mandat de la Direction générale des produits de santé et des aliments consiste à gérer, suivant une approche intégrée, les risques et les avantages des produits de santé et des aliments en réduisant considérablement les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et des Canadiennes tout en maximalisant la sûreté que procure le système de réglementation des produits de santé et des aliments, en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains et en leur fournissant les renseignements nécessaires afin qu'ils prennent des décisions éclairées quant à leur santé.

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

RAPPORT SOMMAIRE DES INSPECTIONS D'ESSAIS CLINIQUES RÉALISÉES EN 2003 ET 2004

| | |
|-----------------------|---------------------|
| Remplace | Nouveau document |
| Date de publication | Le 14 décembre 2004 |
| Date de mise en œuvre | Sans objet |

This document is available in English

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|-----------|
| RÉSUMÉ | <u>3</u> |
| 1. CONTEXTE | <u>4</u> |
| 2. DÉFINITIONS | <u>6</u> |
| 3. INSPECTION | <u>7</u> |
| 3.1 OBJECTIFS DE L'INSPECTION | <u>8</u> |
| 3.2 PHASES DE L'INSPECTION | <u>8</u> |
| 4. RÈGLEMENT | <u>9</u> |
| 5. ANALYSE DES OBSERVATIONS | <u>9</u> |
| 5.1 INSPECTIONS EFFECTUÉES SUR LES LIEUX DE TRAVAIL DES CHERCHEURS QUALIFIÉS COMMANDITÉS PAR DES PROMOTEURS COMMERCIAUX | <u>11</u> |
| 5.1.1 Registres - C.05.012 | <u>11</u> |
| 5.1.2 Consentement éclairé - C.05.010(h) | <u>12</u> |
| 5.1.3 Systèmes et procédures - C.05.010(c) | <u>12</u> |
| 5.1.4 Protocole - C.05.010(a) et C.05.010(b) | <u>13</u> |
| 5.2 INSPECTIONS EFFECTUÉES SUR LES LIEUX DE TRAVAIL DES CHERCHEURS QUALIFIÉS COMMANDITÉS PAR DES PROMOTEURS NON COMMERCIAUX ... | <u>13</u> |
| 5.2.1 Registres - C.05.012 | <u>14</u> |
| 5.2.2 Systèmes et procédures - C.05.010(c) | <u>14</u> |
| 5.2.3 Consentement éclairé - C.05.010(h) | <u>14</u> |
| 5.2.4 Protocole - C.05.010(a) et C.05.010(b) | <u>15</u> |
| 5.3 INSPECTIONS EFFECTUÉES SUR LES LIEUX DE TRAVAIL DES COMITÉS D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE QUI ONT PARTICIPÉ À L'APPROBATION DES ESSAIS CLINIQUES FAISANT L'OBJET D'UNE INSPECTION | <u>15</u> |
| 5.3.1 Systèmes et procédures - C.05.010(c) | <u>15</u> |
| 5.3.2 Registres - C.05.012 | <u>16</u> |
| 5.3.3 Membres du comité d'éthique de la recherche - C.05.001 | <u>16</u> |
| 6. AUTRES RENSEIGNEMENTS PERTINENTS | <u>17</u> |
| 6.1 TEMPS REQUIS POUR LES INSPECTIONS | <u>17</u> |
| 7. CONCLUSIONS | <u>17</u> |
| 8. DOCUMENTS DE RÉFÉRENCE | <u>18</u> |
| Annexe A - Règlement sur les aliments et drogues, articles C.05.010, C.05.011 et C.05.012 | <u>19</u> |

RÉSUMÉ

Le présent document fournit les résultats et une analyse des observations faites à la suite d'inspections menées par l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (l'Inspectorat) en 2003-2004. Ce rapport est le deuxième rapport annuel des inspections d'essais cliniques. Son objectif est d'évaluer la mesure dans laquelle on respecte les dispositions du *Règlement sur les aliments et drogues*, Titre 5, « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains » au moment de réaliser des essais cliniques.

Pour l'inspection des essais cliniques, on a choisi une approche qui consiste à inspecter un certain nombre d'essais cliniques réalisés dans cinq grands établissements de recherche en pédiatrie du Canada. On qualifie cette approche d'inspection « horizontale »; elle vise l'évaluation des systèmes et des procédures de contrôle de la qualité couramment utilisés dans ces établissements pour l'exécution de l'ensemble des essais cliniques, ainsi que pour les essais cliniques sélectionnés. On a jugé que le fait d'évaluer la mesure de la conformité avec les exigences du *Règlement* était la meilleure façon d'influencer cette collectivité de chercheurs.

On a sélectionné au total 45 essais cliniques en vue de l'inspection; de ce nombre, 23 avaient été commandités par des promoteurs commerciaux et 22, par des promoteurs non commerciaux. Les essais ont été réalisés par 39 chercheurs qualifiés qui menaient parfois plusieurs essais de front. L'Inspectorat a aussi évalué les cinq comités d'éthique de la recherche qui avaient approuvé les essais cliniques visés.

Les inspecteurs ont présenté au total 292 observations concernant une déviation par rapport à une exigence réglementaire. L'Inspectorat a exigé que toutes les observations figurant dans les rapports présentés aux promoteurs et aux chercheurs qualifiés fassent l'objet d'une mesure de redressement dans un certain délai, de façon à corriger toutes les observations signalées. Même si l'on peut considérer que, dans la plupart des cas, les observations portaient sur des faits non critiques, les inspecteurs considèrent que dans plusieurs cas, ils étaient suffisamment importants pour justifier l'application immédiate d'une mesure de redressement. Aucune des observations portant sur un écart important n'a déclenché la suspension ou l'annulation d'une autorisation d'essai clinique.

De façon générale, les cas de non-conformité relevés pendant les inspections semblent similaires aux cas signalés par les organismes de réglementation d'autres administrations. Nous les avons classés en quatre grandes catégories, d'importance décroissante :

- registres inadéquats
- systèmes de contrôle de la qualité insuffisants
- processus inadéquat d'information des sujets et d'obtention de leur consentement éclairé
- non-conformité avec les protocoles de recherche

De façon générale, on peut affirmer que cette deuxième année d'inspection des essais cliniques a été productive; elle a fourni une occasion d'évaluer la mesure dans laquelle les chercheurs qualifiés et les comités d'éthique de la recherche qui intervenaient dans l'approbation des essais cliniques s'étaient conformés aux

exigences réglementaires. En communiquant aux chercheurs des extraits des observations faites pendant les inspections, tout en respectant la confidentialité et la protection de la vie privée de ceux qui sont impliqués, Santé Canada cherche à les sensibiliser aux exigences de la conformité avec le Règlement dans le but de garantir une meilleure conformité.

1. CONTEXTE

L'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) a pour mandat d'offrir un programme national de conformité et d'application pour les 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 de l'application uniforme et équitable de la *Loi* et de ses Règlements.

Le Titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues*, « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains »⁽²⁾, qu'on appelle aussi Règlement sur les essais cliniques, a été promulgué conformément à l'article 30 de la *Loi sur les aliments et drogues*. Cette loi concède au Ministre la responsabilité 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 spécifiquement les drogues utilisées dans les essais cliniques, sont réglementés. Le Règlement sur les essais cliniques est entré en vigueur le 1^{er} septembre 2001. Jusque là, le Titre 8 du Règlement était en vigueur. Les essais cliniques présentés à Santé Canada avant le 1^{er} septembre 2001 restent assujettis au Titre 8.

Une stratégie d'inspection relative aux essais cliniques a été publiée et adoptée en janvier 2002⁽³⁾. Son principal objectif consiste à protéger les sujets humains qui participent aux essais cliniques. La stratégie poursuit aussi un objectif secondaire : vérifier les données des essais cliniques qui sont par la suite soumises à une évaluation en vue de l'étape suivante du processus de mise au point de médicaments et, éventuellement, de l'autorisation de mise en marché.

Dans la première phase de la stratégie d'inspection, en 2002, l'inspection des sites des essais cliniques se faisait de façon volontaire, puisqu'il s'agissait au départ d'établir un climat de confiance. On a ultérieurement publié le rapport sommaire de ces inspections en mettant en relief les types de non-conformité les plus courants, en utilisant des exemples anonymes. Le rapport de cette année utilise une approche semblable.

Pendant la deuxième et dernière phase permanente de la mise en œuvre de la stratégie d'inspection des essais cliniques, commencée en avril 2003, c'est l'Inspectorat, en collaboration avec la Direction des produits thérapeutiques (DPT) et la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG), qui a sélectionné les lieux des inspections. Le choix s'est porté sur les essais cliniques en cours, puisqu'il était ainsi possible de prendre des mesures correctives rapidement advenant un cas de non-conformité avec le Règlement.

Conformément à la stratégie d'inspection, on a utilisé un certain nombre de critères fondés sur le risque pour choisir les lieux à inspecter. Parmi ces critères, mentionnons le nombre de sujets participants et le nombre d'essais cliniques réalisés à chaque emplacement. On a aussi décidé de retenir un nombre égal d'essais

cliniques commandités par des promoteurs commerciaux et non commerciaux. Ces derniers essais étaient dirigés soit par un chercheur qualifié, soit par un promoteur non commercial. Enfin, seuls les essais cliniques assujettis au Titre 5 du Règlement ont fait l'objet d'une inspection.

La sélection des lieux où les essais allaient être sujets à l'inspection est importante, car le nombre d'inspections de routine que l'on peut réaliser en une année est limité. En vertu de la stratégie d'inspection des essais cliniques, les inspections de routine peuvent viser jusqu'à 2% des lieux où l'on réalise des essais cliniques, y compris les sites des essais de phase I, II et III approuvés chaque année. Les essais cliniques des phases IV peuvent aussi, au besoin, faire l'objet d'une inspection.

Les inspections de vérification de la conformité peuvent être déclenchées par l'Inspectorat sur réception d'une plainte concernant la façon dont est mené un essai clinique assujetti au Règlement. Depuis 2001, l'Inspectorat a reçu des plaintes de promoteurs, de chercheurs qualifiés, de sujets/patients/participants, de comité d'éthique de la recherche, d'organismes de réglementation de l'étranger et de sources internes de Santé Canada. Chaque année, de 15 à 20 inspections de vérification de la conformité sont mises en œuvre et traitées en priorité. Les résultats de ces activités ne sont pas intégrés au présent rapport.

Les établissements pédiatriques visés par les inspections ont dû dresser la liste de tous les essais cliniques en cours. On a sélectionné les essais cliniques spécifiques à partir de cette liste, en choisissant les essais commandités par des promoteurs commerciaux et non commerciaux. On a aussi visé les comités d'éthique de la recherche puisque le Règlement comporte des exigences relatives à la façon dont ils examinent et approuvent les protocoles, les formulaires de consentement éclairés, et ce en conformité avec les bonnes pratiques cliniques. Le tableau 1 présente le résultat de la sélection des essais cliniques visés par les inspections.

Tableau 1 : Nombre de chercheurs qualifiés, de promoteurs et de comités d'éthique de la recherche visés par les inspections.

| | | Nombre d'essais cliniques | Nombre de chercheurs qualifiés | Nombre de comités d'éthique de la recherche |
|-----------------------------------|---|---------------------------|--------------------------------|---|
| Chercheurs qualifiés | Promoteurs commerciaux | 23 | 22 ⁽²⁾ | ---- |
| | Promoteurs non commerciaux ⁽¹⁾ | 22 | 18 ⁽³⁾ | ---- |
| Comités d'éthique de la recherche | | ---- | ---- | 5 |
| Total | | 45 | 39 ⁽⁴⁾ | 5 |

Notes :

1. Comprend les essais cliniques mis en œuvre par des chercheurs qualifiés et d'autres promoteurs non commerciaux.
2. Un chercheur qualifié a participé à deux essais commandités par un promoteur commercial.
3. Trois chercheurs qualifiés ont participé à plus d'un essai clinique non commercial.
4. Un chercheur qualifié a mené un essai clinique commercial et un essai clinique non commercial.

Sur les 45 essais cliniques visés par l'inspection, 31 concernaient des drogues pharmaceutiques et 14, des drogues biologiques. Le présent rapport porte sur les résultats des inspections menées dans les sites des chercheurs qualifiés. Les résultats sont divisés en trois sous-sections distinctes. La première expose les observations faites aux endroits où les chercheurs qualifiés ont mené des essais cliniques commandités par un promoteur commercial. La seconde sous-section porte sur les observations relatives aux essais cliniques menés par des chercheurs qualifiés commandités par un promoteur non commercial. On trouve dans cette catégorie les essais cliniques mis en œuvre par des chercheurs qualifiés agissant simultanément à titre de chercheur et promoteur. La dernière sous-section présente les résultats des inspections visant les comités d'éthique de la recherche qui ont examiné et approuvé les essais menés dans les établissements de recherche et visés par les inspections.

Pour présenter le résultat des inspections des essais cliniques, on utilise des notes qui expriment le niveau de conformité basé sur les observations faites durant l'inspection. On n'utilise que deux notes, soit « C » ou « NC ». Voici la signification de ces notes :

« C » signifie que l'on n'a observé aucune condition ou pratique non acceptable pendant l'inspection.

« NC » signifie que l'on a observé des conditions ou des pratiques inadmissibles et que des actions seront recommandées.

Dans les cas de non-conformité importante, on attribue la cote « NC », et l'Inspectorat peut exiger une mesure corrective immédiate ou, au besoin, recommander la suspension ou l'annulation de l'autorisation de mener l'essai clinique. La Direction de Santé Canada qui a accordé cette autorisation a la responsabilité des mesures de suspension ou d'annulation de celle-ci. On pourra aussi recommander d'autres mesures en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* et de la Politique de conformité et d'application⁽¹⁾.

À une exception près, tous les centres opérationnels de l'Inspectorat ont participé aux inspections. En tout, huit inspecteurs ont réalisé ces inspections pendant l'exercice 2003-2004, à compter du 1^{er} avril. D'autres inspecteurs se sont chargés des autres activités liées à la conformité et à l'application du *Règlement sur les aliments et drogues*. Les inspecteurs qualifiés et expérimentés de chacun des centres opérationnels de l'Inspectorat ont réalisé ces inspections en s'appuyant sur les procédures et les documents d'orientation élaborés aux fins d'inspection d'essais cliniques.

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.

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.

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. » CIH-E6 BPC (1.29)

Loi sur les aliments et drogues : Loi fédérale qui régit 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. 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, les lignes directrices « 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. Réduire au minimum 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. 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 pertinente provenant des dossiers de Santé Canada, fixent la date et l'heure de l'inspection et rédigent un plan d'inspection dans lequel on décrit les objectifs, les secteurs à inspecter et la durée de l'inspection.
2. Réunion initiale. Cette réunion a lieu 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. 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 observations, on les signale à la personne responsable sur place avec une demande de mesures correctives.
4. Rapport provisoire de l'inspecteur. Bien que des notes soient consignées pendant toute la durée de l'inspection, on a recours à une présentation de rapport préétablie et normalisée.
5. Entrevue à la fin d'inspection. Toutes les observations relevées durant l'inspection sont présentées à la partie responsable. Même si ces observations sont abordées dans des discussions au fur et à mesure que l'inspection évolue, des éclaircissements ou des corrections peuvent être apportés à cette dernière étape.

6. 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 la partie responsable prenne des mesures correctives en vue de rectifier les observations, et ce, dans un délai précis. Si la partie responsable s'oppose aux observations énumérées, un processus d'appel peut être initié. Cette information est transmise au moment de la publication de l'avis de fin d'inspection.

Lorsque l'inspection est menée sur le lieu de travail 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 sur le lieu de travail du chercheur qualifié, le promoteur, en collaboration avec le chercheur qualifié, doit réagir à toutes les observations relevées dans l'avis de fin d'inspection en indiquant les mesures correctives proposées pour chaque observation. L'inspecteur revoit ces mesures correctives du promoteur dans les délais prévus afin d'évaluer la pertinence des 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 le soient. On pourrait mener des inspections de suivi sur place si l'on juge qu'elles sont nécessaires.

Si le promoteur ne répond pas à l'avis de fin d'inspection par des mesures correctives dans les délais prévus, 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 observations signalées dans l'avis de fin d'inspection, le dossier est revu à l'interne et d'autres mesures d'intervention sont envisagées.

4. RÈGLEMENT

Toutes les observations faites pendant l'inspection sont liées à une exigence spécifique du Règlement (voir articles C.05.010, C.05.011 et C.05.012 à l'annexe A). Les lignes directrices régissant les bonnes pratiques cliniques, telles qu'elles ont été élaborées par la "Internationale Conference on Harmonization", ont servi à l'interprétation de l'article C.05.010. Seules les observations s'appuyant sur le Règlement ont été signalées.

5. ANALYSE DES OBSERVATIONS

Le tableau suivant (tableau 2) fournit le nombre d'observations faites relativement à chaque article ou paragraphe du Règlement. On a compilé les observations visant les essais réalisés par les chercheurs qualifiés pour des promoteurs commerciaux et non commerciaux ainsi que les résultats concernant les comités d'éthique de la recherche. Seuls les articles ou les paragraphes visés par les observations effectuées pendant les inspections ont été énumérés.

Tableau 2. Nombre et types d'observations effectuées pendant les inspections des essais cliniques aux sites des chercheurs qualifiés et des comités d'éthique de la recherche, 2003-2004.

| Règlements | Nombre d'observations | | | | | | | | Brève description de l'article ou du paragraphe du <i>Règlement sur les aliments et drogues</i> , Titre 5, « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains » | Catégorie générale de l'observation | Fréquence % |
|----------------|-----------------------------|------|------------------------|------|----------------------------|------|---|------|--|---|-------------|
| | Nombre total d'observations | | Chercheurs qualifiés | | | | Comités d'éthique de la recherche (CÉR) | | | | |
| | | | Promoteurs commerciaux | | Promoteurs non commerciaux | | | | | | |
| | | % | | % | | % | | % | | | |
| C.05.001 | 3 | | 0 | | 0 | | 3 | 11 % | Composition du comité d'éthique de la recherche | | |
| C.05.003 | 3 | | 0 | | 3 | | 0 | | Interdiction générale | | |
| C.05.008(1) | 8 | 3 % | 2 | | 4 | | 2 | | Modifications approuvées par le comité d'éthique de la recherche (CÉR) et Santé Canada | | |
| C.05.010(a) | 5 | | 2 | | 3 | | 0 | | Protocole clairement décrit | Protocole | 10 % |
| C.05.010(b) | 23 | 8 % | 11 | 10 % | 12 | 8 % | 0 | | Essai clinique mené en conformité avec le protocole et le Règlement | | |
| C.05.010(c) | 68 | 23 % | 23 | 20 % | 34 | 22 % | 11 | 40 % | Systèmes et procédures de contrôle de la qualité en place pour tous les aspects de l'essai clinique | Systèmes de contrôle de la qualité | 23 % |
| C.05.010(d) | 3 | | 1 | | 1 | | 1 | | Approbation du CÉR avant le début de l'essai clinique | | |
| C.05.010(e) | 4 | | 1 | | 3 | | 0 | | Pas plus d'un chercheur qualifié par lieu d'essai | | |
| C.05.010(f) | 7 | 2 % | 1 | | 4 | | 2 | | Les soins de santé relèvent du chercheur qualifié | | |
| C.05.010(g) | 9 | 3 % | 3 | 3 % | 6 | 4 % | 0 | | Les études et la formation étayent la qualification | | |
| C.05.010(h) | 59 | 20 % | 25 | 22 % | 32 | 21 % | 2 | | Le consentement éclairé est obtenu conformément aux lois qui s'appliquent | Processus d'obtention du consentement éclairé | 20 % |
| C.05.010(j) | 18 | 6 % | 6 | | 12 | 8 % | 0 | | La drogue est fabriquée, manutentionnée et entreposée conformément aux bonnes pratiques de fabrication, y compris en ce qui concerne l'étiquetage (C.05.011) | | |
| C.05.012(1) | 44 | 15 % | 25 | 22 % | 19 | 13 % | 0 | | Consigner, traiter et conserver toutes les informations | Registres | 28 % |
| C.05.012(2) | 12 | 4 % | 6 | | 2 | | 4 | 15 % | Registre complet et précis qui démontre que l'essai clinique est mené conformément aux bonnes pratiques cliniques | | |
| C.05.012(3)(c) | 5 | | 1 | | 3 | | 1 | | Registres concernant les incidents thérapeutiques, y compris les incidents visés par l'article C.05.014 (Réactions indésirables graves et imprévues) | | |
| C.05.012(3)(e) | 4 | | 2 | | 2 | | 0 | | Comptabilisation des médicaments | | |
| C.05.012(3)(f) | 7 | | 1 | | 6 | | 0 | | Les essais sont menés par un chercheur qualifié conformément entre autres au sous-alinéa C.05.005(c)(ix) (Nom du chercheur qualifié de chaque lieu d'essai). | | |
| C.05.012(4) | 10 | 3 % | 3 | | 6 | | 1 | | Registres à être conservé pendant 25 ans. | | |
| Total | 292 | | 113 | 39 % | 152 | 52 % | 27 | 9 % | | | |

Le tableau 3 présente les quatre principaux types de déviations par rapport au Règlement observé pendant les inspections réalisées en 2003-2004, par ordre de fréquence décroissant.

Tableau 3. Fréquence des observations relevées pendant les inspections, par catégorie générale.

| | Règlement | Classification générale de l'observation | Pourcentage du total |
|---|----------------------------|--|----------------------|
| 1 | C.05.012 | Dossiers inadéquats | 28 % |
| 2 | C.05.010(c) | Systèmes de contrôle de la qualité insuffisants | 23 % |
| 3 | C.05.010(h) | Processus inadéquats d'information des sujets, d'obtention et de renouvellement de leur consentement éclairé | 20 % |
| 4 | C.05.010(a) et C.05.010(b) | Déviations par rapport au protocole de recherche | 10 % |

Presque toutes les inspections réalisées ont obtenu la cote « C ». Dans de nombreux cas, les mesures de redressement ont été mises en œuvre immédiatement.

Nous analyserons les quatre grands types de d'observations l'une après l'autre, en commençant par les inspections réalisées sur les lieux de travail des chercheurs qualifiés commandités par des promoteurs commerciaux (section 5.1), et en poursuivant par les inspections réalisées sur les lieux de travail des chercheurs qualifiés commandités par des promoteurs non commerciaux (section 5.2) pour terminer par les comités d'éthique de la recherche (section 5.3). Pour chaque catégorie, nous énumérerons les différentes observations par fréquence décroissante en donnant des exemples des observations faites par les inspecteurs.

5.1 INSPECTIONS EFFECTUÉES SUR LES LIEUX DE TRAVAIL DES CHERCHEURS QUALIFIÉS COMMANDITÉS PAR DES PROMOTEURS COMMERCIAUX

5.1.1 Registres - C.05.012

Le nombre le plus élevé d'observations concernant les 23 essais commandités par des promoteurs commerciaux visaient des déviations relatives à la précision des registres et à leur conservation. Sur les 113 observations signalées aux sites des chercheurs qualifiés, 38 (34 %) concernaient les registres.

Le Règlement prévoit des exigences spécifiques dans le but de garantir que toutes les informations relatives aux essais cliniques soient enregistrées, traitées, et entreposées de façon que les rapports soient complets et exacts. Cette exigence s'applique à tous les registres créés pendant la réalisation d'un essai clinique. Il s'agit par exemple des engagements signés par les chercheurs qualifiés en vue de réaliser un essai conformément aux bonnes pratiques cliniques, des résultats des analyses de laboratoire, des documents émanant du comité d'éthique de la recherche ainsi que les autres dossiers nécessaires à l'établissement de la conformité avec le protocole approuvé, le Règlement ou les bonnes pratiques cliniques. Les documents de base, que l'on appelle souvent documents de « la première inscription », sont les documents qui doivent être conservés dans un endroit sûr et accessible aux inspecteurs pendant la période de rétention prescrite. Lorsque les données sont saisies par voie électronique, des preuves du contrôle d'utilisateur des outils de même que de la validation

sont nécessaires. Voici deux exemples d'observations relevées :

Exemple 1 : *« L'examen de la lettre du surveillant relative à la visite du mois d'août 2003 a été revue et indiquait que le médecin a cessé de traiter un patient en raison du manque d'efficacité du traitement; néanmoins, aucun document de base ne précisait que le patient avait été écarté de l'étude à partir du 6 août 2003 en raison du manque d'efficacité. »*

Exemple 2 : *Il n'a pas été possible d'obtenir, à des fins d'examen, l'original du formulaire de consentement éclairé du patient 123. Les dossiers contenaient une copie.*

Selon les bonnes pratiques cliniques, les chercheurs qualifiés doivent conserver l'exemplaire original et signé du formulaire de consentement (non pas une copie); une copie doit être remise aux sujets. (Référence : Bonnes pratiques cliniques, sections 4.8.11 et 8.3.2).

5.1.2 Consentement éclairé - C.05.010(h)

Au total, 25 observations ont été faites sur les lieux des essais cliniques commandités par des promoteurs commerciaux. Elles concernaient les observations relatives au processus d'obtention du consentement éclairé. Les comités d'éthique de la recherche sont responsables de l'examen de l'approbation des formulaires de consentement éclairé et les autres informations communiquées aux sujets. Les promoteurs, les chercheurs qualifiés et les comités d'éthique de la recherche doivent mettre de l'avant le respect des exigences relatives au processus d'obtention du consentement éclairé en adoptant et en respectant des procédures opératoires normalisées (documents écrits concernant toutes les facettes de l'obtention du consentement éclairé, y compris les façons de renseigner les sujets, d'obtenir et de renouveler leur consentement éclairé).

Voici quelques-unes des observations qui ont été faites :

Exemple 3 : *Il n'existe aucune procédure écrite spécifique, pour cet essai, qui précise par qui les informations relatives au consentement éclairé doivent être données, ni comment et quand le consentement doit être donné par écrit.*

Exemple 4 : *La page de signature (page 7 de 7) de l'un des formulaires de consentement éclairé soumis à l'examen n'était pas rattachée aux six pages précédentes. Elle ne précisait pas à quel essai la signature se reportait, les pages n'étaient pas toutes paraphées et la page de signature n'indiquait pas que les pages du formulaire de consentement éclairé avaient été lues en entier.*

Dans le cas des formulaires de consentement éclairé comportant plusieurs pages, chaque page du formulaire doit être signée ou paraphée par le sujet pour confirmer qu'il a compris le contenu du formulaire et son consentement à participer à l'essai clinique.

5.1.3 Systèmes et procédures - C.05.010(c)

Les observations relatives au recours à des systèmes et procédures de contrôle de la qualité pendant la réalisation des essais cliniques arrivent au troisième rang des observations les plus fréquentes. Le paragraphe C.05.010(c) exige que des systèmes et des procédures visant à assurer la qualité de tous les aspects de l'essai clinique soient mis en œuvre. Des employés qualifiés doivent approuver ces procédures et les réviser de façon

régulière. Pendant les inspections, on vérifie aussi la formation relative à ces systèmes et procédures. Voici quelques exemples des observations faites durant les inspections :

Exemple 5 : Il n'existe aucun mode opératoire normalisé concernant; les critères relatifs à la classification des réactions indésirables; aux délais de signalement au comité d'éthique de la recherche des cas de réactions graves ou des réactions graves et imprévues à la drogue, et; aux délais de signalement à Santé Canada des réactions graves et imprévues à la drogue.

Exemple 6 : Il n'y avait aucune exigence relative à la réponse aux lettres présentées par le surveillant à chaque visite pour confirmer que des mesures de redressement avaient été prises suite à une observation.

Sur les 113 observations, 23 (20 %) avaient trait à ce paragraphe du Règlement.

5.1.4 Protocole - C.05.010(a) et C.05.010(b)

Le protocole de l'essai clinique doit décrire de façon claire les objectifs, le plan, la méthode et l'organisation de l'essai. Comme c'est le cas pour le processus d'examen et d'approbation du protocole original, toute modification d'un protocole doit être approuvée par le comité d'éthique de la recherche et être présenté à Santé Canada avant sa mise en œuvre. Un promoteur peut modifier de façon immédiate un protocole sans obtenir une autorisation, seulement lorsque l'essai clinique ou l'utilisation de la drogue met en danger la santé du sujet qui participe à l'essai. Dans un tel cas, le promoteur devra soumettre la modification au protocole à Santé Canada au plus tard 15 jours après la mise en œuvre de la modification [C.05.008(4)].

Les déviations du protocole ou les protocoles inadéquats aux lieux de travail des chercheurs qualifiés comptent pour 11 % des observations. Voici quelques exemples des observations concernant une déviation du protocole :

Exemple 7 : Le sujet 00000 a pu participer à l'essai même si elle n'avait pas eu d'injection de rappel, à l'âge de 4 à 6 ans, contrairement au protocole.

Exemple 8 : Le tableau de la posologie pour l'enzyme ABC, qui était intégré au protocole de l'essai clinique n'exigeait pas que l'on arrondisse les valeurs. Les pharmaciens calculaient la posologie en fonction du poids du sujet pris à la visite précédente...

5.2 INSPECTIONS EFFECTUÉES SUR LES LIEUX DE TRAVAIL DES CHERCHEURS QUALIFIÉS COMMANDITÉS PAR DES PROMOTEURS NON COMMERCIAUX

Dans cette catégorie, on trouve les essais cliniques commandités par une coopérative ou un groupe non commercial ou par des chercheurs qualifiés qui avaient soumis une demande d'autorisation de mener un essai clinique. Il faut demander une autorisation de mener un essai clinique, qu'il s'agisse d'un promoteur commercial ou d'un promoteur non commercial.

5.2.1 Registres - C.05.012

Dans le cas des 22 essais cliniques réalisés par des promoteurs non commerciaux, les observations les plus

fréquentes concernent des observations liées aux registres, c'est-à-dire à l'exactitude des registres et à leur conservation. Sur les 152 observations visant les essais réalisés sur les lieux de travail des chercheurs qualifiés, 38 (25 %) concernaient des registres déficients. Voici quelques exemples :

Exemple 9 : Aucun document n'indiquait que les sujets participant aux essais cliniques avaient été évalués en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion. Il existait bien un formulaire relatif aux critères d'admissibilité des sujets, mais il n'avait pas été rempli...

Exemple 10 : Le coordonnateur de l'étude avait évalué les sujets en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion : ces documents n'étaient pas signés par le chercheur qualifié, ni par le coordonnateur qui avait rempli les formulaires...

Exemple 11 : Dans de nombreux cas, les registres relatifs à l'essai avaient été rédigés au crayon à mine ou rectifiés à l'aide de correcteur liquide...

5.2.2 Systèmes et procédures - C.05.010(c)

Les observations ayant trait à l'utilisation de systèmes et de procédures de contrôle de la qualité dans l'exécution des essais cliniques arrivaient au deuxième rang des observations les plus fréquentes. Ce type d'observation revient à 34 reprises en ce qui concerne les lieux des chercheurs qualifiés commandités par un promoteur non commercial, ce qui représente 22 % des observations. Voici quelques exemples pertinents :

Exemple 12 : Selon les documents, il y aurait eu certaines activités de surveillance central des données de l'essai; pourtant, il n'y a pas eu, sur les lieux, d'activité de surveillance de l'essai...

Exemple 13 : Il n'y avait aucun formulaire de délégation précisant quelles fonctions avaient été déléguées au personnel; il n'y avait donc aucune signature. Aucune information ne permettait de savoir qui remplaçait le chercheur qualifié pendant son absence...

5.2.3 Consentement éclairé - C.05.010(h)

En ce qui concerne les lieux des essais cliniques commandités par un promoteur non commercial, 32 observations concernaient le processus de consentement éclairé. Cela représente 21 % des observations visant ces sites. Le comité d'éthique de la recherche est responsable de l'examen et de l'approbation du formulaire de consentement éclairé et de toutes les informations communiquées aux sujets. Les groupes, les promoteurs non commerciaux et les établissements de recherche peuvent instituer de leur propre chef des politiques visant à garantir un plus haut niveau de conformité avec cet élément critique de l'exécution des essais cliniques.

Le chercheur qualifié est la personne responsable du processus qui consiste à expliquer aux sujets potentiels les risques et les avantages escomptés de leur participation à l'essai clinique. Le processus doit être bien défini et étayé par des modes opératoires normalisés, décrivant entre autres comment il faut renseigner les sujets, obtenir et renouveler leur consentement éclairé et garantir que tous les sujets reçoivent la même information. Voici quelques exemples d'observations liées à l'obtention du consentement éclairé :

Exemple 14 : Aucun document écrit n'exposait la procédure opératoire normalisée visant les responsabilités

et le processus relatifs à l'obtention du consentement éclairé pour assurer l'uniformité de cette activité auprès des chercheurs secondaires.

Exemple 15 : Les parents du sujet numéro 000 avaient signé la troisième version du formulaire de consentement éclairé au moment de l'inscription du sujet. Aucun document ne mentionnait qu'ils avaient signé la quatrième version de ce formulaire, qui avait été approuvée par le comité d'éthique de la recherche le 4 février 2004; pourtant, les parents avaient visité le sujet après cette date. La quatrième version du formulaire de consentement éclairé précise que les inflammations ou infections pulmonaires sont des effets secondaires rares de la drogue visée par l'étude, mais ces effets secondaires ne sont pas mentionnés dans la troisième version signée par les parents du sujet.

Exemple 16 : Le formulaire de consentement éclairé de l'étude ABC n'indiquait nulle part que Santé Canada pourra accéder directement aux dossiers médicaux originaux du sujet, aux fins de vérification.

5.2.4 Protocole - C.05.010(a) et C.05.010(b)

Les protocoles des essais cliniques devraient décrire clairement les objectifs, le plan, la méthodologie et l'organisation de l'essai. Une fois que le protocole a été reçu, examiné et approuvé par Santé Canada et le comité d'éthique de la recherche compétent, il n'est pas possible d'en dévier sauf si la santé des sujets qui participent à l'essai est menacée. Dans cette éventualité, il faut transmettre des renseignements précis à Santé Canada, dans les 15 jours, en vertu du paragraphe C.05.008(4).

Les observations concernant une déviation du protocole ou un protocole inadéquat dans les lieux des chercheurs qualifiés représentent 10 % des observations.

Exemple 17 : Dans le cas du sujet 000, l'outil d'évaluation psychologique validé, qui visait à évaluer la mesure dans laquelle le patient et sa famille acceptaient le médicament à l'étude, n'avait pas été administré 30 jours après que le patient a obtenu son congé, comme l'exige le protocole. L'adjoint à la recherche clinique a expliqué que les responsables avaient décidé de ne faire cette évaluation pour aucun sujet...

5.3 INSPECTIONS EFFECTUÉES SUR LES LIEUX DE TRAVAIL DES COMITÉS D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE QUI ONT PARTICIPÉ À L'APPROBATION DES ESSAIS CLINIQUES FAISANT L'OBJET D'UNE INSPECTION

5.3.1 Systèmes et procédures - C.05.010(c)

Les comités d'éthique de la recherche ont un rôle clé à jouer en ce qui concerne la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des sujets humains participant à des recherches. Le mandat principal d'un comité est d'approuver les essais cliniques et de les examiner de façon périodique. Le Règlement exige qu'un comité d'éthique n'ait aucun lien avec le promoteur, et définit en outre la composition du comité. Le comité d'éthique de la recherche doit aussi examiner et approuver les modifications du protocole, conformément au sous-alinéa C.05.008(1)c)i) du Règlement. La section 3 du Guide des bonnes pratiques cliniques décrit en détail les responsabilités des comités d'éthique de la recherche en énonçant les exigences précises relatives aux procédures écrites que doivent respecter les comités et en énumérant les documents et les procédures qui peuvent faire l'objet d'un examen par le comité (p. ex. protocoles, formulaires de consentement éclairé, renseignements relatifs à la sécurité, informations relatives au recrutement, rétribution des sujets).

Voici quelques observations qui concernent les comités d'éthique de la recherche :

Exemple 18 : *Le mandat écrit du comité d'éthique de la recherche ne fournissait aucun renseignement sur la façon dont les décisions étaient prises. On n'indiquait pas clairement s'il devait y avoir un vote. L'examen du processus d'approbation d'une récente étude révèle que la décision finale concernant le protocole avait été prise par consensus des membres du comité.*

Exemple 19 : *En ce qui concerne la composition du comité d'éthique de la recherche, le mandat écrit ne précisait pas que des membres devaient en majorité être citoyens ou résidents permanents du Canada, ni que le comité devait être composé d'hommes et de femmes. De plus, le mandat ne précisait pas qu'il fallait qu'au moins un membre ait une expérience et une expertise principale dans une discipline non scientifique... Il n'a pas été possible de confirmer la présence, dans le comité, de membres extérieurs au milieu médical, puisque leur curriculum vitae n'était pas accessible.*

En vertu du sous-alinéa C.05.008(1)c)(i) du Règlement, les modifications du protocole doivent être approuvées par le comité d'éthique de la recherche.

Exemple 20 : *Même s'il avait été dit que les modifications importantes du protocole devaient être soumises à l'examen de l'ensemble du comité, un des modes opératoires du comité d'éthique de la recherche précise que toutes les modifications sont approuvées unilatéralement par le vice-président...*

En vertu du paragraphe C.05.010(h), le consentement éclairé des sujets ne doit être obtenu qu'après avoir expliqué les risques et les avantages escomptés pour leur santé. Un des rôles clés du comité d'éthique de la recherche consiste à examiner et à approuver l'ensemble du processus, y compris en ce qui concerne le matériel utilisé pour la publicité et le recrutement, le formulaire de consentement éclairé proprement dit et les cas exigeant une révision du formulaire et le renouvellement du consentement des sujets.

5.3.2 Registres - C.05.012

Tout comme les promoteurs et les chercheurs qualifiés, les comités d'éthique de la recherche doivent consigner, traiter et entreposer toutes les informations qui concernent leurs activités de façon à récupérer l'ensemble des registres avec précision. Ces registres doivent être entreposés dans un endroit sûr pendant la période prescrite. Au total, six observations visent cette exigence. Voici un exemple :

Exemple 21 : *La lettre d'approbation fournie par le comité d'éthique de la recherche n'indiquait pas de quelle version du protocole il s'agissait, s'il y avait eu des modifications ou quelles informations devaient être communiquées aux sujets.*

5.3.3 Membres du comité d'éthique de la recherche - C.05.001

Le Règlement énonce les exigences minimales et spécifiques qui concernent la composition du comité d'éthique de la recherche, y compris l'expertise, la citoyenneté et le sexe des membres. Le gouvernement provincial ou l'établissement peut aussi imposer des exigences supplémentaires. Pendant les inspections des activités des comités d'éthique de la recherche, il faut tenir compte de toutes les exigences qui s'appliquent, bien que seul les observations qui concernent les déviations par rapport au Règlement sont retenues.

Trois observations concernent les cinq comités d'éthique de la recherche qui ont fait l'objet de l'inspection. Voici un exemple :

Exemple 22 : Le procès-verbal de la réunion du ... 2003 du comité d'éthique de la recherche n'indique pas si un membre connaissant les lois canadiennes, et un membre ayant des connaissances de l'éthique étaient présents.

6. AUTRES RENSEIGNEMENTS PERTINENTS

6.1 TEMPS REQUIS POUR LES INSPECTIONS

L'approche « horizontale » unique utilisée en 2003-2004 exigeait de façon générale plus de temps. En moyenne, il a fallu aux inspecteurs deux semaines environ pour préparer les inspections, deux semaines pour les réaliser sur les lieux et plus de deux autres semaines pour produire les rapports et examiner les mesures de redressement. Toutes les inspections ont été réalisées par une équipe de deux inspecteurs.

7. CONCLUSIONS

L'exécution des essais cliniques est une responsabilité commune des promoteurs commerciaux et non commerciaux, des chercheurs qualifiés, des membres des comités d'éthique de la recherche, des établissements de recherche, des sujets humains qui participent à la recherche et de Santé Canada. La compréhension, par tous les intervenants, de leurs responsabilités et rôle respectifs est un élément important quant on veut garantir que les meilleurs résultats possibles soient réalisés.

Le présent document, le second rapport sommaire annuel, vise à mieux sensibiliser aux exigences réglementaires relatives à la conduite des essais cliniques les promoteurs, les chercheurs qualifiés et les membres des comités d'éthique de la recherche. Nous espérons que le fait d'avoir fourni des exemples anonymes ainsi qu'un éventail représentatif des lacunes relevées pendant les inspections favorisera une plus grande conformité.

La nature et l'incidence des observations signalées par l'Inspectorat en 2003-2004 étaient comparables pour tous les essais cliniques, qu'ils soient réalisés par des promoteurs commerciaux ou non commerciaux. Les observations relatives aux registres des lieux des chercheurs qualifiés ont fait l'objet du plus grand nombre d'observations (28 % du total). Les observations liées au caractère inadéquat des systèmes et des procédures ou au processus d'obtention du consentement éclairé arrivaient aux deuxième et troisième rangs des observations les plus fréquentes. Dans ces deux dernières catégories, on trouve de 20 à 23 % des observations qui concernent les essais cliniques réalisés par des chercheurs qualifiés commandités par un promoteur commercial ou non commercial.

En ce qui concerne les comités d'éthique de la recherche, 40 % des observations concernaient une déviation du Règlement ayant trait aux systèmes et procédures, 15 % concernaient des registres inadéquats et 11 %, une observation par rapport à la composition du comité.

Même si les inspections des essais cliniques ne sont réalisées que depuis 2002, le Canada a clairement établi sa volonté dans ce domaine en faisant connaître deux objectifs clairs :

1. L'utilisation de systèmes et de procédures de contrôle de la qualité adéquats pour l'exécution appropriée des essais cliniques.
2. L'utilisation d'un processus adéquat pour demander, obtenir et renouveler le consentement éclairé des sujets.

Ces deux objectifs demeureront une priorité puisqu'ils sont étroitement liés à l'objectif principal de l'inspection des essais cliniques, en l'occurrence la protection des sujets qui y participent.

Remerciements

L'exécution des essais cliniques exige beaucoup de dévouement de la part de nombreux professionnels de la santé. La collaboration dont ont fait preuve les chercheurs qualifiés, les promoteurs, les membres des comités d'éthique de la recherche, les représentants des établissements de recherche de même que leurs employés pendant la réalisation des inspections mérite d'être souligné.

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/e6_f.pdf

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 œuvre;
- 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 prévus 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 » (Règlement sur les essais cliniques).

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