



Santé Health
Canada Canada

Notre mandat :

Gérer et de mettre en œuvre, avec la collaboration de toutes les régions, le programme national de conformité et d'application pour le sang, le sperme, les cellules, les tissus et les organes, les drogues (pour usage humain et vétérinaire), les instruments médicaux et les produits de santé naturels.

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

Rapport sommaire des inspections d'essais cliniques réalisées d'avril 2004 à mars 2011

Date de publication

Le 28 mars 2012

Avis de non-responsabilité :

Le présent document ne constitue pas une partie de la Loi sur les aliments et drogues (Loi) ou de ses Règlements connexes. En cas de contradiction ou d'incompatibilité entre la Loi ou les Règlements et le présent document, la Loi ou les Règlements auront préséance. Le présent document est un document administratif destiné à faciliter la conformité des parties réglementées à la Loi, aux Règlements et aux politiques administratives applicables. Le présent document n'est pas destiné à fournir un avis juridique relatif à l'interprétation de la Loi ou des Règlements. Si une partie réglementée a des questions concernant ses obligations ou ses responsabilités légales en vertu de la Loi ou des Règlements, elle devrait demander l'avis d'un conseiller juridique.

Canada

Table des matières

1.0 Contexte	4
2.0 Définitions	5
3.0 Inspections	6
4.0 Analyse des observations	8
5.0 Exemples d'observations	10
5.1 Protocole - C.05.010 <i>b</i>)	10
5.2 Systèmes et procédures - C.05.010 <i>c</i>)	11
5.3 Qualifications, études et formation du personnel - C.05.010 <i>g</i>)	12
5.4 Consentement éclairé - C.05.10 <i>h</i>)	12
5.5 Registres - C.05.012	13
5.6 Autres observations	14
5.7 Évaluations des comités d'éthique de la recherche (CER)	15
6.0 Conclusion	15
7.0 Documents de référence	16

Résumé

Ce document présente les résultats des inspections d'essais cliniques réalisées par le Programme de l'Inspectorat (Inspectorat) de Santé Canada du 1^{er} avril 2004 au 31 mars 2011. Il s'agit du troisième rapport sommaire d'inspections d'essais cliniques paru depuis le lancement du programme en 2002.

Les inspections d'essais cliniques sont réalisées pour renforcer la protection des droits et la sécurité des participants aux essais cliniques et pour valider l'intégrité des données générées par l'exécution d'essais cliniques. Ces buts sont atteints en vérifiant que les principes généralement acceptés des bonnes pratiques cliniques sont respectés, et en vérifiant la conformité avec le titre 5 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*. En présentant dans le présent rapport, de manière anonyme, les résultats d'inspections, y compris les observations signalées durant ces dernières, Santé Canada vise à sensibiliser davantage la communauté de recherche clinique aux exigences réglementaires canadiennes, tout en maintenant la confidentialité et le respect à la vie privée des personnes concernées par les inspections.

Au cours des sept années sur lesquelles porte ce rapport, un total de 329 inspections ont été réalisées par l'Inspectorat sur les lieux d'essais cliniques, dont 14 dans des centres d'organismes de recherche sous contrat (ORC), 27 dans des centres de promoteurs, y compris des centres de chercheurs qualifiés-promoteurs, et 288 dans des centres de chercheurs qualifiés (CQ) effectuant des essais cliniques commandités par des promoteurs commerciaux ou non commerciaux. En mettant l'accent sur les centres de CQ, l'Inspectorat vise l'évaluation des lieux où les essais cliniques sont réalisés. Durant l'inspection d'un lieu d'essai clinique, d'autres installations où se déroulent des activités liées aux essais, comme les installations du promoteur et les laboratoires d'essai, peuvent aussi être inspectées. De plus, 31 comités d'éthique de la recherche (CER) ont été évalués de 2004 à 2008.

Lors de ces inspections, une cote conforme (« C ») a été attribuée dans 92 % des cas, et une cote non conforme (« NC »), dans 8 % des cas. Les évaluations des CER n'entraînent pas l'attribution d'une cote de conformité. De plus, les inspecteurs ont fait 3148 observations, y compris des remarques s'appliquant aux CER, chacune correspondant à un manque de conformité au titre 5 du *Règlement sur les aliments et les drogues*. De ces observations, 54 % sont considérées d'ordre mineur, 39 % d'ordre majeur et 1 % d'ordre critique. Les autres 6 % sont des remarques signalées durant les évaluations de CER. Compte tenu du nombre et du type d'observations signalées lors de l'inspection, une cote conforme (« C ») ou une cote non conforme (« NC ») est attribuée. Toute observation exige la prise des mesures correctives, et ce, que la cote globale attribuée lors de l'inspection soit « C » ou « NC ». Dans les cas où une cote « NC » est attribuée, l'Inspectorat prend les mesures d'application de la loi appropriées.

Une tendance se dessine généralement dans les types d'observations signalées durant les inspections. Les principaux types d'observations notées concernent :

- les systèmes de qualité et les procédures;
- les registres;
- les écarts par rapport aux protocoles d'essais cliniques;
- les qualifications, les études et la formation du personnel;
- les processus d'information et d'obtention du consentement éclairé des sujets.

Ce troisième rapport sommaire sur les résultats d'inspections vise à renseigner les intervenants et la population sur les inspections d'essais cliniques réalisées au Canada et témoigne du souci constant qu'a Santé

Canada de promouvoir la conformité à la réglementation, d'améliorer la transparence et de donner à tous une meilleure idée de la surveillance réglementaire des essais cliniques canadiens.

1.0 Contexte

Le Programme de l'Inspectorat est responsable d'offrir un programme national de vérification de la conformité et d'application de la loi pour les produits réglementés qui relèvent de son mandat. Le pouvoir d'offrir ce programme découle de la *Loi sur les aliments et drogues* et de son règlement d'application, qui intègre les bonnes pratiques cliniques (BPC) décrites dans la directive E6 (Entente tripartite) de l'*International Conference on Harmonization (ICH)*¹ adoptée par Santé Canada. La Politique de conformité et d'application (POL-0001)² fournit les principes directeurs de l'application uniforme et équitable de la *Loi* et de ses règlements.

Le titre 5 du *Règlement* intitulé « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains »³ a été promulgué conformément à l'article 30 de la *Loi sur les aliments et drogues*. Ce *Règlement* concède au ministre la responsabilité de réglementer la vente et l'importation de médicaments utilisés dans les essais cliniques. C'est dans ce contexte que les essais cliniques, et plus précisément les médicaments utilisés dans les essais cliniques, sont réglementés. Le titre 5 du *Règlement* est entré en vigueur le 1^{er} septembre 2001.

Une stratégie d'inspection relative aux essais cliniques⁴ a été publiée et adoptée en janvier 2002. Son principal objectif consiste à protéger les sujets humains qui participent aux essais cliniques. La stratégie poursuit aussi un objectif secondaire: vérifier l'intégrité des 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 du médicament et, éventuellement, de l'autorisation de mise en marché. De concert avec la Direction des produits thérapeutiques (DPT) et la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG), l'Inspectorat a la responsabilité de la sélection des lieux d'essais cliniques à inspecter. Comme il est souligné dans le document *Stratégie d'inspection*, la sélection est guidée par des critères fondés sur le risque, et s'applique à tous les essais cliniques en cours ou terminés effectués au Canada, y compris ceux de phases I, II, III, IV.

En plus de réaliser des inspections d'essais cliniques, l'Inspectorat procède à des vérifications de la conformité et à des enquêtes au besoin. Celles-ci sont menées en réponse à des plaintes provenant de diverses sources comme les promoteurs, les CQ, les participants aux études, les comités d'éthique de la recherche (CER), des organismes étrangers de réglementation et des sources internes à Santé Canada. Comme ces vérifications de la conformité et enquêtes dépassent le cadre du présent rapport, les résultats de ces activités n'en font pas partie.

Conformément au document d'orientation intitulé *Classification des observations relevées au cours des inspections des essais cliniques* (GUI-0043)⁵, et selon la gravité de la dérogation au *Règlement*, les observations signalées durant les inspections sont classées comme critiques (risque 1), majeures (risque 2) ou mineures (risque 3). Compte tenu du nombre et du type d'observations signalées lors de l'inspection, une cote conforme (« C ») ou une cote non conforme (« NC ») est attribuée. Dans les cas où une cote « NC » est attribuée, l'Inspectorat prend des mesures, comme exiger la mise en œuvre immédiate de mesures correctives de la part de la partie réglementée, ou recommander à la direction de Santé Canada qui a autorisé l'essai clinique (soit la DPT ou la DPBTG) de suspendre ou d'annuler cette autorisation.

2.0 Définitions

Bonnes pratiques cliniques (BPC) : Le titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues* 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). » BPC de l'ICH 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 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. » BPC de l'ICH E6, 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.

Application de la loi : L'ensemble de mesures qu'il est possible de prendre pour inciter, encourager ou exiger le respect d'une exigence législative.

Observation : Une lacune, une 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*.

3.0 Inspections

Les principaux objectifs d'une inspection d'un essai clinique sont les suivants :

- réduire les risques associés à l'utilisation d'un médicament dans un essai clinique;
- vérifier la conformité au titre 5 du *Règlement sur les aliments et les drogues*, y compris aux bonnes pratiques cliniques;
- valider l'intégrité des données générées;
- exiger que des mesures correctives soient prises par la partie inspectée lorsque des observations sont faites;
- prendre des mesures de vérification de la conformité et d'application de la loi si la situation l'exige.

Les inspections sont généralement conduites en cinq jours dans les locaux des parties réglementées. Elles peuvent avoir été annoncées ou non et peuvent concerner des essais cliniques en cours ou terminés. Pour aider les parties inspectées à se préparer pour une inspection de l'Inspectorat, une trousse de préinspection est fournie. La sélection des lieux d'essais cliniques à inspecter s'effectue à partir de divers critères, mais ce sont les facteurs de risque qui finalement sont pris en compte par l'Inspectorat pour choisir un lieu à inspecter. Le statut d'une étude (ouverte ou fermée à l'inscription), le nombre de sujets inscrits, le domaine thérapeutique et la population étudiée, le niveau d'activité en matière d'essais cliniques d'un centre, et l'historique de conformité et d'inspection d'un lieu, sont quelques-uns des facteurs pris en considération.

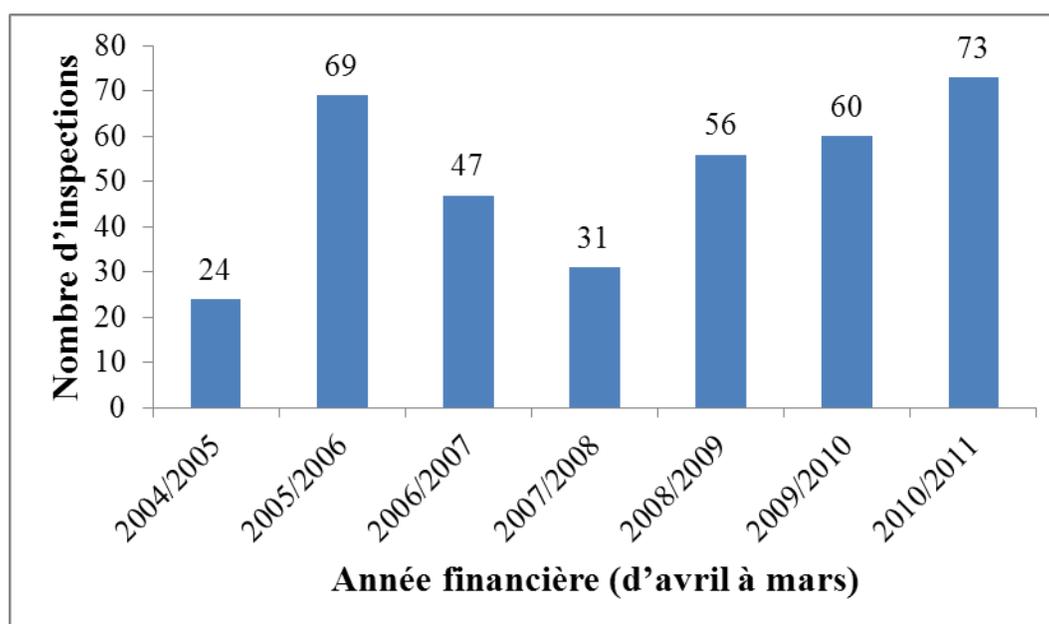
D'avril 2004 à mars 2011, l'Inspectorat a réalisé un total de 329 inspections, dont 14 dans des centres d'organismes de recherche sous contrat (ORC), 27 dans des centres de promoteurs, y compris des centres de chercheurs qualifiés-promoteurs, et 288 dans des centres de CQ effectuant des essais cliniques commandités par des promoteurs commerciaux ou non commerciaux. Au Canada, les inspecteurs sont situés dans les bureaux régionaux d'Halifax (N.-É.), de Longueuil (Qc), de Toronto (Ont.), de Winnipeg (Man.), d'Edmonton (Alb.), et de Burnaby (C.-B.)¹ Les ressources sont réparties régionalement selon les indicateurs d'activité en matière d'essais cliniques (c'est-à-dire selon la distribution de la population), et le nombre d'inspections réalisées dans chaque région correspond à la répartition des ressources. Veuillez consulter le Tableau 1 pour avoir un aperçu de la distribution régionale des inspections au Canada et la Figure 1 pour obtenir le total des inspections réalisées annuellement. Les inspections visent des essais de produits pharmaceutiques, de médicaments biologiques, de produits radiopharmaceutiques, de narcotiques et de substances réglementées.

En plus des inspections mentionnées, l'Inspectorat a évalué 31 CER de 2004 à 2008, sans attribuer de cote de conformité. Bien que les CER ne soient pas actuellement au centre des inspections des essais cliniques de Santé Canada, ils sont couramment indirectement évalués dans le cadre d'inspections d'autres parties réglementées.

¹ On a créé un sixième centre en avril 2011 lorsque le Centre opérationnel de l'Ouest a été séparé en deux centres, celui de l'Alberta et celui de la Colombie-Britannique. Depuis, les centres opérationnels sont désignés par « régions ».

Tableau 1 Distribution des inspections relatives aux bonnes pratiques cliniques (BPC) et des évaluations de comités d'éthique de la recherche (CER) au Canada (d'avril 2004 à mars 2011)

Centres opérationnels	Nombre d'inspections	Pourcentage total d'inspections
Atlantique (Nouvelle-Écosse, Terre-Neuve-et-Labrador et Île-du-Prince-Édouard)	21	6 %
Québec	81	23 %
Ontario et Nunavut	127	35 %
Manitoba et Saskatchewan	33	9 %
Ouest (Colombie-Britannique, Alberta, Territoires du Nord-Ouest et Yukon)	98	27 %
Total	360	100 %

Figure 1 Nombre d'inspections relatives aux BPC réalisées annuellement pour les années financières de 2004-2005 à 2010-2011

Le nombre annuel d'inspections réalisées dépend des ressources dont dispose le programme, conformément aux priorités de l'organisation pour l'année. Ce nombre est aussi déterminé par d'autres facteurs (p. ex. la complexité des lieux d'essais cliniques ou des essais faisant l'objet d'une inspection) et peut être influencé par d'autres activités, comme des vérifications de la conformité, pour une année donnée.

Lors des 329 inspections, une cote conforme (« C ») a été attribuée dans 303 cas (92 %), et une cote non conforme (« NC »), dans 26 cas (8 %), en onze lieux d'essais cliniques. Dans certains cas, on a inspecté les centres relativement à plus d'un protocole; une cote « NC » a donc été attribuée pour chaque étude. De plus, certains établissements ont obtenu une cote « NC » lors d'une inspection subséquente réalisée comme suivi à une cote « NC » précédemment attribuée. Dans chacun de ces cas, l'Inspectorat a délivré un avis de fin d'inspection accompagné d'un avis exprimant une intention de suspendre l'autorisation de l'étude en question, requérant ainsi du partie la mise en œuvre immédiate de mesures correctives permettant d'assurer la conformité au *Règlement*, de protéger les droits et la sécurité des sujets participants et de maintenir la validité

des données générées par les essais cliniques. Chaque observation doit être suivie de mesures correctives, que la cote globale attribuée lors de l'inspection soit « C » ou « NC ». Aucune cote n'a été attribuée en regard des évaluations de CER.

4.0 Analyse des observations

Les 329 inspections et les 31 évaluations de CER ont permis de relever 3148 observations. De ce nombre, 82 % a été relevé dans des centres de CQ, 7 % dans des centres de promoteurs, 6 % au cours d'évaluations de CER, et 5 % dans des centres d'ORC. Ces pourcentages sont proportionnels au nombre d'inspections ou évaluations réalisées dans chaque type d'organisation. Le nombre total le plus élevé d'observations relevées lors d'une inspection particulière est de 29 et le nombre le plus bas est de 1, avec une moyenne de 9 observations par inspection.

Le Tableau 2 fournit le pourcentage des observations faites dans des centres de promoteurs, de CQ, d'ORC, et lors des évaluations de CER, selon les articles du *Règlement* auxquels elles correspondent.

Tableau 2 Distribution des observations relevées (du 1^{er} avril 2004 au 31 mars 2011) pour toutes les parties réglementées, y compris les évaluations de CER, selon les articles du titre 5

Article du Règlement	Description	Pourcentage des observations
C.05.010	Bonnes pratiques cliniques	64,5 %
C.05.012	Registres	25,4 %
C.05.001	Définitions	6,3 %
C.05.011	Étiquetage	2,0 %
C.05.008	Modification	0,5 %
C.05.014	Rapport sur les réactions indésirables graves et imprévues à la drogue	0,4 %
C.05.006	Autorisation	0,4 %
C.05.007	Notification	0,3 %
C.05.005	Demande d'autorisation	0,1 %
C.05.003	Interdiction	0,1 %

Le tableau 2 montre que la majorité des observations relevées concernent les articles C.05.010 (Bonnes pratiques cliniques) et C.05.012 (Registres). Presque toutes les remarques (97 %) relatives aux CER relevés ont trait à l'article C.05.001 (Définitions).

Tableau 3 Distribution des observations relevées (du 1^{er} avril 2004 au 31 mars 2011) pour toutes les parties réglementées, y compris les évaluations de CER, selon les alinéas de l'article C.05.010

Alinéa de C.05.010	Description	Pourcentage des observations
C.05.010c)	Systèmes et procédures	26,7 %
C.05.010b)	Écarts du protocole	9,7 %
C.05.010g)	Qualifications	8,9 %
C.05.010h)	Consentement éclairé	6,0 %
C.05.010j)	Bonnes pratiques de fabrication	5,4 %
C.05.010f)	Décisions médicales	4,2 %
C.05.010d)	Approbation du CER	0,9 %
C.05.010a)	Protocole	0,3 %
C.05.010e)	Nombre de CQ par lieu d'essai clinique	0,2 %
C.05.010i)	Registres	0,2 %

* 2 % des observations relevées n'ont pas été classées selon un alinéa de l'article C.05.010 en particulier.

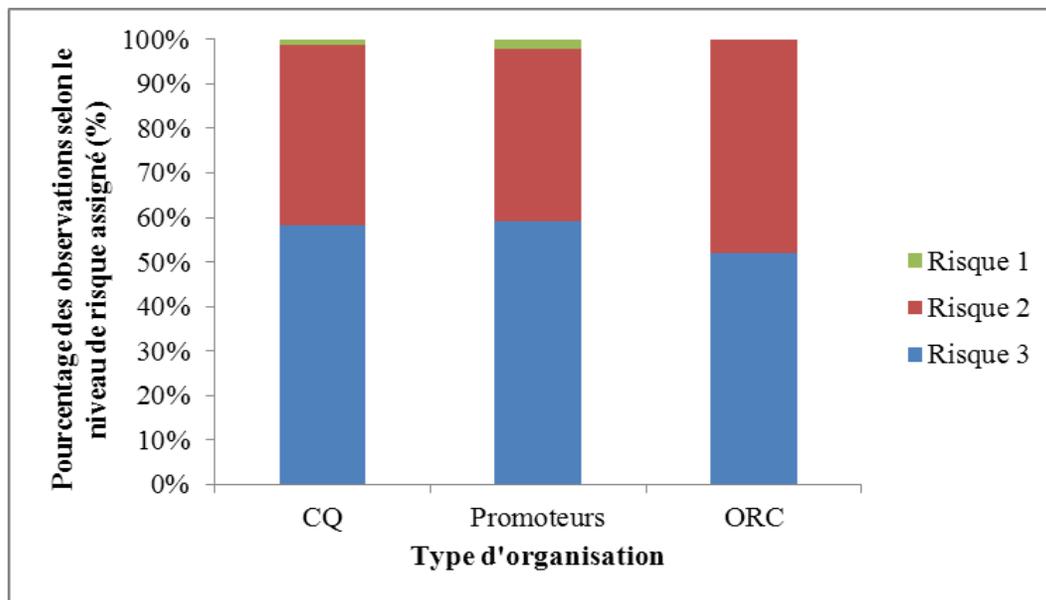
Le tableau 3 montre que les observations faites pour les parties réglementées conformément à un alinéa de l'article C.05.010 concernent le plus souvent une déficience relative aux systèmes de qualité et aux procédures utilisées lors des essais cliniques.

Les observations relatives à l'exécution d'un essai clinique conformément au protocole de recherche – C.05.010b) – sont fréquentes aux centres de promoteurs et de CQ, tandis que les observations relatives aux soins médicaux et aux décisions prises sous la supervision d'un CQ – C.05.010f) – sont plus fréquentes aux centres d'ORC.

Les autres types d'observations fréquemment relevées pour les promoteurs, les CQ et les ORC concernent le consentement éclairé, qui doit être obtenu conformément aux lois applicables, et les qualifications, les études et la formation du personnel.

Les observations sont cotées selon le niveau de risque évalué. Sur les 3148 observations, 54 % sont considérées comme mineures, 39 % comme majeures et 1 % comme critiques. Le reste (6 %) consiste en des remarques relevées durant des évaluations de CER.

La Figure 2 fournit, pour chaque niveau de risque, le pourcentage d'observations relevées dans des centres de promoteurs, de CQ et d'ORC.

Figure 2 Classification des observations selon le niveau de risque assigné*

*Les remarques relatives aux CER n'apparaissent pas dans la figure 2.

Trente-cinq observations relevées dans le cadre des 329 inspections ont été classées comme observations de risque 1 (critiques). Cinq de ces observations ont été relevées dans des centres de promoteurs et 30, dans des centres de CQ. On a attribué une cote « NC » à toutes les inspections pour lesquelles des observations critiques ont été relevées. De plus, on a aussi attribué la cote « NC » à certaines inspections comportant un nombre significatif d'observations majeures.

Le lecteur trouvera dans la partie 5 du présent rapport des exemples et des explications relativement aux articles du titre 5 qui ont été le plus souvent invoqués dans les observations relevées lors d'inspections de promoteurs, de CQ, d'ORC et lors des évaluations de CER.

5.0 Exemples d'observations

La présente partie du rapport fournit des exemples d'observations faites par les inspecteurs de Santé Canada aux centres de promoteurs, de CQ, d'ORC et de CER. Comme il a été mentionné précédemment, toutes les observations entraînent la mise en œuvre de mesures correctives, que la cote globale attribuée lors de l'inspection soit « C » ou « NC ».

5.1 Protocole – C.05.010b)

L'alinéa C.05.010b) du *Règlement* dispose qu'un essai clinique doit être exécuté conformément au protocole et au *Règlement*. Sur l'ensemble des observations, 9,7 % concernent des écarts par rapport au protocole.

Voici des exemples de déficiences citées en vertu de cet alinéa :

Exemple 1 – Le promoteur a avisé le CQ le (date) que des tests supplémentaires, non compris dans la version courante du protocole et dont la mise en application est immédiate, étaient requis pour assurer la sécurité des sujets. Cela supposait d'informer les sujets inscrits, d'obtenir leur consentement verbal, de consigner cette information dans le fichier source et d'informer le CER. Ces étapes ont toutes été effectuées, mais avec un retard inexplicable. La première visite de contrôle a eu lieu trois mois après

l'envoi de la lettre de notification et il n'y a pas eu suffisamment de suivi permettant de vérifier que les changements avaient été mis en œuvre.

Exemple 2 – Dans le cas d'un sujet XX, on a mesuré par trois fois la tension artérielle dans chaque bras conformément au protocole. Cependant, on a pris la troisième mesure sur le bras droit quinze minutes après la deuxième mesure, ce qui constitue un écart par rapport au protocole d'essai clinique qui précisait que les mesures doivent être prises à cinq minutes d'intervalle.

Exemple 3 – Entre le (date) et le (date), on a constaté dans le cas du sujet XX 14 occurrences de surdose de médicament qui ont été enregistrées dans le journal électronique du sujet, mais qui n'ont pas été signalées par le centre dans un délai de 30 jours, comme l'exige le protocole.

5.2 Systèmes et procédures – C.05.010c)

Conformément à l'alinéa C.05.010c), des systèmes et des procédures visant à assurer la qualité de tous les aspects de l'essai clinique doivent être mis en œuvre pour chaque essai clinique. Ceux-ci doivent être révisés et approuvés par le personnel de l'étude qualifié.

Des lacunes relatives aux procédures ou à la mise en œuvre des procédures existantes comptent pour 26,7 % de toutes les observations relevées.

Voici des exemples de déficiences citées en vertu de cet alinéa:

Exemple 1 – Il n'y a pas de procédure pour le suivi par le promoteur au lieu de l'essai clinique, et pas de plan de contrôle pour l'étude décrivant la portée et la nature du suivi devant être effectué, et établi à partir de considérations comme l'objectif, le but, la conception, la complexité, la procédure en insu, l'envergure, et les paramètres de l'essai. Par conséquent, il n'y a eu aucun examen de l'exactitude et de l'exhaustivité des entrées dans les formulaires d'exposé de cas (FEC), des documents sources et d'autres registres relatifs à l'essai. Aucune preuve non plus n'établit que la partie réglementée s'est acquittée adéquatement de l'examen et du suivi des problèmes repérés durant les visites de contrôle.

Exemple 2 – Les méthodes de randomisation ne sont pas précisées dans les documents de l'étude, en particulier dans le protocole et le manuel. De plus, le promoteur n'a pas fourni au centre une procédure de divulgation des sujets dans le cas d'une urgence en dehors des heures d'ouverture. Au centre XX, les informations relatives à la procédure en insu sont conservées par la pharmacie et celle-ci n'est ouverte que durant les heures normales d'ouverture, en semaine. Il n'existe aucune disposition permettant la divulgation en dehors des heures habituelles d'ouverture de la pharmacie.

Exemple 3 – Il n'y a pas de procédures standardisées d'obtention du consentement éclairé, de manipulation des échantillons biologiques, de réception et de comptabilité des produits de recherche, d'enregistrement de la température, de la gestion des urgences et de l'archivage des dossiers de recherche.

Exemple 4 – Il n'y a pas de systèmes et procédures en place pour planifier l'horaire de tous les employés concernés par l'exécution de l'essai clinique et pour former le personnel clé relativement au protocole de l'étude.

Exemple 5 – À la suite de l'omission de résultats positifs d'analyse du (date) et du (date) pour le sujet XX, un rapport d'enquête a été dressé le (date) et recommandait cinq mesures préventives devant être

mise en œuvre au plus tard le (date). Comme il n'y a aucun système en place pour veiller à ce que les mesures correctives et préventives (MCP) soient mises en œuvre dans les délais requis, trois des MCP prévues n'ont pas été menées à bien.

5.3 Qualifications, études et formation du personnel – C.05.010g)

Conformément à l'alinéa C.05.010g), chaque personne collaborant à la conduite de l'essai clinique doit être qualifiée, par ses études, sa formation et son expérience, pour accomplir les tâches qui lui sont confiées. Les déficiences relatives aux qualifications, aux études et à la formation du personnel comptent pour 8,9 % des observations relevées.

Voici des exemples de déficiences citées en vertu de cet alinéa :

Exemple 1 – Aucune preuve n'établit que les employés à tous les centres impliqués dans l'étude, y compris les coordinateurs, sont formés en matière de protocole, de bonnes pratiques cliniques et d'exigences réglementaires.

Exemple 2 – Aucune preuve n'établit explicitement que tous les chercheurs secondaires et les infirmières, à qui des tâches importantes relatives à l'essai sont confiées, ont été informés de toutes les exigences particulières du protocole.

Exemple 3 – Il y a absence de curriculum vitae pour trois chercheurs.

Exemple 4 – Aucune preuve n'établit que l'administrateur ou l'administratrice de bureau attribué au chercheur qualifié est formé dans tous les aspects de l'étude. Toutefois, au lieu de l'essai clinique, son nom apparaît dans le registre des délégations, qui indique que l'affectation aléatoire de médicament lui est confiée. Sa signature apparaît sur la feuille de signature de cette activité qui est cosignée par le chercheur qualifié. L'administrateur ou l'administratrice indique qu'il ou elle a aussi apporté son aide à l'exécution de procédures d'électrocardiographie chez les sujets de l'étude.

5.4 Consentement éclairé – C.05.010h)

L'alinéa C.05.010h) prévoit qu'un consentement éclairé soit obtenu par écrit de chaque personne avant qu'elle participe à l'essai clinique, mais seulement après qu'elle a été informée de tous les aspects de l'essai clinique nécessaires à la prise de décision d'y participer, y compris les risques et les avantages prévus résultant de sa participation. Les déficiences relatives au processus de consentement éclairé représentent 6 % des observations.

Voici des exemples de déficiences citées en vertu de cet alinéa :

Exemple 1 – Le formulaire de consentement éclairé (FCE) ne comprend pas les éléments clés suivants :

- les responsabilités du parent ou tuteur pendant la durée de l'essai clinique;
- l'anticipation de circonstances, comme l'incapacité de respecter les visites prévues, entraînant la fin de la participation d'un sujet;
- l'envergure de l'essai;
- un énoncé indiquant que le parent ou tuteur a lu et compris les pages 1 à 3 du formulaire de consentement éclairé.

Exemple 2 – La version XX du FCE n’indique pas que trois des médicaments utilisés dans l’essai clinique ne seront pas fournis gratuitement au sujet.

Exemple 3 – La version 2 amendée du FCE a été signée par le sujet XX le (date); toutefois, le sujet était disponible pour signer le formulaire lors d’une visite précédente, alors que la version révisée du FCE était déjà approuvée et mise en œuvre.

Exemple 4 – Un participant francophone, le sujet XX, a signé la version française du FCE alors que cette dernière n’avait pas encore été approuvée par le CER (la version anglaise avait été approuvée).

Exemple 5 – Les procédures de sélection de l’essai clinique comprenant la prise des mesures de la taille et du poids des sujets dans le but de les inclure dans l’étude ont été exécutées avant que les sujets aient donné leur consentement par écrit.

5.5 Registres – C.05.012

Conformément à l’article C.05.012, les promoteurs doivent consigner, traiter, maintenir et conserver les renseignements relatifs à un essai clinique dans des registres de façon à permettre, de manière complète et exacte, leur récupération, leur interprétation, leur vérification et la présentation de rapports sur ceux-ci et à démontrer que l’essai clinique est mené conformément aux BPC et au *Règlement*. Les registres dont il est question au paragraphe C.05.012 (3) doivent être conservés pendant 25 ans. Les observations relatives à l’exactitude et la tenue adéquate des registres constituent 25,4 % des observations.

Voici des exemples de déficiences citées en vertu de ce paragraphe :

Exemple 1 – Au moment de l’inspection, les formulaires d’engagement du chercheur qualifié pour chaque lieu d’essai clinique, signés et datés par chaque chercheur qualifié avant le début des tâches qui lui sont confiées concernant l’essai clinique, n’apparaissent pas aux dossiers du promoteur.

Exemple 2 – La validation informatisée n’a pas été réalisée pour le système de réponse vocale interactif (SRVI) ainsi que pour plusieurs formulaires électroniques mis au point par le personnel de recherche. Lorsque des données sont saisies par des moyens électroniques, des contrôles sont nécessaires et des étapes de validation sont requises pour prévenir les erreurs.

Exemple 3 – Il n’y a pas de garantie que les registres électroniques seront tenus pendant 25 ans, comme l’exige le *Règlement*. Une procédure de tenue des registres est en place, mais celle-ci ne concerne pas les registres électroniques. De plus, d’autres dossiers ou registres hospitaliers considérés comme documents sources ne sont pas pris en compte aux fins d’archivage sur 25 ans.

Exemple 4 – Les dossiers des sujets participant à l’étude sont incomplets. La documentation des informations telles la date du premier contact avec le sujet, les directives concernant le dosage des médicaments, la confirmation des critères d’inclusion et d’exclusion ou d’inscription et les rapports de progression après chaque visite ou appel téléphonique, n’est pas toujours, ni systématiquement, consignée dans les dossiers des sujets.

Exemple 5 – Les registres concernant l’expédition, la réception, la disposition, le retour et la destruction du médicament ne sont pas adéquatement tenus. Dans un cas, quelqu’un a accusé réception de deux boîtes alors qu’elles ne faisaient pas partie de la livraison faite par le distributeur.

Dans une autre situation, une bouteille a été retournée au promoteur, mais le numéro de la trousse n'apparaissait pas sur la feuille d'expédition.

Exemple 6 – Les données peuvent être changées dans le registre de sélection des sujets utilisé pour documenter les entrées faites par les recruteurs pour le questionnaire de sélection par téléphone particulier à l'étude. Aucune piste ne permet de contrôler les changements effectués aux données saisies. De plus, la version électronique de ces registres est la seule qui est conservée au lieu de l'essai clinique.

5.6 Autres observations

Modification – C.05.008

L'article C.05.008 prévoit les conditions selon lesquelles un promoteur peut vendre ou importer un médicament aux fins de l'essai clinique conformément à une autorisation modifiée.

Exemple 1 – L'autorisation de la modification n'a pas été obtenue avant l'importation et la vente du produit de recherche. Le CER a approuvé la modification X le (date) et cette modification a été mise en application, alors que la lettre de non-objection (LNO) de Santé Canada a été envoyée à une date ultérieure.

Exemple 2 – La version X du protocole datée (date) est soumise à Santé Canada pour approbation quatre mois plus tard. Aucun document n'explique ce retard de soumission.

Soins de santé et décisions médicales – C.05.010f)

L'alinéa C.05.010f) prévoit qu'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.

Exemple 1 – Pour le sujet XX, aucune preuve au dossier n'établit que le CQ a examiné et signé les résultats d'un test urinaire de grossesse. De même, aucune preuve au dossier n'établit que le CQ a examiné et signé le rapport sur les signes vitaux vérifiés au cours de deux visites de la patiente.

Exemple 2 – Les effets indésirables, y compris l'évaluation des causes de ces effets, ont été consignés dans un document papier FÉC par un coordinateur de recherche. Aucun document n'établit que l'évaluation des causes a été effectuée par un CQ ou un chercheur secondaire.

Exemple 3 – Certains rapports de laboratoire et des électrocardiogrammes effectués lors de la sélection des sujets ont été signés et datés par le CQ après l'inscription de quelques sujets.

Étiquetage – C.05.011

L'article C.05.011 donne les renseignements qui doivent figurer sur l'étiquette d'un médicament utilisé dans un essai clinique.

Exemple 1 – Des produits de recherche ont été fournis aux sujets après leur date de péremption. On a assuré verbalement les sujets que le délai d'expiration avait été repoussé. Le produit de recherche et le placebo auraient dû être ré-étiquetés de manière à porter la nouvelle date de péremption.

Exemple 2 – Certains flacons ne sont pas étiquetés dans les deux langues officielles.

5.7 Évaluations des comités d'éthique de la recherche (CER)

Les évaluations de CER n'ont pas entraîné l'attribution d'une cote globale conforme ou non conforme.

Voici des exemples de conclusions tirées lors d'évaluations de CER :

- Des membres votants du CER ne sont pas indépendants du CQ ou du promoteur de l'essai clinique.
- Des essais cliniques ont été approuvés sans un quorum assurant une représentation adéquate.
- Des modifications à des protocoles précédemment approuvés pouvant accroître les risques pour la santé des sujets sont consignées comme nécessitant une évaluation accélérée seulement.
- Les membres du CER ne couvrent pas tous les champs d'expertise énumérés dans le *Règlement*.
- Le CER ne possède pas de procédures écrites conformément à l'ICH E6: BPC.
- Le CER ne conserve pas adéquatement les procès-verbaux des réunions.
- Le CER ne dispose pas de preuve établissant qu'il tient compte des qualifications d'un CQ avant d'approuver un essai clinique.
- Le CER ne dispose pas de procédure écrite permettant l'exécution de révisions périodiques des essais cliniques continus.
- Les procédures du CER n'exigent pas que les registres soient conservés pour la période de trois ans requise en vertu de l'article 3.4 de l'ICH E6: BPC, ou les promoteurs ne s'assurent pas, conformément au paragraphe C.05.012 (4), que les registres visés par C.05.012 (3)h) soient tenus pendant 25 ans.

6.0 Conclusion

Lors des 329 inspections réalisées par l'Inspectorat, une cote conforme a été attribuée dans 92 % des cas et une cote non conforme, dans 8 % des cas. Santé Canada a délivré un avis de fin d'inspection accompagné d'un avis exprimant l'intention de suspendre l'autorisation de l'étude aux parties qui accusent un manque de conformité, requérant ainsi la mise en œuvre immédiate de mesures correctives.

Les deux déficiences le plus fréquemment relevées durant les inspections des essais cliniques depuis 2004 concernent une insuffisance sur le plan de la documentation ou de la mise en œuvre de systèmes et de procédures permettant d'assurer la qualité de tous les aspects des essais cliniques, et une lacune sur le plan de la tenue de registres appropriés. Ces déficiences représentent respectivement 26,7 % et 25,4 % de toutes les observations relevées. D'autres écarts significatifs sont liés au consentement éclairé qui n'est pas obtenu conformément aux dispositions réglementaires, ainsi qu'à des lacunes sur le plan des qualifications, des études et de la formation du personnel ou de la documentation connexe.

Ce troisième rapport sommaire sur les résultats d'inspections vise à renseigner les intervenants et la population sur les inspections des essais cliniques au Canada. En donnant des exemples de déficiences relevées fréquemment durant les inspections, Santé Canada souhaite promouvoir une meilleure conformité aux règlements, améliorer la transparence, et donner une meilleure idée de la surveillance réglementaire effectuée relativement aux essais cliniques canadiens.

Puisque la conduite sécuritaire des essais cliniques constitue une responsabilité partagée par les promoteurs (commerciaux ou non), les chercheurs qualifiés, les CER, les organismes de recherche, les sujets humains de recherche et Santé Canada, il est essentiel pour assurer l'atteinte des meilleurs résultats que toutes les parties concernées aient une bonne compréhension de leur rôle et de leurs responsabilités. Le programme de

l'Inspectorat poursuit l'élaboration et la mise en place d'initiatives de promotion de la conformité visant à recueillir des rétroactions des intervenants qui pourront être ultérieurement utilisées pour formuler les documents d'orientation et les politiques. Un compte courriel générique est à la disposition des intervenants qui ont des questions à l'adresse : gcp_bpc@hc-sc.gc.ca.

7.0 Documents de référence

1. *Les bonnes pratiques cliniques : Directives consolidées*, Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain - Thème 6 (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/efficac/e6-fra.php>)
2. Politique de conformité et d'application (POL-0001), Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments.
(http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/pol/pol_1_tc-tm-fra.php)
3. Titre 5 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains »
(http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/clini-pract-prat/reg/1024_tc-tm-fra.php)
4. Stratégie d'inspection des essais cliniques (POL-0030), Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments.
(http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/clini-pract-prat/docs/insp_strat_tc-tm-fra.php)
5. Classification des observations relevées au cours des inspections des essais cliniques (GUI-0043), Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments.
(http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/clini-pract-prat/docs/gui_0043_tc-tm-fra.php)