



Document d'orientation :
Titre 5 de la partie C du
Règlement sur les aliments et drogues
« Drogues destinées aux essais
cliniques sur des sujets humains »



GUI-0100

20 août 2019

Date de publication : 20 août 2019
Date d'entrée en vigueur : 20 août 2019
Version précédente : Nouveau document

Santé Canada est le ministère fédéral qui aide les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé. Nous évaluons l'innocuité des médicaments et de nombreux produits de consommation, aidons à améliorer la salubrité des aliments et offrons de l'information aux Canadiennes et aux Canadiens afin de les aider à prendre de saines décisions. Nous offrons des services de santé aux membres des Premières Nations et aux communautés inuites. Nous travaillons de pair avec les provinces pour nous assurer que notre système de santé répond aux besoins de la population canadienne.

Also available in English under the title:

Guidance Document: Part C, Division 5 of the Food and Drug Regulations "Drugs for Clinical Trials Involving Human Subjects" (GUI-0100)

Pour obtenir plus d'information, veuillez communiquer avec :

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

On peut obtenir, sur demande, la présente publication en formats de substitution.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2019

Date de publication : 20 août 2019

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, mais à la condition de bien en mentionner la source.

N° au cat. : H14-313/2019F-PDF
ISBN : 978-0-660-30198-3 (PDF)
Pub. : 180914

Avis de non-responsabilité




Le présent document ne constitue pas une partie de la *Loi sur les aliments et drogues* (la Loi) ou de ses règlements. 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.

Table des matières

À propos du présent document.....	5
1. Objet	5
2. Portée	5
3. Introduction	6
4. Directives pour la mise en œuvre	7
5. Le <i>Règlement</i> et son interprétation	8
5.1 Définitions	8
C.05.001	8
5.2 Champ d'application.....	8
C.05.002	8
5.3 Interdiction.....	10
C.05.003	10
5.4 Disposition générale	14
C.05.004	14
5.5 Demande d'autorisation	14
C.05.005	14
5.6 Autorisation	18
C.05.006	18
5.7 Notification	21
C.05.007	21
5.8 Modification.....	23
C.05.008	23
5.9 Renseignements complémentaires et échantillons.....	27
C.05.009	27
5.10 Bonnes pratiques cliniques	28
C.05.010	28
C.05.010a)	29
C.05.010b)	30
C.05.010c)	30
C.05.010d)	37
C.05.010e)	39
C.05.010f)	42
C.05.010g)	44
C.05.010h)	46
C.05.010i)	50
C.05.010j)	51

5.11 Étiquetage.....	54
C.05.011	54
5.12 Registres.....	59
C.05.012	59
5.13 Présentation de renseignements et d'échantillons.....	78
C.05.013	78
5.14 Rapport sur les réactions indésirables graves et imprévues à la drogue	80
C.05.014	80
5.15 Cessation d'un essai clinique	83
C.05.015	83
5.16 Suspension et annulation (intention de suspendre)	85
C.05.016	85
5.17 Suspension et annulation.....	87
C.05.017	87
Annexes	91
Annexe A – Glossaire	91
Sigles et abréviations	91
Termes.....	93
Annexe B – Références.....	100
Loi et <i>Règlements</i>	100
Lignes directrices et documents d'orientation de Santé Canada	100
Autres lignes directrices et politiques	103

Le tableau ci-dessous montre trois symboles utilisés dans le présent document et leur signification :

<p>Important Avertissement ou renseignement important.</p>	<p>Information Renseignements additionnels, comme des extraits et des renvois à des documents législatifs.</p>	<p>Conseil Choses à faire ou à comprendre et exemples.</p>
		

À propos du présent document

1. Objet

Le présent document d'orientation aidera toute personne qui collabore à la conduite d'essais cliniques de drogues sur des humains à comprendre le titre 5 de la partie C du [Règlement sur les aliments et drogues](#) (le *Règlement*) et à s'y conformer.

2. Portée

Le présent document d'orientation vous concerne si vous êtes une partie collaborant à la conduite d'essais cliniques de drogues sur des sujets humains au Canada.



Les parties concernées sont notamment les suivantes :

- promoteur
- chercheur qualifié (CQ)
- organisme de recherche sous contrat (ORC)
- organisme de gestion d'établissements (OGE)

Le *Règlement* précise clairement que la responsabilité globale de la réalisation d'un essai clinique de drogues sur des sujets humains revient au promoteur. Au Canada, le promoteur peut transférer la responsabilité d'une ou de l'ensemble des tâches liées à l'essai à d'autres parties. Cependant, le promoteur demeure responsable à tous les égards de la qualité et de l'intégrité des données de l'essai ainsi que de la sécurité des sujets.

Le *Règlement* ne fait pas de distinction entre un promoteur commercial et un promoteur non commercial (p. ex. un promoteur-chercheur). Ce sont donc les mêmes exigences qui s'appliquent.

Le présent document d'orientation traite des types suivants d'essais cliniques de drogues sur des humains au Canada :

- de phases I à IV
- commerciaux ou académiques
- en cours ou terminés

- essais cliniques portant sur les produits pharmaceutiques et biologiques, les thérapies géniques, les thérapies cellulaires, les produits sanguins, les vaccins et les produits radiopharmaceutiques pour usage humain

Le présent document **ne s'applique pas** aux essais suivants :

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

3. Introduction

Le fondement législatif du *Règlement sur les aliments et drogues*, partie C, titre 5 « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains » est la *Loi sur les aliments et drogues* (la Loi). Le *Règlement* est entré en vigueur le 1^{er} septembre 2001 et définit les exigences fédérales en matière de vente et d'importation de drogues destinées aux essais cliniques sur des humains au Canada, mais comporte aussi l'exigence de se conformer aux bonnes pratiques cliniques (BPC). Les normes professionnelles concernant l'exercice de la médecine ne relèvent pas de Santé Canada; leur respect est assuré par les collèges de médecins des provinces.

Le titre 5 de la partie C du *Règlement* prévoit de la flexibilité de façon à permettre aux parties concernées de suivre les normes internationales en matière de BPC afin de satisfaire aux exigences du *Règlement*.

En mai 1997, Santé Canada adoptait la Ligne directrice E6(R1) de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH) « Les Bonnes pratiques cliniques : directives consolidées (ICH thème E6) ». Une BPC est une norme de qualité éthique et scientifique internationale s'appliquant à la conception et à la réalisation d'essais auxquels participent des sujets humains, ainsi qu'à l'enregistrement et à la présentation des données relatives à ces essais. Le respect d'une telle norme garantit au public que les droits, la sécurité et le bien-être des sujets participant à l'essai sont protégés et que les données sur les essais cliniques sont fiables.

Depuis la création de la Ligne directrice de l'ICH sur les BPC en 1996, l'ampleur, la complexité et le coût des essais cliniques ont augmenté. L'évolution des technologies et des processus de gestion du risque offre de nouvelles occasions de mettre l'accent sur les activités qui permettent de mener des essais cliniques avec une plus grande rigueur. L'ICH E6(R1) a été modifiée en novembre 2016 par l'ICH thème E6(R2) aux fins suivantes :

- encourager les promoteurs à améliorer la surveillance et la gestion des essais cliniques, tout en continuant à assurer la protection des sujets humains participant aux essais et à garantir l'intégrité des données des essais
- réviser les normes relatives aux dossiers électroniques et aux documents essentiels visant à accroître la qualité et l'efficacité des essais cliniques.

La [Ligne directrice : Bonnes pratiques cliniques : addenda intégré de l'E6\(R1\) ICH thème E6\(R2\)](#) a été entièrement adoptée par Santé Canada le 3 avril 2019.

Il est important de noter que les exigences réglementaires de chacune des régions de l'ICH peuvent être plus rigoureuses que celles de l'ICH thème E6. Par conséquent, les lignes directrices de l'ICH doivent être utilisées de pair avec les documents d'orientation et les règlements fédéraux applicables ainsi qu'avec toute autre exigence régionale, institutionnelle ou locale.

Santé Canada juge utile de donner des directives pour l'interprétation du titre 5 de la partie C du *Règlement*, notamment à l'égard de sa relation avec l'ICH thème E6. Le présent document d'orientation vise à remplir cet objectif de même qu'à donner des directives additionnelles lorsque nécessaire ou lorsque l'ICH thème E6 ne s'applique pas.

Le respect du *Règlement* et de l'ICH thème E6 favorisera davantage la protection des sujets et garantira l'intégrité des données générées par l'essai, qu'elles soient utilisées dans des publications académiques ou qu'elles servent à appuyer les présentations de drogue nouvelle (PDN), les suppléments à une présentation de drogue nouvelle (SPDN) ou les présentations de drogue abrégées (PDA).

Voir la [Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demande d'essais cliniques](#) et, au besoin, la [Ligne directrice : Préparation des demandes d'essais cliniques sur l'utilisation de produits de thérapie cellulaire sur les humains](#), pour obtenir des directives détaillées sur les demandes d'essai clinique (DEC) et leurs modifications (MDEC).

4. Directives pour la mise en œuvre

Le présent document contient des directives pour l'interprétation du titre 5 de la partie C du *Règlement*. Au moment d'interpréter le *Règlement*, l'ICH thème E6 doit être utilisé de pair avec la Loi, le *Règlement* et toute autre politique et ligne directrice qui s'applique.

Dans le présent document, lorsqu'une directive portant sur une disposition en particulier figure dans l'ICH thème E6, la section de l'ICH thème E6 est indiquée. Au besoin ou si l'ICH thème E6 ne s'applique pas, le texte fournit des directives supplémentaires ou renvoie à d'autres documents d'orientation.

En tout temps, si le *Règlement* excède les directives énoncées dans le présent document ou celles de l'ICH thème E6, le *Règlement* a préséance.

5. Le *Règlement* et son interprétation

Dans chaque section ci-dessous, le texte exact du titre 5 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* figure en premier, lequel est suivi de l'interprétation de Santé Canada (ce qui devrait être fait pour être conforme).

5.1 Définitions

C.05.001



Les définitions figurant dans la présente section sont présentées à l'annexe A.

5.2 Champ d'application

C.05.002



- (1) Sous réserve du paragraphe (2), le présent titre s'applique à la vente et à l'importation d'une drogue destinée à un essai clinique sur des sujets humains.
- (2) À l'exception de l'alinéa C.05.003a), des paragraphes C.05.006(2) et (3), des alinéas C.05.010a) à i), de l'article C.05.011, des paragraphes C.05.012(1) et (2), des alinéas C.05.012(3)a) à d) et f) à h), du paragraphe C.05.012(4) et des articles C.05.013, C.05.016 et C.05.017, le présent titre ne s'applique ni à la vente ni à l'importation d'une drogue destinée à un essai clinique autorisées en vertu du paragraphe C.05.006(2).

Interprétation

Le *Règlement* s'applique à la vente et à l'importation de drogues destinées aux essais cliniques réalisés sur des humains au Canada. En vertu de l'article C.05.002, personne ne peut vendre ou importer (voir la section Glossaire pour une définition de ces deux verbes) une drogue aux fins d'un essai clinique sur des humains **sans en avoir reçu l'autorisation** (voir

la section 5.6, Autorisation). Pour les essais cliniques de phase IV, seulement certaines dispositions du titre 5 de la partie C s'appliquent. Ces dispositions sont indiquées au paragraphe C.05.002(2) et décrites ci-dessous.



Les **essais cliniques de phase IV** sont ceux qui concernent l'utilisation des drogues suivantes :

- une drogue nouvelle à l'égard de laquelle un avis de conformité (AC) a été délivré en vertu du paragraphe C.08.004(1) du *Règlement*, si l'essai clinique porte sur les fins ou le mode d'emploi pour lesquels l'AC a été délivré; ou
- une drogue, autre qu'une drogue nouvelle, à l'égard de laquelle une identification numérique de drogue (DIN) a été attribuée en vertu du paragraphe C.01.014.2(1) du *Règlement*, si l'essai clinique porte sur l'usage ou les fins pour lesquels la DIN a été attribuée.

Les essais cliniques de phase IV sont réalisés une fois que Santé Canada a autorisé la mise en marché de la drogue et dans les limites des paramètres de l'AC autorisé ou de la demande de DIN.

Conformément au paragraphe C.05.002(2), le promoteur d'un essai clinique de phase IV n'est pas tenu de déposer une demande d'essai clinique (DEC) pour l'importation et/ou la vente de la drogue destinée à l'étude. Cependant, les conditions suivantes s'appliquent :

- la personne qui vend et/ou importe la drogue à l'essai doit y être autorisée sous le régime du titre 5 de la partie C [C.05.003a)] (voir la puce suivante)
- un AC a été délivré à l'égard d'une drogue nouvelle [C.05.006(2)a)], ou une DIN a été attribuée à une drogue, autre qu'une drogue nouvelle [C.05.006(2)b)], et l'essai clinique porte sur une fin ou un mode d'emploi pour lesquels l'AC a été délivré ou la DIN a été attribuée;
- le promoteur ne peut vendre ou importer la drogue destinée à un essai durant la période de suspension ou après l'annulation de l'essai [C.05.006(3)]
- l'essai doit être mené conformément aux BPC [C.05.010a) à i)]
- la drogue doit être étiquetée conformément au *Règlement* (C.05.011)
- le promoteur doit satisfaire aux exigences en matière de registres dont il est fait mention au titre 5 [C.05.012, à l'exception de C.05.012(3)e)]
- le promoteur doit répondre aux critères relatifs à la présentation de renseignements et d'échantillons à Santé Canada (C.05.013)

- le promoteur doit répondre aux critères relatifs à la suspension et à l'annulation de l'essai (C.05.016 et C.05.017).

Lorsqu'un essai clinique est mené sur une drogue commercialisée afin d'évaluer son innocuité et/ou son efficacité dans de nouvelles conditions d'utilisation (à savoir, en dehors des conditions pour lesquelles le produit a reçu une DIN ou un AC), le promoteur doit présenter une DEC pour obtenir l'autorisation de mener l'essai clinique au Canada.



Pour ce qui est des exigences en matière de déclaration des réactions indésirables à une drogue dans les essais cliniques de phase IV, voir la **section 5.14** du présent document.

Consultez la [Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques](#) pour obtenir une orientation détaillée sur le processus de demande et la classification des études de la phase IV. La direction de Santé Canada concernée (DPT ou DPBTG) devrait être consultée pour obtenir des précisions.

Inspection des essais cliniques de phase IV

En général, Santé Canada n'axe pas ses activités d'inspection sur les essais de phase IV. Cependant, comme les études de phase IV doivent être menées conformément aux BPC, y compris les exigences relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF), elles peuvent faire l'objet d'une inspection.

5.3 Interdiction

C.05.003



Malgré les articles C.01.014, C.08.002, C.08.002.02 et C.08.003, il est interdit à quiconque de vendre ou d'importer une drogue destinée à un essai clinique à moins que les conditions ci-après ne soient réunies :

- a) il y est autorisé sous le régime du présent titre;
- b) il se conforme au présent titre et aux articles C.01.015, C.01.036, C.01.037 à C.01.040, C.01.040.2, C.01.064 à C.01.067, C.01.070, C.01.131, C.01.133 à C.01.136 et C.01.435;
- c) si la drogue doit être importée, il a un représentant au Canada qui est responsable de la vente de la drogue.

Interprétation

Les drogues vendues et/ou importées dans le but de réaliser un essai clinique n'ont pas à répondre aux exigences réglementaires relatives à la DIN (C.01.014) ou à l'AC (C.08.002 et C.08.003). Cependant, l'utilisation de ces drogues dans un essai clinique (autre qu'un essai clinique de phase IV) doit être autorisée à la suite de la présentation d'une DEC à Santé Canada; il en est de même pour chaque modification de DEC (MDEC, voir la section 5.8).

Outre le titre 5 de la partie C du *Règlement*, les dispositions suivantes du titre 1 s'appliquent à toute drogue vendue pour réaliser un essai clinique, que la vente soit autorisée en vertu du paragraphe C.05.006(1) (DEC) ou C.05.006(2) (DIN ou AC pour la phase IV) :

- temps de désagrégation des comprimés (C.01.015)
- drogues contenant de la phénacétine associée à l'acide salicylique, drogues contenant du mercure et d'autres ingrédients et drogues mentionnées aux annexes C ou D de la *Loi* (C.01.036)
- doses pour enfants d'acide salicylique, d'acétaminophène ou de leurs dérivés et d'autres ingrédients (C.01.037 à C.01.039)
- drogues contenant du chloroforme ou de l'arsenic (C.01.040)
- utilisation de colorants dans les drogues (C.01.040.2)
- drogues préparées pour usage ophtalmique (C.01.064, C.01.065)
- drogues préparées pour injection ou pour utilisation intraveineuse (C.01.066, C.01.067)
- instructions pour la vente de comprimés hypodermiques (C.01.070)
- aminopyrine ou dipyrone et mises en garde appropriées sur l'étiquette (C.01.131, C.01.133)
- comprimés enrobés contenant des sels de potassium (C.01.134 à C.01.136)
- distribution de matériel publicitaire sur le chloramphénicol et mises en garde (C.01.435)



Les drogues commercialisées utilisées dans les essais cliniques de **phase IV** sont assujetties aux mêmes exigences.

Importation de drogues destinées à un essai clinique

Le promoteur est la partie réglementée à qui l'autorisation de vendre et/ou d'importer une drogue destinée à un essai clinique est délivrée. Un promoteur qui n'est pas établi au

Canada doit avoir au pays un représentant qui est responsable de l'importation et de la vente de la drogue, et il doit pouvoir démontrer qu'il se conforme aux exigences réglementaires en vigueur. Conformément à l'article C.05.005, cette personne est l'agent médical ou scientifique principal du promoteur résidant au Canada qui a la responsabilité de fournir une attestation quant à la DEC/MDEC au moment de soumettre le dossier.

Les promoteurs devraient faire preuve de rigueur dans leurs relations avec des tiers sous contrat, notamment avec les organismes de recherche sous contrat (ORC), afin de s'assurer que les obligations du promoteur soient remplies.

Lorsque certaines responsabilités du promoteur ont été déléguées à de tierces parties, des ententes écrites devraient être en place pour établir clairement la répartition des responsabilités.

Les drogues peuvent être expédiées directement d'un fournisseur étranger (fabricant, distributeur, etc.) au lieu d'essai clinique au Canada si les conditions suivantes sont réunies :

1. une lettre de non-objection (LNO) a été envoyée par Santé Canada autorisant l'importation du matériel d'essai clinique pour les essais de phases I-III. Aucune de ces drogues destinées à un essai clinique ne devrait être importée avant l'envoi de la LNO, laquelle devrait accompagner le colis au moment de l'importation;



Si 30 jours se sont écoulés et qu'aucune LNO n'a été obtenue, les demandes particulières concernant l'importation de drogues destinées à un essai clinique devraient être soumises au Programme de conformité des produits de santé à la frontière, au compte de courriel générique suivant :

hc.hpbcpcpsf.sc@canada.ca.

2. chaque partie, y compris chacun des lieux canadiens d'essai clinique, qui importe directement des drogues (c.-à-d. qui reçoit des envois de drogues directement de l'extérieur du Canada) est identifiée à l'annexe 1 du formulaire de présentation de médicaments ([formulaire HC/SC 3011](#)) pour les essais de phases I-III (transmis avec la demande si les parties sont connues à ce moment ou avant l'importation au lieu). L'annexe 1 peut être copiée le nombre de fois nécessaire pour y saisir l'ensemble des parties qui importent (lieux d'essais cliniques ou dépôt de drogues/entrepôt centralisé, le cas échéant);
3. les [formulaires d'information sur le lieu d'essai clinique](#) (ILEC) de tous les lieux d'essais cliniques canadiens sont soumis à Santé Canada pour les essais de phases I-III, et ce, avant le début de l'étude dans les lieux en question (voir aussi à la section C.05.010(e) « Formulaire d'information sur le lieu d'essai clinique »);

4. des systèmes de surveillance des conditions de transport et d'entreposage sont en place, lorsque cela est nécessaire, à partir du point de départ à l'étranger jusqu'aux divers lieux d'essai clinique au Canada;
5. des registres de comptabilisation sont tenus pour les drogues importées utilisées dans des essais cliniques et distribuées aux divers lieux d'essai clinique au Canada, notamment quant au sort des drogues qui sont retournées par les lieux d'essai clinique;
6. une entente écrite a été conclue entre le promoteur et le chercheur qualifié (CQ) décrivant les responsabilités de chacun; cette entente doit être accessible au lieu d'essai clinique; et
7. il existe des données probantes indiquant que les drogues utilisées dans les essais cliniques menés au Canada répondent aux exigences des BPF. À titre d'exemples de preuve satisfaisante de conformité aux BPF, mentionnons :
 - les certificats de fabrication et les certificats d'analyse (ou certificats de lot) des lots du matériel d'essai clinique importés au Canada
 - une preuve que la mise en circulation du lot a été autorisée par une personne qualifiée.

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

Voir la [Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques](#) et l'information disponible sur le site Internet de Santé Canada dans la section intitulée [Importation et exportation](#) pour obtenir des directives détaillées sur l'importation de drogues destinées à un essai clinique, y compris les médicaments comparateurs, concomitants et de secours inclus au formulaire « Résumé des drogues supplémentaires pouvant être importées pour un essai clinique ».



Voici un exemple d'observation (voir la section Glossaire (termes) pour une définition d'observation) courante relativement au présent article du *Règlement* :

- La drogue destinée à un essai clinique a été vendue ou importée sans obtenir l'autorisation de Santé Canada.

5.4 Disposition générale

C.05.004



Malgré le présent règlement, le promoteur peut présenter une demande conformément au présent titre pour la vente ou l'importation d'une drogue destinée à un essai clinique qui contient une substance dont la vente est interdite par le présent règlement, s'il établit, sur la foi d'informations scientifiques, que l'inclusion de cette substance dans la drogue peut avoir un effet thérapeutique bénéfique pour tout être humain.

Interprétation

Si une drogue ou une substance est interdite par le *Règlement* (voir l'article C.05.003), le promoteur peut présenter une DEC pour vendre et/ou importer la drogue destinée à un essai clinique s'il est en mesure de justifier que son utilisation peut avoir un effet thérapeutique bénéfique chez les sujets humains. La justification doit s'appuyer sur des données scientifiques démontrant que les bienfaits thérapeutiques de cette drogue ou substance en particulier l'emportent sur les risques.

5.5 Demande d'autorisation

C.05.005



La demande d'autorisation pour la vente ou l'importation d'une drogue destinée à un essai clinique sous le régime du présent titre est présentée au ministre par le promoteur, est signée et datée par le directeur médical ou scientifique du promoteur au Canada et par le premier dirigeant du promoteur et contient les renseignements et documents suivants :

- a) un exemplaire du protocole de l'essai clinique;
- b) un exemplaire de la déclaration, qui figurera dans chaque formule de consentement éclairé, exposant les risques ainsi que les bénéfices prévus pour la santé des sujets d'essai clinique résultant de leur participation à l'essai clinique;
- c) une attestation relative à l'essai clinique, signée et datée par le directeur médical ou scientifique du promoteur au Canada et par le premier dirigeant du promoteur, contenant :

- (i) le titre du protocole et le numéro de l'essai clinique,
- (ii) la marque nominative, le nom chimique ou le code de la drogue,
- (iii) les catégories thérapeutique et pharmacologique de la drogue,
- (iv) les ingrédients médicinaux de la drogue,
- (v) les ingrédients non médicinaux de la drogue,
- (vi) la forme posologique de la drogue,
- (vii) le nom, l'adresse, le numéro de téléphone et, le cas échéant, le numéro de télécopieur et l'adresse électronique du promoteur,
- (viii) si la drogue doit être importée, le nom, l'adresse, le numéro de téléphone et, le cas échéant, le numéro de télécopieur et l'adresse électronique du représentant du promoteur au Canada qui est responsable de la vente de la drogue,
- (ix) pour chaque lieu d'essai clinique, le nom, l'adresse, le numéro de téléphone et, le cas échéant, le numéro de télécopieur et l'adresse électronique du chercheur qualifié, si ces renseignements sont connus au moment de la présentation de la demande,
- (x) pour chaque lieu d'essai clinique, le nom, l'adresse, le numéro de téléphone et, le cas échéant, le numéro de télécopieur et l'adresse électronique du comité d'éthique de la recherche qui a approuvé le protocole visé à l'alinéa a) et une formule de consentement éclairé contenant la déclaration visée à l'alinéa b), si ces renseignements sont connus au moment de la présentation de la demande,
- (xi) une déclaration précisant :
 - (A) que l'essai clinique sera mené conformément aux bonnes pratiques cliniques et au présent règlement,
 - (B) que les renseignements contenus dans la demande d'autorisation ou auxquels celle-ci renvoie sont exacts, complets et ne sont ni

faux ni trompeurs;

- d) si un comité d'éthique de la recherche a refusé auparavant d'approuver le protocole de l'essai clinique visé à l'alinéa a), le nom, l'adresse, le numéro de téléphone et, le cas échéant, le numéro de télécopieur et l'adresse électronique de ce comité, ainsi que la date et les motifs du refus, si ces renseignements sont connus au moment de la présentation de la demande;
- e) la brochure du chercheur qui contient les renseignements suivants :
 - (i) les propriétés physiques, chimiques et pharmaceutiques de la drogue,
 - (ii) les aspects pharmacologiques de la drogue, y compris ses métabolites observés chez les espèces animales testées,
 - (iii) le comportement pharmacocinétique de la drogue et le métabolisme de celle-ci, y compris la façon dont elle est transformée biologiquement chez les espèces animales testées,
 - (iv) le cas échéant, les effets toxicologiques de la drogue observés chez les espèces animales testées lors d'études à dose unique, d'études à doses répétées ou d'études spéciales,
 - (v) le cas échéant, les résultats des études de carcinogénicité chez les espèces animales testées à l'égard de la drogue,
 - (vi) le cas échéant, les résultats des études cliniques sur le comportement pharmacocinétique de la drogue,
 - (vii) le cas échéant, lorsque des essais cliniques ont déjà été menés sur des sujets humains, les renseignements suivants obtenus lors de ces essais : l'innocuité de la drogue, son comportement pharmacodynamique, son efficacité et ses doses-réponses,
 - (viii) si la drogue est un produit pharmaceutique radioactif au sens de l'article C.03.201, les renseignements sur le mode de préparation du produit ainsi que sur la dosimétrie des rayonnements pour le produit préparé et les conditions d'emmagasinage une fois préparé;

- f) si la drogue contient un excipient d'origine humaine, y compris toute utilisation dans un placebo :
 - (i) la mention, le cas échéant, que l'excipient a fait l'objet d'une identification numérique en vertu du paragraphe C.01.014.2(1) ou, s'agissant d'une drogue nouvelle, d'un avis de conformité en vertu du paragraphe C.08.004(1),
 - (ii) dans tout autre cas, les renseignements justifiant l'identité, la pureté, l'activité, la stabilité et l'innocuité de l'excipient;
- g) s'il s'agit d'une drogue à l'égard de laquelle aucune identification numérique n'a été attribuée en vertu du paragraphe C.01.014.2(1) ou s'il s'agit d'une drogue nouvelle à l'égard de laquelle aucun avis de conformité n'a été délivré en application des articles C.08.004 ou C.08.004.01, les renseignements sur la chimie et la fabrication de la drogue, y compris le lieu de fabrication;
- h) la date projetée du début de l'essai clinique à chaque lieu d'essai clinique, si ce renseignement est connu au moment de la présentation de la demande.

Interprétation

La Direction des produits thérapeutiques (DPT) et la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG) de Santé Canada sont responsables de l'examen des DEC visant l'autorisation de vente ou d'importation de drogues destinées aux essais cliniques menés au Canada.

Voir la [*Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques*](#) pour obtenir des directives détaillées sur le processus de demande. En outre, des directives supplémentaires à ce sujet figurent dans les sections pertinentes de l'ICH thème E6, notamment les sections 6 et 7. La Direction de Santé Canada concernée (DPT ou DPBTG) devrait être consultée pour obtenir davantage d'éclaircissements.

5.6 Autorisation

C.05.006



- (1) Sous réserve du paragraphe (3), le promoteur peut vendre ou importer une drogue destinée à un essai clinique, autre qu'une drogue visée au paragraphe (2), si les conditions suivantes sont réunies :
 - a) il a présenté au ministre une demande conformément à l'article C.05.005;
 - b) le ministre ne lui a pas envoyé, dans les trente jours suivant la date de réception de la demande, un avis lui indiquant qu'il ne peut vendre ou importer la drogue pour l'un des motifs suivants :
 - (i) les renseignements et documents à l'égard de la demande, selon le cas :
 - (A) n'ont pas été fournis conformément au présent règlement,
 - (B) ne sont pas suffisants pour permettre au ministre d'évaluer l'innocuité et les risques de la drogue ou la sûreté et les risques de l'essai clinique,
 - (ii) le ministre a des motifs raisonnables de croire, d'après l'examen de la demande ou des renseignements fournis en vertu de l'article C.05.009, ou d'après l'évaluation de tout autre renseignement, que l'une des conditions suivantes existe :
 - (A) l'utilisation de la drogue destinée à l'essai clinique met en danger la santé d'un sujet d'essai clinique ou d'une autre personne,
 - (B) l'essai clinique va à l'encontre de l'intérêt d'un sujet d'essai clinique,
 - (C) les objectifs de l'essai clinique ne seront pas atteints;
 - c) pour chaque lieu d'essai clinique, le promoteur a obtenu l'approbation du comité d'éthique de la recherche à l'égard du protocole visé à l'alinéa C.05.005a) et à l'égard d'une formule de consentement éclairé contenant la déclaration visée à l'alinéa

C.05.005b);

- d) avant la vente ou l'importation de la drogue à un lieu d'essai clinique, le promoteur a fourni au ministre les renseignements visés aux sous-alinéas C.05.005c)(ix) et (x) et aux alinéas C.05.005d) et h) qui n'ont pas été fournis à l'égard de ce lieu au moment de la présentation de la demande.
- (2) Sous réserve du paragraphe (3), le promoteur peut vendre ou importer une drogue destinée à un essai clinique lorsque :
- a) s'agissant d'une drogue nouvelle à l'égard de laquelle un avis de conformité a été délivré en vertu du paragraphe C.08.004(1), l'essai clinique porte sur les fins ou le mode d'emploi pour lesquels l'avis de conformité a été délivré;
 - b) s'agissant d'une drogue, autre qu'une drogue nouvelle, à l'égard de laquelle une identification numérique a été attribuée en vertu du paragraphe C.01.014.2(1), l'essai clinique porte sur l'usage ou les fins pour lesquels l'identification numérique a été attribuée.
- (3) Le promoteur ne peut vendre ou importer la drogue destinée à un essai clinique :
- a) durant la période de la suspension ordonnée en vertu des articles C.05.016 ou C.05.017;
 - b) après l'annulation ordonnée en vertu des articles C.05.016 ou C.05.017.

Interprétation

Pour qu'un promoteur puisse vendre ou importer une drogue aux fins d'un essai clinique de phases I-III, la vente ou l'importation doit être autorisée par Santé Canada en présentant une DEC avant le début de l'essai ou la mise en œuvre des modifications. La vente ou l'importation d'une drogue aux fins d'un essai clinique de phases I-III sera autorisée selon ce qui suit :

1. une DEC doit être présentée conformément à l'article C.05.005 du *Règlement* (voir également l'ICH thème E6, section 5.10)
2. le promoteur devrait s'attendre à recevoir, dans les 30 jours suivant la date de réception de la DEC, une LNO indiquant qu'il peut vendre ou importer la drogue aux fins d'un essai clinique. Cependant, compte tenu de la période par défaut de 30 jours à compter de la date de réception d'une DEC complète, le promoteur peut

procéder à l'essai clinique après ce délai sans avoir reçu de LNO, à condition d'avoir obtenu l'approbation du CER.



Les raisons pour lesquelles un promoteur peut recevoir un **avis de non-satisfaction (ANS)** peuvent inclure :

- les renseignements et les documents fournis n'étaient pas conformes aux exigences du *Règlement*
- les renseignements fournis n'étaient pas suffisants pour permettre à Santé Canada d'évaluer l'innocuité et les risques de la drogue ou la sûreté et les risques de l'essai clinique
- selon l'évaluation de la demande ou des renseignements complémentaires ou échantillons fournis sur demande (C.05.009), Santé Canada a des motifs de croire que :
 - l'utilisation de la drogue peut mettre en danger la santé des sujets de l'essai clinique ou celle d'autres personnes
 - l'essai clinique va à l'encontre de l'intérêt des sujets de l'essai clinique
 - les objectifs de l'essai clinique ne seront pas atteints

3. le promoteur a reçu, pour chacun des lieux d'essai clinique, l'approbation d'un comité d'éthique de la recherche (CER) à l'égard du protocole et du consentement éclairé visés aux alinéas C.05.005a) et b)
4. avant de vendre ou d'importer la drogue au lieu d'essai clinique, le promoteur a présenté à Santé Canada le [formulaire d'ILEC](#) (voir la section 5.10) incluant les renseignements indiqués ci-après, s'ils n'avaient pas déjà été présentés lors de la demande :
 - a. le nom, l'adresse, le numéro de téléphone, le numéro de télécopieur et l'adresse électronique du CQ de chaque lieu d'essai clinique [C.05.005c)(ix)]
 - b. le nom, l'adresse, le numéro de téléphone, le numéro de télécopieur et l'adresse électronique du CER qui a approuvé le protocole et la formule de consentement éclairé de chaque lieu d'essai clinique [C.05.005c)(x)]
 - c. le nom, l'adresse, le numéro de téléphone, le numéro de télécopieur et l'adresse électronique du CER (au Canada ou à l'étranger) qui a auparavant refusé d'approuver le protocole, le cas échéant, y compris les motifs et la date du refus [C.05.005d)]
 - d. la date projetée du début de l'essai clinique à chaque lieu d'essai clinique [C.05.005h)]



Un promoteur n'est pas tenu de présenter une DEC pour avoir l'autorisation de vendre ou d'importer une drogue utilisée dans un essai clinique de **phase IV**.

Voir la **section 5.2** (C.05.002, Champ d'application et son interprétation) pour connaître les dispositions relatives à une drogue utilisée dans un essai clinique de phase IV.

Un promoteur ne peut vendre ou importer une drogue aux fins d'un essai clinique, y compris les essais cliniques de phase IV, si l'essai a été suspendu ou annulé aux termes des articles C.05.016 ou C.05.017.

Veillez consulter la [Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques](#) pour une orientation détaillée quant à l'autorisation.



Voici quelques exemples d'observations courantes relativement au présent article du *Règlement* :

- La drogue destinée à un essai clinique a été vendue ou importée sans obtenir l'autorisation de Santé Canada.
- La drogue destinée à un essai clinique a été vendue ou importée avant la présentation à Santé Canada des renseignements sur le lieu d'essai clinique.

5.7 Notification

C.05.007



Lorsque la vente ou l'importation d'une drogue est autorisée sous le régime du présent titre, le promoteur peut apporter un ou plusieurs des changements suivants s'il en avise le ministre par écrit dans les quinze jours suivant la date du changement :

- a) tout changement apporté aux renseignements sur la chimie et la fabrication de la drogue qui n'a aucune incidence sur la qualité ou l'innocuité de celle-ci, autre qu'un changement pour lequel une modification est exigée par l'article C.05.008;
- b) tout changement apporté au protocole qui ne modifie pas le risque pour la santé d'un sujet d'essai clinique, autre qu'un changement pour lequel une modification est exigée par l'article C.05.008.

Interprétation

Si le promoteur soumet une DEC et qu'il a reçu une LNO, il peut apporter un ou plusieurs des changements indiqués ci-dessous, mais il doit en aviser Santé Canada par écrit **dans les 15 jours civils suivant la date du changement** :

- a. un changement apporté aux renseignements sur la chimie et la fabrication qui n'a aucune incidence sur la qualité ou l'innocuité de la drogue
- b. un changement apporté au protocole qui ne modifie pas le risque pour la santé d'un sujet d'essai clinique.



Voici quelques exemples de notifications :

- changement de l'adresse ou de la personne-ressource du promoteur
- changements apportés à la formule de consentement afin d'en adapter la lecture au niveau de scolarité approprié
- ajout d'une sous-étude d'observation au protocole ou d'autres changements administratifs

Par ailleurs, la section 5.13.5 de l'ICH thème E6 indique ce qui suit :

« Si des modifications importantes sont apportées à la formulation des produits de recherche ou des comparateurs durant le développement clinique, les résultats de toutes les études additionnelles menées sur les produits formulés (stabilité, vitesse de dissolution, biodisponibilité, etc.) et permettant de déterminer si ces modifications vont altérer considérablement le profil pharmacocinétique des produits devront être obtenus avant que la nouvelle formulation soit utilisée dans des essais cliniques. »

L'étude d'impact de ce changement peut exiger la présentation d'une demande de modification à Santé Canada au lieu d'une notification. Si le changement exige une modification du protocole aux termes de l'article C.05.008 (ci-après), le promoteur doit présenter une MDEC.

La [*Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques*](#) donne de nombreux exemples de notifications. La Direction de Santé Canada concernée (DPT ou DPBTG) devrait être consultée pour obtenir davantage d'éclaircissements.



Voici quelques exemples d'observations courantes relativement au présent article du *Règlement* :

- Le promoteur n'a pas informé Santé Canada dans un délai de 15 jours après avoir apporté un changement aux renseignements sur la chimie et la fabrication de la drogue qui n'a aucune incidence sur la qualité ou l'innocuité de celle-ci.
- Le promoteur n'a pas informé Santé Canada dans un délai de 15 jours après avoir apporté un changement au protocole qui ne modifie pas le risque pour la santé d'un sujet d'essai clinique.

5.8 Modification

C.05.008



- (1) Sous réserve des paragraphes (4) et (5), lorsque la vente ou l'importation d'une drogue est autorisée sous le régime du présent titre et que le promoteur envisage d'apporter l'une des modifications visées au paragraphe (2), il peut vendre ou importer la drogue destinée à un essai clinique selon l'autorisation modifiée, si les conditions suivantes sont réunies :
 - a) il a présenté au ministre une demande de modification conformément au paragraphe (3);
 - b) le ministre ne lui a pas envoyé, dans les trente jours suivant la date de réception de la demande de modification, un avis lui indiquant qu'il ne peut vendre ou importer la drogue conformément à la modification pour l'un des motifs suivants :
 - (i) les renseignements et documents à l'égard de la demande de modification, selon le cas :
 - (A) n'ont pas été fournis conformément au présent règlement,
 - (B) ne sont pas suffisants pour permettre au ministre d'évaluer l'innocuité et les risques de la drogue ou la sûreté et les risques de l'essai clinique,
 - (ii) le ministre a des motifs raisonnables de croire, d'après l'examen de la demande de modification ou des renseignements fournis en vertu de l'article C.05.009, ou d'après l'évaluation de tout autre

renseignement, que l'une des conditions suivantes existe :

- (A) l'utilisation de la drogue destinée à l'essai clinique met en danger la santé d'un sujet d'essai clinique ou celle d'une autre personne,
- (B) l'essai clinique va à l'encontre de l'intérêt d'un sujet d'essai clinique,
- (C) les objectifs de l'essai clinique ne seront pas atteints;

c) avant la vente ou l'importation de la drogue, le promoteur a fourni au ministre les renseignements et documents suivants :

- (i) pour chaque lieu d'essai clinique, le nom, l'adresse, le numéro de téléphone et, le cas échéant, le numéro de télécopieur et l'adresse électronique du comité d'éthique de la recherche qui a approuvé tout protocole modifié présenté conformément à l'alinéa (3)a) ou toute déclaration modifiée présentée conformément à l'alinéa (3)c);
- (ii) si un comité d'éthique de la recherche a refusé auparavant d'approuver toute modification au protocole, le nom, l'adresse, le numéro de téléphone et, le cas échéant, le numéro de télécopieur et l'adresse électronique de ce comité, ainsi que la date et les motifs du refus;

d) avant la vente ou l'importation de la drogue, le promoteur tient des registres sur les renseignements suivants :

- (i) les renseignements visés à l'alinéa C.05.005h);
- (ii) les renseignements visés au sous-alinéa C.05.005c)(ix), s'ils ont changé depuis leur présentation;

e) avant la vente ou l'importation de la drogue conformément à l'autorisation modifiée, le promoteur cesse de vendre ou d'importer la drogue conformément à l'autorisation existante;

f) le promoteur mène l'essai clinique en conformité avec l'autorisation modifiée.

(2) Pour l'application du paragraphe (1), les modifications visées sont les suivantes :

a) une modification du protocole qui a une incidence sur la

- sélection, le suivi ou le renvoi d'un sujet d'essai clinique;
- b) une modification du protocole qui a une incidence sur l'évaluation de l'efficacité clinique de la drogue;
 - c) une modification du protocole qui modifie le risque pour la santé d'un sujet d'essai clinique;
 - d) une modification du protocole qui a une incidence sur l'évaluation de l'innocuité de la drogue;
 - e) une modification du protocole qui prolonge la durée de l'essai clinique;
 - f) une modification des renseignements sur la chimie et la fabrication de la drogue qui peut avoir une incidence sur l'innocuité ou la qualité de celle-ci.
- (3) La demande de modification visée au paragraphe (1) doit contenir, en plus d'un renvoi à la demande présentée en vertu de l'article C.05.005, les documents et renseignements suivants :
- a) s'il s'agit d'une modification visée à l'un des alinéas (2)a) à e), un exemplaire du protocole modifié sur lequel les modifications sont indiquées, un exemplaire du protocole présenté conformément à l'alinéa C.05.005a) et les justifications des modifications;
 - b) s'il s'agit d'une modification visée à l'alinéa (2)e), un exemplaire de la brochure du chercheur modifiée ou un supplément à celle-ci indiquant les nouveaux renseignements, y compris les études toxicologiques à l'appui et les données sur la sûreté de l'essai clinique;
 - c) s'il s'agit d'une modification visée à l'un des alinéas (2)a) à f), et qu'en raison de cette modification il est nécessaire de modifier la déclaration visée à l'alinéa C.05.005b), un exemplaire de la déclaration modifiée sur laquelle la modification est indiquée;
 - d) s'il s'agit d'une modification visée à l'alinéa (2)f), une copie des renseignements modifiés sur la chimie et la fabrication de la drogue indiquant les modifications ainsi que les justifications de celles-ci.
- (4) Si l'une des modifications visées au paragraphe (2) est requise sur-le-champ parce que l'utilisation de la drogue destinée à un essai clinique ou l'essai clinique met en danger la santé d'un sujet d'essai clinique ou celle d'une autre personne, le promoteur peut immédiatement apporter cette modification; il doit alors fournir au ministre les renseignements exigés au paragraphe (3) dans les quinze

jours suivant la date de la modification.

(5) Le promoteur ne peut vendre ou importer la drogue destinée à un essai clinique :

- a) durant la période de la suspension ordonnée en vertu des articles C.05.016 ou C.05.017;
- b) après l'annulation ordonnée en vertu des articles C.05.016 ou C.05.017.

Interprétation

Les modifications à une demande d'essai clinique (MDEC) sont des demandes dans lesquelles le promoteur fournit des renseignements à l'appui des modifications apportées à un essai clinique préalablement autorisé. Une telle demande doit être présentée lorsque les modifications apportées à la drogue destinée à l'étude ou au protocole pourraient avoir une incidence sur la qualité ou l'innocuité de la drogue ou sur le risque pour les sujets d'essai clinique. Les modifications doivent être autorisées par Santé Canada avant leur mise en œuvre.

Avant la mise en œuvre d'une MDEC dans un lieu, un chercheur qualifié devrait obtenir une approbation écrite du CER (ICH thème E5, section 4.5.2). En outre, le promoteur doit remplir et transmettre un [formulaire d'ILEC](#) pour chaque lieu d'essai clinique [C.05.008(1)c)].

Aux termes du paragraphe C.05.008(4), si un promoteur doit procéder à une modification immédiate parce qu'un essai clinique ou l'usage d'une drogue dans le cadre d'un essai met en danger la vie des participants ou d'autres personnes, il peut le faire sans examen préalable de Santé Canada. Cependant, le promoteur doit aviser Santé Canada de la modification et soumettre une MDEC dans les 15 jours civils suivant la date de mise en œuvre de la modification. Santé Canada enverra une nouvelle LNO dans les 30 jours de la période d'examen.

De plus, selon la section 4.5.4 de l'ICH thème E6, le chercheur peut apporter une variante ou une modification au protocole sans approbation préalable pour éliminer un danger immédiat pour un sujet participant à l'essai. La variante ou la modification apportée, les raisons s'y rattachant et, s'il y a lieu, les modifications proposées au protocole doivent être présentées le plus tôt possible :

- au CER pour qu'il en fasse l'examen et donne une approbation
- au promoteur pour qu'il donne son accord, et, si nécessaire,
- à l'organisme de réglementation (Santé Canada).

La [Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques](#) donne de nombreux exemples de modifications. La Direction de Santé Canada concernée (DPT ou DPBTG) devrait être consultée pour obtenir davantage d'éclaircissements.



Voici quelques exemples d'observations courantes relativement au présent article du *Règlement* :

- Le promoteur n'a pas présenté de MDEC après avoir modifié des éléments de conception du protocole de l'étude ou la composition/formulation de la drogue destinée à l'étude, alors que, selon les critères du *Règlement*, il aurait dû le faire.
- Le promoteur a mis en œuvre le changement visant le protocole (sans avoir comme objectif d'atténuer le risque) avant d'obtenir l'approbation de Santé Canada ou du CER.
- Le promoteur n'a pas avisé Santé Canada dans les 15 jours suivant la mise en œuvre d'une modification immédiate apportée parce que l'essai clinique ou l'utilisation de la drogue destinée à l'étude mettait en danger la santé d'un sujet d'essai clinique ou d'une autre personne.

5.9 Renseignements complémentaires et échantillons

C.05.009



Lorsque les renseignements et documents contenus dans la demande visée à l'article C.05.005 ou dans la demande de modification visée à l'article C.05.008 ne sont pas suffisants pour permettre au ministre de déterminer si l'un des motifs visés aux alinéas C.05.006(1)b) ou C.05.008(1)b) existe, le ministre peut exiger que le promoteur lui fournisse, dans les deux jours suivant la réception de la demande du ministre, les renseignements complémentaires concernant la drogue ou l'essai clinique ou les échantillons de la drogue qui lui sont nécessaires pour faire cette détermination.

Interprétation

Santé Canada peut exiger que le promoteur transmette, **dans les 2 jours civils suivant la réception de la demande**, des échantillons de la drogue ou des renseignements complémentaires concernant la drogue ou l'essai clinique qui sont nécessaires à la prise d'une décision concernant l'envoi de la LNO.

Une demande de clarification ou d'information peut être exigée si les renseignements et les documents transmis dans la DEC ou la MDEC sont insuffisants à l'égard de l'un des aspects suivants :

- les renseignements et documents dans la demande n'ont pas été fournis conformément au *Règlement* ou ne sont pas suffisants pour permettre à Santé Canada d'évaluer l'innocuité et les risques de la drogue ou la sûreté et les risques de l'essai clinique; ou
- après évaluation de la demande, ou de tout renseignement complémentaire ou échantillon fourni, Santé Canada a des motifs raisonnables de croire que :
 - l'utilisation de la drogue destinée à l'essai clinique met en danger la santé d'un sujet d'essai clinique ou celle d'une autre personne
 - l'essai clinique va à l'encontre de l'intérêt d'un sujet d'essai clinique
 - les objectifs de l'essai clinique ne seront pas atteints.

5.10 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 prévues à l'article C.05.012 soient respectées;
- j) la drogue soit fabriquée, manutentionnée et emmagasinée 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.

Interprétation

Le *Règlement* indique clairement que le promoteur assume la responsabilité globale de la réalisation d'un essai clinique de drogues sur des sujets humains, y compris que l'essai soit réalisé conformément aux BPC [C.05.010(a) à (j)].

La [*Ligne directrice : Bonnes pratiques cliniques : addenda intégré de l'E6\(R1\) ICH thème E6\(R2\)*](#) fournit une norme uniformisée quant aux BPC. À titre de membre permanent de l'ICH, Santé Canada s'est engagé à la mise en œuvre des directives de l'ICH. L'ICH thème E6(R2) a été complètement adopté par Santé Canada le 3 avril 2019.

C.05.010a)



- a) l'essai clinique soit fondé sur le plan scientifique et clairement décrit dans un protocole;

Interprétation

Le promoteur doit s'assurer que l'essai clinique soit fondé sur le plan scientifique et clairement décrit dans un protocole.

Pour les essais cliniques nécessitant qu'une DEC soit soumise à Santé Canada (phases I-III), la conformité à cet alinéa est déterminée lors de l'examen de la DEC par la Direction concernée (DPT ou DPBTG) de Santé Canada.

C.05.010b)



- b) l'essai clinique soit mené et la drogue utilisée en conformité avec le protocole de l'essai clinique et le présent règlement présent titre;

Interprétation

Le promoteur doit veiller à ce que l'essai clinique soit mené conformément aux exigences du protocole autorisé par Santé Canada et approuvé par le ou les CER. Le lieu d'essai clinique devrait disposer d'un système pour déceler, consigner, évaluer et signaler tout écart par rapport au protocole au promoteur et au CER selon les exigences de ces derniers. Le promoteur devrait définir et préciser les écarts au protocole devant être signalés. Il est important d'évaluer les écarts par rapport au protocole pour l'analyse de l'impact et l'analyse des causes profondes.

Le protocole de l'essai clinique est un plan d'étude. Il est conçu pour garantir l'atteinte des objectifs de l'étude. Qui plus est, le protocole normalise l'essai clinique de façon à permettre la validation externe et la généralisation des résultats de l'essai.

Les essais cliniques devraient être menés en respectant les principes éthiques découlant de la Déclaration d'Helsinki.



Voici quelques exemples d'observations courantes relativement au présent article du *Règlement* :

- L'essai clinique n'a pas été mené conformément au protocole.
- La drogue destinée à l'essai clinique n'a pas été utilisée conformément au protocole.

C.05.010c)



- c) des systèmes et des procédures visant à assurer la qualité de tous les aspects de l'essai clinique soient mis en œuvre;

Interprétation

Le promoteur, commercial ou académique, à la responsabilité de mettre en place un système qualité constitué de procédures documentées (procédures opératoires normalisées [PON], procédures du protocole, etc.) afin d'assurer la qualité de tous les aspects de l'essai clinique, conformément au *Règlement* et à l'ICH thème E6. Il incombe au promoteur de mettre en place un système de gestion de la qualité à chacune des étapes de l'essai et à chaque lieu d'essai clinique.

Les promoteurs doivent se concentrer sur les activités d'essai essentielles à la fiabilité des résultats et à la protection des sujets humains. La gestion de la qualité comprend la conception de protocoles d'essais cliniques efficaces et d'outils et de procédures pour la collecte et le traitement des données, ainsi que la collecte de renseignements essentiels à la prise de décisions (ICH thème E6, section 5.0).

Les méthodes servant à assurer et à contrôler la qualité de l'essai doivent être proportionnées aux risques inhérents de l'essai et à l'importance de l'information recueillie. Le promoteur doit veiller à ce que tous les aspects de l'essai soient réalisables sur le plan opérationnel et éviter les complexités, la collecte de données et les procédures inutiles. Les protocoles, les formulaires d'exposé de cas (FEC) et les autres documents opérationnels doivent être clairs, concis et uniformes (ICH thème E6, section 5.0).



Le système de gestion de la qualité doit reposer sur une approche fondée sur les risques qui correspond à la description des sections 5.0.1 à 5.0.7 de l'ICH thème E6 :

- l'identification des processus et des données essentiels
- les risques y étant associés (tant au niveau de l'essai que du système)
- l'évaluation des risques identifiés
- le contrôle des risques
- la communication des risques
- l'examen des risques
- la déclaration des risques

L'examen des risques est une composante importante des systèmes de gestion de la qualité fondés sur les risques, et Santé Canada s'attend à ce que les promoteurs puissent démontrer que les mesures de contrôle des risques sont périodiquement passées en revue tout au long de l'essai et qu'elles demeurent efficaces et

pertinentes, en tenant compte des connaissances et de l'expérience en émergence (ICH thème E6, section 5.0.6).

Pour obtenir d'autres directives sur la gestion de la qualité fondée sur les risques dans le cadre d'essais cliniques, le promoteur peut consulter d'autres lignes directrices internationales (voir l'annexe B – Références, autres guides et politiques).

Assurance de la qualité et contrôle de la qualité

Le promoteur doit mettre en place et tenir à jour des systèmes d'assurance de la qualité et de contrôle de la qualité (décrits dans des PON) afin que les essais soient réalisés conformément au protocole, aux BPC et aux exigences réglementaires applicables et que les données soient produites, consignées (enregistrées) et présentées conformément à ces mêmes directives (ICH thème E6, section 5.1.1).

Dans le cadre du système qualité, le promoteur doit conclure des ententes avec toutes les parties concernées pour assurer l'accès direct (voir ICH E6, section 1.21) à tous les lieux où se déroule l'essai, aux données/documents de base et aux rapports afin que le promoteur puisse effectuer la surveillance et la vérification nécessaires et que les organismes de réglementation nationaux et étrangers puissent procéder aux inspections requises. (ICH thème E6, section 5.1.2).

Un contrôle de la qualité doit être effectué à toutes les étapes de la manipulation des données pour assurer la fiabilité et le traitement approprié de toutes les données (ICH thème E6, section 5.1.3).

Les ententes conclues entre le promoteur et l'investigateur/établissement et toute autre partie qui collabore à l'essai clinique doivent être incluses dans le protocole ou dans un document distinct (ICH thème E6, section 5.1.4).

Organisme de recherche sous contrat (ORC)

Un promoteur peut déléguer une partie ou la totalité des tâches et des fonctions liées à l'essai à un ORC, mais selon le *Règlement*, il demeure toujours responsable de la qualité et de l'intégrité des données relatives à l'essai. L'ORC doit mettre en place des systèmes d'assurance de la qualité et de contrôle de la qualité (ICH thème E6, section 5.2.1).

Toutes les tâches et fonctions qui ont été déléguées à un ORC et que celui-ci a acceptées doivent être précisées par écrit. Le promoteur doit assurer la surveillance de toutes les tâches et fonctions liées à l'essai qui sont effectuées en son nom, y compris les tâches et les fonctions liées à l'essai qui sont confiées en sous-traitance par le ou les ORC du promoteur (ICH thème E6, section 5.2.2).

Toutes les tâches et fonctions qui n'ont pas été expressément déléguées à un ORC demeurent sous la responsabilité du promoteur (ICH thème E6, section 5.2.3). Tous les points concernant un promoteur dans le présent document s'appliquent également à un ORC dans la mesure où un ORC a accepté d'exécuter les tâches et les fonctions d'un promoteur (ICH E6, section 5.2.4).

Procédures opératoires normalisées (PON)

Une PON peut être propre à l'essai ou au lieu d'essai et peut être fourni par le lieu d'essai, l'établissement ou le promoteur. Comme c'est le cas de tous les documents d'un système qualité, un mécanisme doit être établi pour l'approbation et la révision des documents et pour la communication des documents nouveaux ou révisés aux parties responsables des procédures. Santé Canada n'exige pas un type et/ou un format de document particulier, mais de la documentation devrait traiter de façon adéquate de toutes les activités essentielles de l'étude.



Parmi les procédures essentielles figurent notamment, sans toutefois s'y limiter :

- le processus de consentement éclairé
- la consignation, la gestion et la déclaration des incidents thérapeutiques
- l'entreposage et la manipulation des drogues destinées à l'essai clinique
- la comptabilisation des drogues
- la manipulation des échantillons biologiques
- l'entretien et l'étalonnage de l'équipement
- la formation du personnel de l'étude
- la surveillance (procédure qui assure la qualité de tous les aspects de l'essai clinique)
- la conservation des registres pendant 25 ans

Surveillance et vérification

La surveillance est essentielle pour assurer la qualité de tous les aspects de l'essai clinique. Le but de la surveillance est de vérifier si :

- les droits et le bien-être des sujets humains sont protégés

- les données présentées sont exactes et complètes et si elles peuvent être vérifiées dans les documents de base
- l'essai est réalisé conformément au protocole/modifications approuvés, aux BPC et aux exigences réglementaires applicables (ICH thème E6, section 5.18.1)



La section 5.18 de l'ICH thème E6 donne des directives détaillées sur la surveillance, notamment :

- le choix et les qualifications des surveillants (ICH thème E6, section 5.18.2)
- la portée et la nature de la surveillance (ICH thème E6, section 5.18.3)
- les responsabilités du surveillant (ICH thème E6, section 5.18.4)
- les méthodes de surveillance (ICH thème E6, section 5.18.5)
- les rapports de surveillance (ICH thème E6, section 5.18.6)
- le plan de surveillance (ICH thème E6, section 5.18.7)

En vue d'effectuer la surveillance des essais cliniques, le promoteur doit élaborer une approche systématique, prioritaire et fondée sur les risques. La souplesse de la portée et de la nature de la surveillance décrites à la section 5.18.3 de l'ICH thème E6 vise à permettre l'adoption d'approches variées qui amélioreront l'efficacité et l'efficience du suivi. Le promoteur peut choisir une surveillance sur les lieux, une combinaison de la surveillance sur place et centralisée ou, si cela est justifié, une surveillance centralisée. Le promoteur doit documenter la raison d'être de la stratégie de surveillance choisie (p. ex. dans le plan de surveillance).

Outre l'identification claire et le contrôle des risques lors de l'élaboration d'une approche, il est essentiel de décrire les processus à suivre en cas de non-conformité et de définir les événements qui entraîneraient l'examen ou la révision du plan de surveillance. Santé Canada s'attend à ce que ces composants soient clairement expliqués dans les plans de surveillance fondés sur les risques.

La surveillance sur les lieux est effectuée aux endroits où se déroule l'essai clinique. La surveillance centralisée est une évaluation à distance des données accumulées. Elle est effectuée sans délai, avec l'appui de personnes qualifiées et ayant reçu une formation adéquate (p. ex. gestionnaires de données, biostatisticiens).

Les processus de surveillance centralisés fournissent des capacités de surveillance supplémentaires qui peuvent, d'une part, venir compléter et réduire l'étendue et/ou

la fréquence de la surveillance sur les lieux et, d'autre part, contribuer à faire une distinction entre des données fiables et des données qui pourraient ne pas l'être. Pour plus d'information, consulter le document (disponible en anglais seulement) intitulé « [*Guidance for Industry – Oversight of Clinical Investigations – A Risk-Based Approach to Monitoring*](#) » de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, publié en 2013.

Le promoteur doit élaborer un **plan de surveillance** adapté aux risques particuliers liés à l'intégrité des données et à la protection des sujets humains. Le plan doit comprendre les éléments suivants :

- la stratégie de surveillance
- les responsabilités de surveillance de toutes les parties concernées
- les différentes méthodes de surveillance à utiliser
- les raisons de leur utilisation

Le plan doit également mettre l'accent sur le suivi des données et des processus essentiels. Une attention particulière doit être accordée aux aspects qui ne font pas partie des pratiques cliniques courantes et qui nécessitent une formation supplémentaire. Le plan de surveillance doit faire référence aux politiques et aux procédures applicables (ICH thème E6, section 5.18.7).



Essais cliniques parrainés par l'établissement/le chercheur

Si l'essai clinique est parrainé par un établissement/chercheur et qu'il est réalisé par un groupe de médecins dans différents lieux, c'est à

l'établissement/au chercheur désigné comme promoteur sur la DEC que revient la responsabilité d'effectuer la surveillance de l'essai dans tous les lieux d'essai.

L'établissement/le chercheur en question assume les responsabilités du promoteur et du chercheur qualifié. À ce titre, il veille à ce que toutes les obligations du promoteur décrites au titre 5 de la partie C du *Règlement* soient respectées à chacun des lieux et que chaque lieu suive les BPC.

Le surveillant doit présenter un **rapport écrit** au promoteur après chaque visite des lieux ou après chaque communication liée à l'essai. Les rapports de surveillance sur les lieux et/ou centralisée doivent être remis au promoteur (ainsi qu'à la direction et au personnel responsable de la surveillance des essais et des sites) rapidement aux fins d'examen et de suivi. Les résultats des activités de surveillance doivent être documentés de manière suffisamment détaillée pour permettre de vérifier

l'observation du plan de surveillance. La communication des activités de surveillance centralisée doit être régulière et indépendante des visites des lieux (ICH thème E6, section 5.18.6).

Outre la surveillance, le promoteur peut réaliser des **vérifications des essais**. La vérification est indépendante et ne fait pas partie des fonctions courantes de surveillance et de contrôle de la qualité. Elle vise à évaluer le déroulement de l'essai et sa conformité avec le protocole, les PON, l'ICH thème E6 et les exigences réglementaires applicables (ICH thème E6, section 5.19.1).



Des directives supplémentaires concernant le choix et les qualifications des vérificateurs et des procédures de vérification sont disponibles aux sections 5.19.2 et 5.19.3 de l'ICH thème E6.

La section 5.20 de l'ICH thème E6 précise que, si un investigateur/établissement ou l'un des membres du personnel du promoteur **ne respecte pas** le protocole, les PON, les BPC ou les exigences réglementaires applicables, le promoteur doit prendre rapidement des mesures pour assurer la conformité à ces directives.

Si une non-conformité affectant ou pouvant affecter de façon significative la protection des sujets humains ou la fiabilité des résultats de l'essai est trouvée, le promoteur doit en effectuer l'analyse des causes profondes et mettre en œuvre les mesures correctives et préventives appropriées (ICH thème E6, section 5.20.1).

Équipement et étalonnage

Au moyen d'une approche fondée sur les risques, le promoteur doit identifier l'équipement essentiel utilisé dans l'étude ainsi que ses spécifications. L'équipement ou les appareils de mesure servant à produire des données essentielles (p. ex. les paramètres d'efficacité et d'innocuité), qui sont utilisés pour des tâches importantes liées à des études (p. ex. critères d'inclusion/exclusion) ou qui affectent considérablement la sécurité et le bien-être des sujets, ainsi que la qualité et l'intégrité des données, doivent être considérés comme de l'équipement essentiel. De plus, il en va de même lorsqu'un appareil particulier est requis pour obtenir un certain degré de précision. Ces exemples sont fournis à titre d'orientation; ils ne couvrent pas tous les aspects.

L'évaluation des risques devrait être liée à l'importance des données dans l'essai. Tout équipement ou appareil de mesure servant à produire des données qui figureront dans le FEC doit être évalué par le promoteur, et les exigences relatives aux plages et à la précision des instruments doivent être déterminées. Cette exigence

peut également s'appliquer aux thermomètres servant à surveiller les conditions d'entreposage de la drogue destinée à l'étude.

L'accent devrait être mis sur l'équipement essentiel et l'équipement utilisé exclusivement aux fins de l'essai clinique et non pour prodiguer des soins réguliers.

Le contrôle des risques relevés relativement à l'équipement essentiel (notamment l'étalonnage et/ou l'entretien) doit être examiné, évalué et consigné conformément au système de gestion de la qualité.

Tout l'équipement utilisé dans une étude devrait être étalonné et entretenu sans égard à la démarche fondée sur les risques.



L'équipement utilisé dans le cadre de l'étude et classé comme **un instrument médical** doit être homologué au Canada pour les classes II, III et IV, ou une autorisation d'essai expérimental (AEE) doit avoir été accordée à son égard pour son utilisation dans l'essai en question et il doit être conforme au [*Règlement sur les instruments médicaux*](#).



Voici quelques exemples d'observations courantes relativement au présent article du *Règlement* :

- Le promoteur n'a pas mis en place les systèmes et les procédures visant à assurer la qualité de l'essai clinique.
- Le promoteur n'a pas mis en place les systèmes et les procédures pour assurer la surveillance adéquate de l'essai clinique.
- Le promoteur n'a pas mis en place les systèmes et les procédures pour s'assurer que le personnel était adéquatement formé quant aux BPC et aux dispositions appropriées du *Règlement sur les aliments et drogues*.
- Le promoteur n'a pas mis en place les systèmes et les procédures pour s'assurer que l'équipement était maintenu et calibré.

C.05.010d)



- 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;

Interprétation

Les règlements applicables de Santé Canada contiennent certaines exigences liées aux CER, mais la façon dont les CER fonctionnent ou établissent des PON ne relève pas de la compétence de Santé Canada. Le promoteur doit s'acquitter de l'obligation réglementaire d'obtenir l'approbation du CER.

La composition du CER est définie à l'article C.05.001 du *Règlement* (voir l'annexe A) et elle peut être sujette à une révision lors de l'inspection, au besoin.

Santé Canada recommande que le fonctionnement des CER qui supervisent les essais cliniques au Canada repose sur des normes bien établies et reconnues telles que l'ICH thème E6, l'[Énoncé de politique des trois conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains \(EPTC2 2014\)](#) et les normes provinciales établies.

La section 3 de l'ICH thème E6 décrit les responsabilités des CER ainsi que leur composition et leur fonctionnement. La responsabilité d'un CER est de protéger les droits, la sécurité et le bien-être de tous les sujets humains. Le CER doit porter une attention particulière aux essais auxquels peuvent participer des sujets humains vulnérables (personnes âgées, enfants, personnes présentant une déficience intellectuelle, prisonniers, etc.). Cette section indique également les documents à fournir au CER afin d'obtenir son approbation pour réaliser un essai clinique.

Le CER doit examiner l'essai clinique proposé dans un délai raisonnable et exposer son point de vue par écrit, en indiquant clairement l'essai visé, les documents examinés et les dates de l'approbation ou du refus (ICH thème E6, section 3.1.2).

Si l'approbation est donnée, le CER doit examiner périodiquement tous les essais en cours à des intervalles appropriés en fonction de l'importance du risque pour les sujets humains, mais au moins une fois par année (ainsi, un essai dont les risques pour les sujets humains sont considérés comme élevés fera plus souvent l'objet d'un examen visant à s'assurer que les normes les plus élevées sont en place pour garantir la sécurité des sujets humains) (ICH thème E6, section 3.1.4). Le CER doit suivre les procédures écrites qu'il a élaborées, conformément à la section 3.3 de l'ICH thème E6.



Voici quelques exemples d'observations courantes relativement au présent article du *Règlement* :

- Le promoteur n'a pas reçu l'approbation éthique d'un CER avant le début de l'essai au lieu d'essai clinique.
- Le promoteur n'a pas reçu l'approbation éthique d'un CER pour les modifications apportées à un essai clinique existant avant d'appliquer

ces dernières au lieu d'essai clinique.

C.05.010e)



- e) à chaque lieu d'essai clinique, il y ait au plus un chercheur qualifié;

Interprétation

Le lieu d'essai clinique est l'endroit où se déroulent les activités liées à l'essai, par exemple l'administration ou la distribution de la drogue (directement ou par l'entremise d'une ordonnance) au sujet, et où le sujet revient en vue d'une évaluation subséquente (voir la définition de « lieu » ou d'« essai » à l'annexe A).

Le chercheur qualifié (CQ) est la personne qui est responsable auprès du promoteur de la conduite des activités de l'essai au lieu d'essai (voir la définition de CQ à l'annexe A).



Seul un **médecin ou un dentiste** (pour les soins dentaires seulement) **titulaire d'un permis d'exercice** qui est autorisé à dispenser des soins de santé en vertu des lois de la province du lieu de l'essai clinique peut assumer le rôle de CQ.

En outre, il doit figurer en tant que CQ sur le [formulaire d'engagement du chercheur qualifié](#) (ECQ). Il **ne peut y avoir plus d'un (1) CQ** par lieu d'essai.

Registres de délégation

Le CQ devrait conserver une liste des personnes dûment qualifiées à qui il a délégué des fonctions importantes liées à l'essai (ICH thème E6, section 4.1.5).

Le registre de délégation doit être lisible et dûment rempli; doivent clairement y figurer le nom (accompagné de la signature) des principaux membres du personnel, leurs principales fonctions ainsi que la date du début et de la fin de ces fonctions. Ce registre peut être utilisé (p. ex. par les surveillants et les inspecteurs) pour vérifier que tous les employés auxquels ont été déléguées des tâches de l'essai sont dûment qualifiés pour accomplir ces tâches.

Le registre de délégation devrait être rempli avant le début de l'étude et mis à jour selon les besoins. Le CQ devrait signer et dater le registre avant qu'une tâche soit déléguée. Aucune tâche spécifique à l'étude ne devrait être effectuée par le

personnel du lieu avant que le CQ ne consigne par écrit la délégation de la tâche et que la formation appropriée ait été suivie.

Dans le registre, le CQ peut désigner d'autres médecins ou, dans certains cas, d'autres professionnels appropriés (doctorants, infirmières, optométristes, etc.) pour qu'ils réalisent des procédures essentielles de l'essai et/ou prennent des décisions importantes relatives à l'essai (c.-à-d. les chercheurs secondaires). Cependant, le CQ est en tout temps responsable des actions et des décisions prises.

Le CQ peut également désigner des chercheurs secondaires (médecins ou dentistes qui répondent aux critères applicables au CQ) qui peut, lors d'absences de courtes durées seulement, assumer toutes les responsabilités du CQ. Le registre devrait bien expliquer qui agit à titre de CQ à quel moment. Il n'est pas nécessaire d'apporter des modifications dans les formulaires d'ILEC et d'ECQ dans le cas d'un intérim.

Lorsque des tâches sont déléguées à une personne responsable d'autres employés (infirmière gestionnaire qui s'occupe d'une équipe responsable de l'administration de la drogue de recherche, directeur de laboratoire, gestionnaire de pharmacie, etc.), il n'est pas nécessaire de consigner dans le registre la sous-délégation à chaque employé, à condition qu'il existe une preuve des qualifications de ces personnes.

Les procédures faisant partie de la pratique courante (p. ex. les radiographies de routine) ou des soins ponctuels (p. ex. les interventions aux urgences) et qui ne sont pas propres à l'étude n'exigent pas de formation particulière ou de délégation de la part du CQ (consulter la section C.05.010g) « Formation sur la recherche clinique »).



Parmi les tâches déléguées à consigner dans le registre de délégation, qui peuvent varier selon l'essai, figurent notamment, sans toutefois s'y limiter :

- l'obtention du consentement éclairé
- l'examen de l'admissibilité des sujets (critères d'inclusion et d'exclusion)
- la collecte, l'évaluation et la déclaration des incidents thérapeutiques (graves)
- l'administration de la drogue de recherche
- la comptabilisation de la drogue de recherche
- le prélèvement, le traitement et l'expédition d'échantillons biologiques
- la randomisation
- toute fonction exigeant une formation particulière (p. ex.

l'administration de questionnaires et d'échelles de psychiatrie)

- les antécédents médicaux
- l'examen physique
- la tenue de dossiers essentiels – la saisie des données de base
- la saisie des données du FEC
- la résolution des requêtes de données et la réponse à celles-ci (y compris leur signature)
- l'examen des résultats de laboratoire
- la correspondance avec le CER
- une section « autre tâche » devrait servir à déclarer et à assigner des fonctions propres du protocole

Formulaires d'information sur le lieu d'essai clinique

Un [formulaire d'ILEC](#) distinct n'est pas requis pour les endroits où des interventions médicales auxiliaires (p. ex. les examens d'imagerie et les prélèvements sanguins) sont effectuées. De multiples lieux peuvent être indiqués en copiant la partie 3 du formulaire d'ILEC autant de fois que nécessaire. Toutefois, si des changements sont apportés à un formulaire d'ILEC (p. ex. changement de CQ) une version modifiée doit être soumise à Santé Canada.

Par ailleurs, l'endroit où l'administration de la drogue de recherche a lieu, et l'endroit où le sujet se rend pour ses évaluations subséquentes, peuvent avoir une incidence sur la nécessité ou non de remplir un formulaire d'ILEC. Par exemple, si les chercheurs secondaires effectuent uniquement les visites de suivi et que le CQ est encore en mesure de superviser ces activités, la délégation et la description appropriées des activités à chacun des endroits devraient suffire, et il n'est donc pas nécessaire de remplir le formulaire d'ILEC pour l'autre lieu.

Voir la [Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques](#) pour obtenir des directives détaillées ou consulter [Essais cliniques : Foire aux questions](#) pour en savoir plus sur les formulaires d'ILEC et d'ECQ. Pour obtenir davantage d'éclaircissements, communiquer avec la Direction de Santé Canada concernée (DPT ou DPBTG).



Voici quelques exemples d'observations courantes relativement au présent article du *Règlement* :

- Plus d'un CQ était responsable de l'essai clinique au lieu d'essai.
- Le CQ n'était pas un médecin ou un dentiste autorisé à prodiguer des soins de santé en vertu des lois de la province où le lieu d'essai clinique était situé.

Remarque : Les observations concernant les « registres de délégation » sont habituellement consignées en vertu de l'article C.05.012 (Registres) du *Règlement*.

C.05.010f)



- 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;

Interprétation

Le promoteur doit désigner du personnel médical qui possède les qualifications requises pour fournir des conseils sur des questions ou des problèmes d'ordre médical liés à l'essai et avec qui il sera facile de communiquer. Au besoin, des consultants de l'extérieur peuvent être nommés à cette fin (ICH thème E6, section 5.3). Aux termes de l'alinéa C.05.010f) du *Règlement*, les soins médicaux dispensés aux sujets ainsi que les décisions prises en leur nom doivent toujours être supervisés par un médecin qualifié ou, le cas échéant, par un dentiste qualifié (voir aussi l'ICH thème E6, sections 2.7 et 4.3.1).

Le promoteur assigne au CQ la responsabilité de dispenser les soins de santé et de prendre les décisions médicales ainsi que de voir au bon fonctionnement quotidien du lieu d'essai clinique.

Il est recommandé que le CQ informe le médecin de premier recours du sujet du fait que celui-ci participe à l'essai si le sujet a un médecin de premier recours et s'il accepte que ce dernier en soit informé (ICH thème E6, section 4.3.3).

Durant et après la participation d'un sujet à un essai, le CQ doit veiller à ce que le sujet reçoive des soins médicaux appropriés pour tout incident thérapeutique lié à l'essai (y compris des résultats d'analyses significatifs sur le plan clinique). Le CQ doit tenir le sujet informé des soins de santé requis pour une ou des maladies intercurrentes dont le CQ a connaissance (ICH thème E6, section 4.3.2).

Supervision médicale adéquate de l'essai clinique

Chaque promoteur doit veiller à ce que l'essai clinique soit mené conformément aux BPC et à ce que, dans chaque lieu d'essai clinique, les soins de santé et les décisions médicales dans le cadre de l'essai clinique relèvent du CQ de ce lieu. Cela signifie que les activités qui relèvent du domaine de la prestation de soins de santé doivent être réalisées par un médecin ou un dentiste qualifié titulaire d'un permis d'exercice dans le cadre de son champ d'exercice ou de son expertise. Il peut s'agir du CQ ou d'une personne dûment qualifiée à qui le CQ a délégué ces activités. Toutes les activités déléguées doivent être consignées dans le registre de délégation.



Ces activités sont notamment, sans toutefois s'y limiter :

- les examens physiques
- l'examen et l'interprétation des résultats des épreuves diagnostiques et des analyses de laboratoire
- l'examen et l'évaluation des incidents thérapeutiques et des réactions indésirables graves à une drogue (RIGD)
- l'examen des critères d'admissibilité définis dans le protocole de l'étude

Le CQ doit superviser toute personne ou toute partie à qui sont déléguées des fonctions et des responsabilités effectuées à l'endroit où se déroule l'essai (ICH thème E6, section 4.2.5). La preuve de cette supervision en temps opportun peut être évaluée, pendant une inspection, par l'examen des signatures et des notes de dossier sur les données de base et les FEC, y compris les signatures électroniques le cas échéant, et par des entretiens avec le personnel de l'étude et le CQ. D'autres méthodes de vérification qui respectent les principes de l'ICH et qui sont adéquates pour le promoteur peuvent aussi être acceptables. Une justification appropriée devrait être utilisée et la méthode devrait être adéquatement consignée.



Voici un exemple d'observation courante relativement au présent article du *Règlement* :

- Les soins de santé et/ou les décisions médicales dans le cadre de l'essai clinique n'étaient pas supervisés par le CQ au lieu d'essai clinique.



- 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;

Interprétation

Le promoteur doit s'assurer que toute personne participant à la réalisation d'un essai clinique (p. ex. biostatisticiens, pharmacologues cliniques, médecins, coordonnateurs d'essai clinique, etc.) possède les connaissances, la formation et l'expérience requises pour exécuter les tâches qui lui sont confiées (voir aussi l'ICH thème E6, section 2.8).

Les qualifications doivent correspondre aux tâches que la personne doit accomplir.

Le promoteur doit également s'assurer que les personnes demeurent qualifiées à toutes les étapes de l'essai : de la conception à la réalisation de l'essai aux lieux d'essai, en passant par l'analyse des données et la rédaction des rapports définitifs sur l'essai clinique (ICH thème E6, section 5.4.1).



Des documents étayant les qualifications des personnes doivent être accessibles lors de l'inspection. Parmi ces documents peuvent figurer :

- les permis d'exercice
- les curriculum vitæ (CV)
- les copies de diplômes, de certificats et/ou d'attestations
- les documents certifiant la participation à une formation

Le CQ doit veiller à ce que toutes les personnes participant à l'essai soient adéquatement informées au sujet du protocole, des drogues de recherche et de leurs tâches et fonctions liées à l'essai (ICH thème E6, section 4.2.4).

Si le CQ/l'établissement fait appel aux services d'une personne ou d'une partie pour exécuter des tâches et fonctions liées à l'essai, le CQ/l'établissement doit s'assurer que cette personne ou cette partie est qualifiée pour exécuter ces tâches et fonctions liées à l'essai en vue d'assurer l'intégrité des tâches et fonctions effectuées et celle de toutes données générées (ICH thème E6, section 4.2.6).

Formation pour la recherche clinique

La formation devrait correspondre aux tâches liées à l'étude qu'exécutera le personnel et porter au moins sur les sections du protocole d'essai ayant trait aux responsabilités de la personne et sur les lignes directrices pertinentes, dont l'ICH thème E6. Il est aussi recommandé de connaître et de comprendre les exigences réglementaires (titre 5 de la partie C) relatives aux tâches déléguées qui sont liées à l'essai.



La formation peut prendre diverses formes, telles que :

- formation offerte par le promoteur (p. ex. aux réunions de démarrage de l'étude)
- formation à l'initiative du lieu d'essai (p. ex. aux réunions du personnel ou lors de séminaires)
- auto-formation (p. ex. lecture)
- événements ou documents préparés par l'industrie ou les associations de recherche clinique, ainsi que par les établissements d'enseignement

La fréquence de la formation devrait être proportionnelle à l'activité au lieu d'essai et être assez régulière pour assurer sans délai la formation du nouveau personnel de recherche clinique et pour que le personnel existant demeure familier avec les exigences. Le promoteur devrait décider de la fréquence de la formation selon les particularités du lieu et du protocole.

La documentation sur la formation devrait comprendre le contenu de cette formation, tels que les objectifs d'apprentissage, le registre des présences et la date de la formation. On pourra y trouver les diapositives des présentations, les manuels de cours, les attestations de formation, les procès-verbaux de réunions et les registres de présences, ou le CV à jour des membres du personnel accompagné des documents à l'appui.



Voici un exemple d'observation courante relativement au présent article du *Règlement* :

- Certaines des personnes collaborant à l'essai clinique n'avaient pas les études, la formation et l'expérience nécessaires pour accomplir les tâches qui leur avaient été 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;

Interprétation

Le consentement éclairé est le processus par lequel un sujet confirme de son plein gré sa volonté de participer à un essai particulier, après avoir été informé de tous les aspects de l'essai pouvant influencer sur sa décision (ICH thème E6, section 1.28). Les participants éventuels à l'essai clinique ont le droit de connaître les risques ou inconvénients prévisibles et les avantages escomptés de l'étude à laquelle ils envisagent de participer [ICH thème E6, sections 4.8.10 g) et h)].

Les risques et inconvénients ne doivent pas l'emporter sur les avantages prévus de la participation à l'essai (ICH thème E6, section 2.2). Les droits, la sécurité et le bien-être des sujets ont préséance et doivent l'emporter sur les intérêts de la science et de la société (ICH thème E6, section 2.3).

Le consentement éclairé est consigné sur un formulaire écrit, signé et daté (ICH thème E6, section 1.28). Le FCE doit être offert à chaque sujet dans l'une ou l'autre des langues officielles ou dans une autre langue s'il y a lieu. Il faut obtenir le consentement libre et éclairé de tous les sujets avant que ces derniers puissent participer à l'essai clinique (ICH thème E6, section 2.9). Un sujet qui participe à un essai clinique ne peut prendre part à aucun aspect de l'essai avant d'avoir passé (en personne ou à distance) par le processus de consentement éclairé avec un membre du personnel (médecin, infirmière de l'essai, coordonnateur de l'essai clinique, etc.) et d'avoir signé le FCE indiquant qu'il comprend le document et qu'il accepte de participer à l'essai. Ni le chercheur ni le personnel responsable de l'essai ne doivent forcer ou influencer indûment un sujet pour qu'il participe ou continue de participer à un essai (ICH thème E6, section 4.8.3). Un médecin qualifié devrait être disponible pour répondre aux questions d'ordre médical que le sujet pourrait avoir concernant sa participation à l'étude.

Le FCE original et toutes ses versions modifiées, ainsi que tout autre document d'information écrit à fournir aux sujets, doivent être approuvés par le CER avant d'être présentés aux participants à l'essai (ICH thème E6, section 4.8.1). Le CQ doit avoir mis en place un PON consigné par écrit pour l'obtention du consentement éclairé. Le personnel du lieu d'essai à qui le processus de consentement est délégué doit avoir la formation nécessaire et doit respecter le PON. Tout FCE modifié et approuvé par le CER doit être présenté aux sujets dès leur prochaine visite au lieu d'essai clinique, et le consentement des sujets doit être obtenu à nouveau aussitôt que possible, sauf si le promoteur et/ou le CER formulent des recommandations particulières.

Au moment d'obtenir le consentement éclairé et de fournir la documentation écrite requise, le chercheur doit respecter les exigences réglementaires applicables, les BPC et les principes éthiques découlant de la Déclaration d'Helsinki (ICH thème E6, section 4.8.1).



Santé Canada s'attend à ce que les promoteurs puissent démontrer que le sujet a lu et compris en entier le ou les documents de consentement éclairé. Pour ce faire, le sujet peut parapher chaque page du FCE ou ce dernier peut comprendre à la fin un énoncé indiquant que le sujet a lu et compris toutes les pages.

Le FCE devrait être paginé pour s'assurer que l'ensemble du document est présenté au sujet.

Les FCE présentés à Santé Canada par les promoteurs sont examinés dans le cadre de leur demande d'autorisation de mener un essai clinique.



Lors d'une inspection d'essai clinique, le FCE fait l'objet d'un examen visant à s'assurer que :

- la bonne version, celle approuvée par le CER, a été signée et datée par les sujets avant d'entamer toute procédure de l'étude
- les énoncés de risque présentés à Santé Canada sont inclus
- les demandes additionnelles et particulières de Santé Canada, du CER et/ou de l'établissement/hôpital sont incluses
- les nouveaux renseignements concernant la sécurité des patients/sujets sont inclus
- les nouveaux renseignements ont été communiqués aux sujets dans l'une ou l'autre des langues officielles, ou dans une autre langue s'il y a lieu

D'autres directives concernant le processus et la formule de consentement éclairé figurent à la section 4.8 de l'ICH thème E6 et dans la version actuelle de l'[Énoncé de politique des trois conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains \(EPTC2 2014\)](#), en particulier au chapitre 3. Elles peuvent aussi être obtenues du CER local qui approuve l'étude.

FCE modifiés

La section 4.8.2 de l'ICH thème E6 mentionne que les sujets participant à un essai clinique doivent être informés de l'ajout de nouveaux renseignements aussitôt qu'ils deviennent disponibles, puisqu'ils peuvent influencer sur le désir du sujet de vouloir participer à l'essai. Les nouveaux renseignements doivent être expliqués rapidement au sujet ou à son représentant légal, surtout s'ils peuvent avoir des répercussions immédiates sur la santé du sujet. Tout formulaire de consentement éclairé ou document d'information révisé doit recevoir l'approbation du CER avant d'être fourni aux participants, sauf si l'information doit être fournie immédiatement pour des raisons de sécurité.

Le sujet devrait signer le FCE révisé au plus tard à la prochaine visite prévue, si cela est possible. Il est recommandé au lieu d'essai clinique de disposer d'un système de contrôle du processus d'obtention des nouveaux consentements, notamment la consignation et le suivi de toutes les versions du FCE, les approbations de Santé Canada et du CER ainsi que les nouveaux consentements des sujets. Ce système est d'autant plus utile lorsque les modifications et/ou le nombre de sujets inscrits à l'étude sont nombreux.

Sujets incapables de donner leur consentement éclairé

Lorsqu'un essai clinique (à visées thérapeutiques ou non thérapeutiques) porte sur des sujets qui peuvent uniquement participer à l'essai avec le consentement de leur représentant légal (p. ex. mineurs ou patients atteints de démence grave), le sujet doit être renseigné sur l'essai dans les limites de sa compréhension et, s'il le peut, le sujet doit signer et dater personnellement le formulaire de consentement éclairé (ICH thème E6, section 4.8.12). Pour ce processus, une procédure écrite devrait être suivie. Le processus peut être intégré à un PON existant pour l'obtention du consentement éclairé ou constituer une procédure distincte.

Selon la section 4.8.15 de l'ICH thème E6, dans des situations d'urgence, lorsqu'il est impossible d'obtenir le consentement préalable du sujet, le consentement de son représentant légal, si celui-ci est présent, doit être demandé. Lorsqu'il est impossible d'obtenir le consentement préalable du sujet et que son représentant légal n'est pas disponible, la participation du sujet doit être assujettie aux mesures décrites dans le protocole ou dans un autre document, avec l'approbation écrite du CER, pour

protéger les droits, la sécurité et le bien-être du sujet et assurer le respect des exigences réglementaires applicables.

Le sujet ou son représentant légal doit être informé de l'essai le plus rapidement possible et il faudra obtenir son consentement pour poursuivre cet essai ou tout autre consentement approprié (voir l'ICH thème E6, section 4.8.10).

Jeûne avant la signature du FCE

L'acceptabilité d'une telle pratique devrait relever d'une décision prise au cas par cas étant donné qu'il faut, dans la mesure du possible, obtenir le consentement éclairé lorsque le sujet de l'essai clinique est dans un état d'esprit qui lui permet de prendre une décision éclairée relativement à sa participation à l'étude.

La pratique du jeûne avant la visite de sélection est parfois utilisée au bénéfice des sujets (ceux se déplaçant de l'extérieur de la ville, personnes âgées ou handicapées qui ont de la difficulté à se rendre au lieu d'essai, etc.). Cette pratique permettrait au sujet de consentir et de débiter l'essai en même temps. Pour remédier à cette situation, le FCE peut être posté ou la raison pour laquelle cette méthode est utilisée peut être documentée (p. ex. une note ajoutée au dossier). Lorsqu'il s'agit d'une pratique courante du lieu d'essai, le PON du lieu relatif à l'obtention du consentement éclairé doit intégrer ce processus. En outre, des documents justifiant cette pratique doivent être accessibles et devraient inclure les motifs de la décision ainsi que l'évaluation des risques pour s'assurer que tout risque pour le sujet est atténué.

FCE électroniques

L'utilisation de FCE électroniques est généralement acceptable si l'ensemble des exigences réglementaires applicables ainsi que celles de l'ICH sont satisfaites.



Parmi ces exigences, citons entre autres les suivantes, sans toutefois s'y limiter :

- le système doit être adéquatement validé (ICH thème E6, section 5.5.3), avec des procédures consignées par écrit, et une formation adéquate
- tous les éléments requis (C.05.010h); ICH thème E6, section 4.8.10) doivent être présents dans le FCE
- les renseignements doivent être conservés pendant 25 ans [C.05.012(4)]

En outre, le processus d'obtention du consentement éclairé au moyen d'un formulaire électronique doit être bien détaillé dans un PON, notamment la façon dont le formulaire sera expliqué au sujet de l'essai clinique et dont il sera discuté (le sujet aura-t-il la possibilité de signer une copie papier ou d'apporter une copie à la maison, ou aura-t-il accès un exemplaire électronique signé, etc.).

Il existe également des exigences applicables à la signature électronique du FCE s'il s'agit de la méthode qui sera utilisée par le sujet pour signer le FCE. Les signatures électroniques ne sont jugées acceptables que si le système électronique est pleinement validé. Des mesures de contrôle appropriées devraient être en place pour confirmer que la signature est bel et bien celle de la personne qui l'a appliquée. Un accès limité ou des mots de passe devraient être utilisés à cette fin. Le sujet participant à l'essai clinique doit comprendre qu'une signature électronique équivaut à une signature manuscrite.

Pour obtenir davantage d'information sur la **validation du système informatique**, voir la **section 5.12, Registres (C.05.012)** du présent document.



Voici un exemple d'observation courante relativement au présent article du *Règlement* :

- Le promoteur n'a pas obtenu le consentement éclairé écrit de toutes les personnes avant qu'elles participent à l'essai clinique ou à sa version modifiée.

C.05.010i)



- i) les exigences relatives aux renseignements et registres prévues à l'article C.05.012 soient respectées;

Interprétation

La collecte et la tenue de dossiers d'essai clinique, y compris la conservation des registres, sont des composants essentiels de tout essai clinique. Le promoteur doit veiller à ce que toutes les données concernant l'essai soient enregistrées, traitées et stockées de manière à ce qu'elles puissent être correctement présentées, interprétées et vérifiées (ICH thème E6, section 2.10).

La **section 5.12, Registres (C.05.012)** comporte davantage de directives concernant les renseignements et les registres.



- j) la drogue soit fabriquée, manutentionnée et emmagasinée 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.02.026¹;

Interprétation

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) font partie d'un système qualité qui concerne la fabrication et l'analyse des ingrédients pharmaceutiques actifs ainsi que des produits pharmaceutiques, radiopharmaceutiques, biologiques et vétérinaires. Ces pratiques garantissent que ces produits sont fabriqués selon les normes les plus élevées, ce qui assure leur innocuité lors de leur usage chez les humains et les animaux. Les BPF s'appliquent aussi à la fabrication des drogues destinées aux essais cliniques.

Les [Lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication \(BPF\) des drogues \(GUI-0001\)](#) ou les [Bonnes pratiques de fabrication \(BPF\) des ingrédients pharmaceutiques actifs \(IPA\) - \(GUI-0104\)](#) sont accessibles sur le site Internet de Santé Canada.

De plus amples renseignements sur les exigences relatives aux BPF pour les drogues destinées aux essais cliniques figurent dans le [Document d'orientation : Annexe 13 à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication : Médicaments utilisés dans les essais cliniques \(GUI-0036\)](#), ainsi qu'aux sections 2.12, 5.14 et 8.2.16 de l'ICH thème E6.

Le certificat d'analyse des drogues de recherche est considéré comme une preuve suffisante de conformité aux BPF. Il revient au promoteur de déterminer quelles autres approches pourraient être envisagées par Santé Canada afin d'assurer la conformité aux BPF. Ces autres approches pourraient être prises en considération si elles s'accompagnent d'une justification valable. Le promoteur doit conserver la documentation concernant la conformité aux BPF.



Il convient de noter que les **autres drogues commercialisées** destinées à l'essai qui ne sont **pas mentionnées dans la LNO** (et ne sont donc pas considérées comme des drogues de recherche) doivent :

(1) Les articles C.02.019, C.02.025 et C.02.026 portent sur l'analyse de la drogue et la conservation des échantillons.

- avoir reçu un AC et/ou une DIN; **ou**
- être un équivalent canadien commercialisé provenant d'un territoire étranger acceptable (à savoir l'Australie, la Suisse, le Japon, l'Union européenne, les États-Unis); **et**
- être utilisées dans les limites de l'autorisation de mise en marché

Pour en savoir davantage, voir la [Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demande d'essais cliniques.](#)

Traçabilité des drogues de recherche

Toutes les drogues figurant dans la LNO sont considérées comme des drogues de recherche; par conséquent, elles doivent être conformes au titre 5 de la partie C du *Règlement*. Le promoteur d'un essai clinique doit s'assurer que la drogue destinée à l'essai clinique est fabriquée, entreposée et manipulée selon les BPF.

Le promoteur doit mettre en place et maintenir un système permettant de retracer les drogues de recherche lors de l'approvisionnement, de la fabrication, du conditionnement, de l'entreposage, du transport et de l'expédition au CQ/lieu d'essai clinique où le produit est utilisé, de l'administration de la drogue aux sujets de l'essai clinique jusqu'à la réconciliation et à l'élimination ou à la destruction de la drogue. Le système doit recueillir assez de détails pour permettre d'établir un lien entre chaque drogue destinée à un essai clinique et chaque sujet qui l'a reçue. Lorsque la chaîne de distribution compte plusieurs parties (p. ex. pharmacie, ORC, entrepôt centralisé), le promoteur doit s'assurer que le rôle de chaque partie est clairement défini par écrit.

Selon l'article C.05.012 du *Règlement*, pour démontrer la traçabilité, il y a lieu de tenir des registres concernant la livraison de la drogue destinée à l'essai clinique au lieu d'essai, l'inventaire au lieu d'essai, la quantité utilisée par chaque sujet, et le retour de la partie non utilisée de la drogue au promoteur ou tout autre sort destiné à la partie non utilisée.



Ces registres devraient préciser notamment, sans toutefois s'y limiter :

- les dates
- les quantités
- les numéros de lot/série
- les dates limite d'utilisation
- les numéros de code uniques attribués aux drogues et aux sujets participant à l'essai

L'étiquetage approprié et conforme à l'article C.05.011 du *Règlement* constitue un élément essentiel de ce processus (voir la section 5.11 du présent document).

Conditions d'entreposage et de transport

En adoptant une approche fondée sur les risques, le promoteur devrait indiquer les conditions critiques d'entreposage et de transport en tenant compte de l'étiquette et des données existantes sur la stabilité du produit. Des justifications scientifiques/techniques devraient être disponibles pour démontrer que la qualité du produit n'est pas altérée.



Au moment de déterminer la méthode à adopter concernant l'entreposage et le transport, le promoteur devrait notamment tenir compte des facteurs suivants :

- la nature du produit de recherche (p. ex. comprimés sensibles à la température ou stables)
- les moyens de transport et la distance parcourue, ainsi que les variations saisonnières possibles
- les précautions particulières de manutention (p. ex. humidité relative, exposition à la lumière, recours à la glace sèche)
- le niveau de contrôle des conditions d'entreposage (p. ex. aires à environnement contrôlé, comme un hôpital vs un cabinet de médecin)
- le contenant approprié au transport, le type d'emballage

Des conditions d'entreposage et de transport inadéquates peuvent empêcher le promoteur de retracer la drogue destinée à l'essai clinique et en compromettre la qualité et l'innocuité. Par exemple, des registres d'expédition et de réception mal remplis peuvent mener à la « disparition » de drogues. En outre, le défaut de maintenir les températures de transport et d'entreposage peut entraîner une perte d'efficacité de la drogue ou en compromettre l'innocuité.

Le promoteur doit pouvoir démontrer que le produit a été manutentionné et entreposé dans la plage de températures indiquée sur l'étiquette. Si la drogue risque d'être exposée à des températures en dehors de la plage, le fabricant doit pouvoir fournir des données sur la stabilité prouvant ainsi que la drogue n'est pas altérée dans de telles conditions. Si le fabricant n'est pas en mesure de fournir de données sur la stabilité, il doit expliquer de façon satisfaisante pourquoi l'analyse n'a pas été effectuée, ou le promoteur doit prendre des dispositions pour s'assurer que la

drogue n'est pas exposée à des températures extrêmes (p. ex. utilisation de contenants d'expédition validés).

Ces directives s'appliquent également aux drogues commercialisées utilisées dans les essais cliniques en tant que drogues de recherche. Elles s'appliquent aussi à toutes les conditions requises, y compris aux températures ambiantes. Si le produit de recherche est entreposé conformément à l'information sur l'étiquette dans une aire à environnement contrôlé au lieu de l'essai clinique, une approche fondée sur les risques sera utilisée.

Les [Lignes directrices concernant le contrôle de la température des médicaments pendant l'entreposage et le transport \(GUI-0069\)](#) et la [Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Essais de stabilité des nouveaux produits et substances médicamenteux : ICH thème Q1A\(R2\)](#) renferment les lignes directrices complètes concernant le transport et l'entreposage des drogues destinées à un essai clinique.



Ces lignes directrices s'appliquent **non seulement** aux drogues devant être réfrigérées ou congelées lors du transport et de l'entreposage, mais également à celles devant être transportées et entreposées à la température ambiante.



Voici quelques exemples d'observations courantes relativement au présent article du *Règlement* :

- La drogue n'a pas été fabriquée conformément aux BPF.
- La drogue n'a pas été manipulée et entreposée conformément aux BPF.

5.11 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'emmagasinage recommandées de la drogue;
- e) le numéro de lot de la drogue;
- f) le 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.03.201², les renseignements exigés par le sous-alinéa C.03.202(1)b)(vi)³.

Interprétation

Au sens de l'article 2 de la [Loi sur les aliments et drogues](#), sont assimilées aux étiquettes les inscriptions, mots ou marques accompagnant les aliments, drogues, cosmétiques, instruments ou emballages s'y rapportant. Le terme « emballage » désigne notamment tout récipient, emballage ou autre conditionnement contenant, en tout ou en partie, un aliment, une drogue, un cosmétique ou un instrument.



Le promoteur doit s'assurer que l'étiquetage de la drogue destinée à l'essai clinique satisfait aux exigences de l'article C.05.011 du titre 5 de la partie C du *Règlement*. Les **renseignements requis**, énumérés dans cet article (voir l'encadré ci-haut) doivent accompagner chaque contenant de la drogue, et ils doivent être rédigés **en français et en anglais**.

La définition de l'étiquette permet que les renseignements requis accompagnent la drogue (contenant principal, contenant secondaire, dépliant d'accompagnement, etc.).

Tant que l'étiquette contient tous les renseignements requis dans les deux langues officielles, les exigences de l'article C.05.011 du *Règlement* sont considérées comme

-
- (2) **C.03.201** Dans le présent règlement, « **produit pharmaceutique radioactif** » s'entend d'une drogue qui se caractérise par la désintégration spontanée du noyau instable accompagnée de l'émission de particules nucléaires ou de photons.
 - (3) **C.03.202 (1)** L'emballage d'un produit pharmaceutique radioactif, sauf s'il s'agit d'un générateur de radionucléide, doit porter,
 - b)** sur l'étiquette extérieure
 - (vi)** le symbole de mise en garde contre les rayonnements figurant à l'annexe 3 du [Règlement sur la radioprotection](#) et la mention « RAYONNEMENT — DANGER — RADIATION »,

satisfaites. Toutefois, la traçabilité du lot de fabrication devrait être assurée sur l'étiquette directement fixée à la drogue de recherche (soit le contenant principal), de façon à l'identifier et à savoir quelle unité a été administrée à chacun des sujets, au besoin.

L'étiquetage adéquat d'une drogue destinée à un essai clinique, par des renseignements et un numéro de lot permettant de l'identifier, est essentiel pour en garantir la traçabilité ainsi que pour s'assurer qu'elle est administrée au bon sujet de l'essai clinique, qu'elle est entreposée dans les bonnes conditions (notamment à la bonne température) et que sa date limite d'utilisation n'est pas dépassée. L'étiquetage doit être conforme aux exigences réglementaires de l'article C.05.011, et le produit doit être codé de manière à ce que l'essai soit effectué à l'insu, le cas échéant (ICH thème E6, section 5.13.1).

Il reviendrait au promoteur de déterminer la façon de se conformer aux exigences d'étiquetage de cette disposition, à condition que le système en place soit validé et traçable, et qu'il ne compromette pas la sécurité du patient ou la qualité du produit. Une raison et une justification devraient être utilisées.

Pour obtenir plus d'information à propos de l'étiquetage, voir la section 8.7 du [*Document d'orientation : Annexe 13 à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication : Médicaments utilisés dans les essais cliniques \(GUI-0036\)*](#).

Numéros de lot de la drogue destinée à l'essai clinique

Le numéro de lot sur l'étiquette d'une drogue permet d'en assurer la traçabilité jusque dans les registres du fabricant en cas de problème ou de rappel de la drogue. Dans le cas des essais cliniques menés à l'insu, le promoteur doit veiller à ce que les renseignements sur l'étiquette ne compromettent pas l'insu. Si le numéro de lot du fabricant figure sur l'étiquette de la drogue destinée à l'essai clinique, l'insu de l'essai clinique pourrait en être compromis.

Les identifiants autres que le « lot » ou numéro de « (L) » (p. ex. un numéro de lot de fabrication, un numéro de trousse ou un code à barres) peuvent être jugés conformes à l'article C.05.011 si la traçabilité est assurée. Si un code à barres fait figure d'identifiant sur l'étiquette, le code figurant sur l'étiquette de la drogue doit sans difficulté, par l'entremise d'un système informatique validé, mener à des renseignements (p. ex. le numéro de lot et la date limite d'utilisation). Lors d'une inspection, Santé Canada peut vérifier s'il y a bel et bien un système de traçabilité en place assurant la sécurité des patients et que le système informatique, le cas échéant, est pleinement validé (voir la section 5.12, Registres).

Date limite d'utilisation de la drogue destinée à l'essai clinique



Au sens de l'article C.01.001 du *Règlement*, la date limite d'utilisation est :

- a) s'agissant d'une drogue sous forme posologique, celles des dates ci-après qui est antérieure à l'autre, indiquée au moins par l'année et le mois :
 - (i) la date jusqu'à laquelle la drogue conserve l'activité, la pureté et les propriétés physiques précisées sur l'étiquette,
 - (ii) la date après laquelle le fabricant recommande de ne plus utiliser la drogue;
- b) s'agissant d'un ingrédient actif, celle des dates ci-après qui s'applique, indiquée au moins par l'année et le mois :
 - (i) la date de nouvelle analyse,
 - (ii) la date après laquelle le fabricant recommande de ne plus utiliser l'ingrédient actif.

Au cours d'une inspection, Santé Canada peut vérifier que la drogue destinée à l'essai clinique porte une date limite d'utilisation valide. Une telle date garantit que la drogue respecte les normes relatives à l'activité, à la pureté et aux propriétés physiques.

Si les études de stabilité visant à étayer la date limite d'utilisation de la drogue destinée à l'essai clinique sont toujours en cours au moment de l'étiquetage, les dates suivantes peuvent être jugées acceptables au lieu de la date limite d'utilisation :

- une date de nouvelle analyse sur l'étiquette si le promoteur possède des données confirmant la durée de conservation prolongée de la drogue
- une date de fabrication figurant sur l'étiquette, pourvu que le lieu d'essai clinique où la drogue est dispensée possède un document du promoteur étayant la durée de conservation de la drogue. Le promoteur doit disposer de données corroborant la durée de conservation de la drogue. À titre d'exemple, ce principe s'appliquerait aux produits radiopharmaceutiques.

Le processus susmentionné devrait être consigné par écrit; des procédures et des systèmes de contrôle de la qualité devraient être en place et conformes à la DEC approuvée. Le tout doit se faire conformément aux principes des BPF et aux PON particuliers. Ces renseignements additionnels sur l'étiquette devraient être correctement décrits dans la documentation sur l'essai et dans les registres de conditionnement.

Dans les cas où le produit de recherche doit être reconstitué ou préparé avant d'être administré au sujet, le promoteur doit pouvoir démontrer que la drogue utilisée au lieu d'essai clinique satisfait à toutes les exigences de l'article C.05.011. La reconstitution ou la préparation d'une drogue destinée à un essai clinique devrait se faire conformément au protocole de l'essai clinique et être décrite par écrit. Il est recommandé que figurent sur l'étiquette de tout nouvel emballage de drogue une date limite d'utilisation et des renseignements sur la reconstitution ou la préparation de la drogue. Les conditions requises d'entreposage doivent figurer dans la documentation accompagnant la drogue.

Le promoteur doit pouvoir démontrer, grâce à des données adéquates, que la drogue destinée à l'essai clinique conserve ses propriétés (activité, qualité et innocuité) durant sa période d'utilisation.

Pour obtenir des directives détaillées, voir la section 8.7 du [Document d'orientation : Annexe 13 à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication : Médicaments utilisés dans les essais cliniques \(GUI-0036\)](#).

Étiquettes de drogues commercialisées servant de comparateurs

Il est acceptable qu'une drogue commercialisée utilisée dans un essai clinique à titre de comparateur (voir le glossaire pour la définition du mot « comparateur ») soit étiquetée selon son autorisation de mise en marché (AC ou DIN), notamment selon les articles pertinents de la [Loi sur les aliments et drogues](#) et de ses règlements d'application, si l'étiquetage de la drogue commercialisée convient à l'essai. Les exigences de l'article C.05.011 ne s'appliqueraient pas dans ce cas.

Toutefois, une drogue commercialisée servant de comparateur qui est utilisée hors étiquette doit être conforme aux exigences de l'article C.05.011, à moins qu'elle n'ait pas été considérée comme un médicament expérimental dans le contexte de l'essai clinique en question, sur la base de l'évaluation de la demande. Pour plus d'information, voir l'[Avis aux intervenants : Déclaration sur l'utilisation expérimentale de médicaments commercialisés lors d'essais cliniques](#). Dans le cas des essais cliniques menés à l'insu, le promoteur doit veiller à ce que l'information sur l'étiquette ne compromette pas l'insu.



Voici un exemple d'observation courante relativement au présent article du *Règlement* :

- Les renseignements requis ne figuraient pas sur l'étiquette de la drogue.

5.12 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.

Interprétation

Selon le paragraphe C.05.012(4), le promoteur doit conserver pendant 25 ans tous les registres visés au présent titre. Les promoteurs peuvent aussi devoir tenir des registres en vertu des lois provinciales, des politiques institutionnelles ou des ententes contractuelles avec les CQ, les CER ou d'autres entités. Lorsqu'il est impossible de respecter les deux ensembles d'exigences, la réglementation fédérale prévaut et les registres doivent être conservés pendant 25 ans.



Les exigences de conservation des registres du titre 5 de la partie C s'appliquent également aux essais cliniques sur des **drogues qui ne seront jamais commercialisées**, et ce, quelle que soit la signification statistique des données de l'essai.

Par conséquent, les registres d'essai clinique créés et/ou utilisés durant la conduite d'un essai statistiquement négatif doivent être conservés conformément aux exigences réglementaires décrites dans le présent document et dans le *Règlement*.

Toutes les données concernant l'essai clinique doivent être enregistrées, traitées et stockées de manière à ce qu'elles puissent être correctement présentées, interprétées et vérifiées. Ce principe des BPC de l'ICH s'applique à tous les registres auxquels le présent document d'orientation fait référence, peu importe le type de support utilisé (ICH thème E6, section 2.10).

Les inspecteurs de Santé Canada doivent pouvoir consulter tous les registres de l'essai clinique lors de l'inspection (ICH thème E6, section 4.9.7), conformément à l'article 23 de la Loi. Bien que le CQ attribue un identificateur unique à chacun des sujets participant à l'essai

pour protéger son identité lorsqu'il consigne des incidents thérapeutiques et/ou d'autres données se rapportant à l'essai (ICH thème E6, section 1.58), les sujets participant à l'essai clinique donnent à Santé Canada un accès direct à leur dossier médical en signant le FCE, lequel doit comprendre une déclaration à cet effet, conformément à la section 4.8.10 n) de l'ICH thème E6.

Rôles et responsabilités quant à la conservation des dossiers (promoteurs, CQ et CER)

Habituellement, plusieurs parties se partagent la responsabilité de conserver les registres après délégation par le promoteur. Cependant, le promoteur a la responsabilité ultime de veiller à ce que toutes les parties collaborant à la conduite de l'essai respectent les exigences relatives à la tenue des registres.

Promoteur

Le titre 5 de la partie C du *Règlement* indique clairement que c'est au promoteur qui présente la DEC que l'autorisation de vendre ou d'importer une drogue destinée à un essai clinique est accordée. Le promoteur de l'essai clinique est en définitive responsable de tenir tous les registres durant la période requise de tenue des registres.

Le promoteur doit tenir des registres complets et précis afin de démontrer que l'essai clinique est mené conformément au *Règlement* et aux BPC (ICH thème E6, sections 5.5.6 et 5.5.7).

- Puisque le promoteur est responsable des registres de l'étude, il est recommandé qu'il clarifie dès le début de l'essai, avec le CQ, quels documents sont considérés comme des documents de base et la méthode utilisée pour la tenue des registres.
- Le promoteur peut déléguer la conservation des registres à des tiers (p. ex. CQ, ORC, laboratoire et autres). À titre de partie responsable de la conduite de l'essai clinique, le promoteur doit faire part de ses attentes aux tiers et s'attendre à ce que tous ceux qui s'occupent de la gestion des registres de l'essai clinique fassent preuve de diligence raisonnable. Ainsi, avant le début de l'essai, le promoteur doit conclure par écrit des ententes avec les tiers pour s'assurer de la pleine conformité aux exigences réglementaires relatives aux registres.
- Les procédures écrites et la formation du personnel pour l'application de celles-ci devraient être consignées de façon à démontrer que les registres ont été tenus et conservés de façon appropriée et uniforme. Les procédures peuvent être propres à l'essai ou au lieu d'essai et être fournies par le promoteur ou le tiers à qui la responsabilité a été déléguée.
- Lorsque survient un transfert des droits de propriété du promoteur, la conservation des registres demeure la responsabilité du promoteur initial qui a présenté la DEC, à

moins qu'une entente écrite différente soit prise avec le nouveau propriétaire. En outre, avant que l'essai clinique commence, le promoteur devrait disposer d'une procédure écrite concernant la conservation des registres décrivant les mesures à prendre dans l'éventualité où le promoteur cesserait d'exister.

- Le promoteur doit s'assurer que le CQ a le contrôle des données du FEC transmises au promoteur et qu'il peut constamment y accéder. Le promoteur ne doit pas avoir le contrôle exclusif de ces données (ICH thème E6, section 8.1).

Chercheur qualifié

Un CQ est responsable de la bonne conduite de l'essai clinique à son lieu d'essai. Il est à noter qu'un CQ indépendant, finançant lui-même l'essai clinique qu'il entreprend, est responsable de tous les aspects de cet essai, tant à titre de CQ que de promoteur.

- Le CQ doit s'assurer que les registres essentiels créés et/ou utilisés sous sa supervision, y compris tous les documents de base, sont conservés conformément aux exigences du *Règlement* et à l'entente écrite conclue avec le promoteur avant le début de l'essai clinique (ICH thème E6, section 4.9.4).



Les lieux d'essai qui **ne sélectionnent pas ni n'inscrivent aucun sujet** dans un essai clinique donné et à qui le promoteur n'a délégué aucune responsabilité relativement à la conservation des registres d'essai clinique n'ont pas à conserver de registre conformément au titre 5 de la partie C. Puisque le promoteur d'un essai clinique est responsable de la tenue de tous les documents, le CQ devrait consulter le promoteur pour confirmer les exigences en la matière avant de détruire quelconque document.

Les lieux d'essai comptant des **sujets non sélectionnés mais aucun sujet inscrit** à un essai clinique en particulier doivent conserver tous les registres, notamment ceux portant sur les sujets non sélectionnés, pendant toute la période de conservation des registres visée au titre 5 de la partie C. Tous les documents de base doivent également être conservés pendant toute la période de conservation des registres, même si un sujet se retire de l'essai clinique.

- Des mesures appropriées doivent être prises pour prévenir la destruction accidentelle ou prématurée des registres (ICH thème E6, section 4.9.4).
- Des ententes écrites doivent être conclues entre toutes les parties concernées décrivant les procédures relatives à la conservation des registres conformément au *Règlement*.

- Par exemple, les CQ réalisant des essais cliniques dans un hôpital ou une clinique médicale devraient conclure une entente par écrit (p. ex. contrat, politique ou PON), s'il y a lieu, avec l'établissement garantissant que les dossiers de l'hôpital et/ou les dossiers médicaux des sujets de l'essai clinique seront conservés selon les règlements fédéraux, ces derniers ayant préséance sur les lois et règlements provinciaux lorsqu'il y a conflit.
- Les ententes doivent également décrire les conditions de conservation des registres, comme l'endroit où ils seront conservés, ainsi que la procédure à suivre pour assurer la conservation des registres durant la période de 25 ans si l'entreprise cessait d'exister ou si le CQ rompait son affiliation avec l'établissement pour divers motifs (p. ex. fermeture de cabinet, retraite, nouveau poste ailleurs, décès).
- Le CQ peut, avec l'accord du promoteur, déléguer les tâches liées aux registres à d'autres parties, telles que la pharmacie de l'établissement, un laboratoire local ou une clinique de radiographie :
 - avant le début de l'essai clinique, le CQ et le tiers à qui les fonctions sont déléguées doivent signer et dater un document décrivant les tâches déléguées. La délégation des tâches peut être modifiée au besoin en cours d'essai clinique;
 - les limites de la délégation, notamment la conservation des registres créés par l'autre partie, doivent être clairement indiquées;
 - les tâches non déléguées demeurent la responsabilité directe du CQ ou du promoteur, selon l'entente écrite conclue entre ces deux parties. Cependant, la responsabilité de superviser les tâches déléguées appartient toujours au CQ puisqu'il est responsable de l'essai au lieu d'essai.
- Le CQ/l'établissement doit tenir des documents de base et des dossiers liés à l'essai qui soient adéquats et précis et qui incluent l'ensemble des observations pertinentes concernant les sujets de chaque lieu où se déroule l'essai. Les données de base doivent être **attribuables, lisibles, contemporaines, originales, exactes et complètes (ALCOEC)**. Les changements qui y sont apportés doivent pouvoir être traçables, ne pas rendre l'entrée originale illisible et pouvoir être expliqués au besoin (p. ex. à l'aide d'une piste de vérification) (ICH thème E6, section 4.9.0).
- La section 4.9.1 de l'ICH thème E6 précise que le CQ doit veiller à ce que les données figurant dans les FEC et dans tous les autres rapports requis soient exactes, complètes, lisibles et présentées rapidement au promoteur. De plus, la section 4.9.2 de l'ICH thème E6 mentionne que les données consignées dans les FEC, qui sont tirées des documents de base, doivent correspondre aux données figurant dans ces documents, sinon les écarts devront être expliqués.

- Toute modification ou correction apportée à un FEC, dans sa version papier ou électronique, doit être datée, paraphée et expliquée (si nécessaire), et ne doit pas rendre illisible l'entrée originale (ICH thème E6, section 4.9.3).
- Toute modification apportée à un FEC, y compris aux FEC électroniques, doit être vérifiable ou pouvoir être retracée. Le promoteur doit fournir au CQ des directives (comme des procédures écrites) sur la façon de faire ces corrections et de les consigner (ICH thème E6, section 4.9.3).
- Les procédures écrites doivent garantir que les modifications ou corrections apportées aux FEC par le représentant désigné du promoteur sont consignées, expliquées et approuvées par le chercheur. Le CQ doit conserver des dossiers faisant état des modifications et des corrections (ICH thème E6, section 4.9.3).

Types de documents

Conformément à l'article C.05.012 du *Règlement* et à la section 8 « Documents essentiels à la réalisation d'un essai clinique » de l'ICH thème E6, différents types de documents doivent être créés et conservés avant, pendant et après la réalisation de l'essai clinique.

Documents essentiels

Tout document créé et/ou utilisé durant l'essai clinique permettant d'évaluer le déroulement d'une étude et la qualité des données produites (ICH thème E6, section 1.23).



Voici des exemples de documents essentiels :

- la brochure du chercheur (notamment les dossiers concernant chaque modification)
- les rapports sur les incidents thérapeutiques graves (ITG) et les réactions indésirables graves à la drogue (RIGD) survenus au Canada ou à l'étranger
- les renseignements sur la chimie et la fabrication
- les registres sur l'inscription des sujets d'essai clinique
- les registres sur l'expédition, la réception, l'aliénation, le retour et la destruction de la drogue
- les formulaires d'engagement du chercheur qualifié (ECQ) signés et datés (essais de phases I-IV)
- le protocole et ses modifications
- les FCE approuvés par le CER
- les attestations du CER signées et datées

- les procédures opératoires normalisées (PON)
- les registres de formation du personnel du lieu d'essai
- les documents de base

Documents de base

Type de documents essentiels constitué des documents, données et dossiers originaux (ICH thème E6, section 1.52).



Voici des exemples de documents de base :

- les FCE signés et datés
- les dossiers de l'hôpital
- les dossiers médicaux du lieu d'essai clinique et du cabinet du médecin
- les registres de laboratoire
- les registres sur les équipements médicaux
- les radiographies
- les journaux des sujets
- les registres de rendez-vous/planification
- les registres sur les incidents thérapeutiques et les réactions indésirables à la drogue (RID)
- les registres de distribution des drogues de la pharmacie
- les registres de comptabilisation de la drogue

Les documents essentiels et/ou de base peuvent être sur support papier, magnétique ou électronique (ICH thème E6, section 8). Il est acceptable de transférer les dossiers essentiels et/ou de base sur un support secondaire (voir la section « Transfert de dossiers sur un support secondaire » plus loin).

Les documents essentiels pour l'essai doivent être complétés ou allégés lorsque cela est justifié (avant l'ouverture de l'essai), selon l'importance et la pertinence des documents propres à l'essai (ICH thème E6, section 8.1).

Une méthode d'identification des données requérant des documents de base devrait être en place, et les lieux d'essai peuvent ensuite déclarer les types de documents de base (p. ex. basés sur les dossiers papier, dossier électronique, une combinaison des deux).

Seuls les documents particuliers et uniques appartenant exclusivement au promoteur, au CER, au CQ ou à d'autres entités doivent être conservés à la fin ou à l'arrêt de l'essai. Il n'est pas obligatoire de conserver des copies des originaux.

Le CQ/l'établissement doit contrôler tous les documents et dossiers essentiels produits par le CQ/l'établissement avant, pendant et après l'essai (ICH thème E6, section 8.1).

Afin de permettre la traçabilité de toutes les données de base, tout document de base devrait être signé et daté par la personne qui recueille, consigne, examine et/ou évalue les renseignements ou les données.



La **signature d'un document de base et l'indication de la date** comme preuve de son examen est une pratique courante souvent sanctionnée dans les politiques internes du lieu d'essai.

Santé Canada recommande également cette pratique, bien que d'autres méthodes de vérification compatibles avec les principes de l'ICH thème E6 puissent aussi être acceptables (p. ex. documentation appropriée dans les notes d'évolution).

Dans les situations où il n'est pas possible de conserver les documents de base pendant 25 ans en raison de leur détérioration dans des conditions non contrôlées (p. ex. le papier thermosensible utilisé pour les électrocardiogrammes), des copies authentifiées peuvent être acceptables (voir la section « Transfert de dossiers sur un support secondaire » plus loin).



Une **copie authentifiée** est une copie (peu importe le type de support utilisé) du document original ayant fait l'objet d'une vérification (à savoir, par signature datée ou par le fait d'avoir été générée par un processus validé) en vue de déterminer que les renseignements qui y figurent, notamment les données décrivant le contexte, le contenu et la structure, sont les mêmes que ceux de l'original (ICH thème E6, section 1.63).

Voir la section 8 de l'ICH thème E6 pour obtenir la liste détaillée des documents essentiels et des documents de base.

Dossiers électroniques

Les dossiers électroniques peuvent être produits durant les essais cliniques. Ils renferment tout élément d'information créé, modifié, extrait ou transmis durant la réalisation d'un essai clinique.



Voici des exemples de dossiers électroniques de base :

- les formulaires électroniques d'exposé de cas (FECe) comportant des signatures électroniques
 - les journaux électroniques des sujets
 - d'autres outils fournis au CQ ou aux sujets pour consigner les données d'essai
-
- Les dossiers électroniques doivent être tenus et conservés conformément à l'article C.05.012 du *Règlement*.
 - La **validation du système électronique** est réalisée afin de confirmer que les spécifications du système répondent systématiquement aux objectifs et exigences de l'essai clinique, notamment l'exhaustivité, la crédibilité et l'exactitude des données enregistrées ainsi que la fiabilité du système. Par conséquent, tout système électronique servant à la saisie, au traitement, à la gestion et/ou à l'archivage de données d'essai clinique doit être validé de façon adéquate. La preuve de validation doit être conservée pendant la période requise de conservation des registres, et les inspecteurs de Santé Canada doivent pouvoir facilement la consulter lors d'une inspection.
 - L'approche de validation doit reposer sur une évaluation des risques qui tient compte de l'utilisation prévue du système et du potentiel de ce dernier à affecter la protection des sujets humains et la fiabilité des résultats des essais (ICH thème E6, sections 1.65 et 5.5.3).
 - Dans le cadre du processus de validation d'un système électronique, les caractéristiques techniques de conception du système doivent être décrites, et un plan de validation basé sur ces caractéristiques doit être élaboré.
 - Le plan de validation devrait comprendre les éléments suivants :
 - objectifs et portée
 - nature des activités de validation et moment où elles doivent être réalisées
 - personnel délégué chargé de la validation
 - mesures de sécurité
 - caractéristiques principales du système, notamment le mode d'interaction avec les autres systèmes et les procédures
 - Des procédures détaillées consignées par écrit doivent être élaborées relativement aux activités de validation, et celles-ci doivent être suivies en tout temps de manière

à garantir que les tâches sont réalisées de façon uniforme. Les PON doivent couvrir la configuration, l'installation et l'utilisation du système. Ils doivent décrire :

- o la validation du système et les tests de fonctionnalité
- o la collecte et la gestion des données
- o l'entretien du système
- o les mesures de sécurité
- o le contrôle des changements
- o la sauvegarde des données, la récupération, la planification d'urgence et la mise hors service du système.

Les responsabilités du promoteur, du CQ et des autres parties à l'égard de l'utilisation des systèmes informatiques doivent être claires, et les utilisateurs doivent recevoir une formation sur leur utilisation (ICH thème E6, section 5.5.3).

- Les résultats de la validation doivent clairement indiquer que le système peut être utilisé tel qu'il a été créé. Ainsi, un rapport de validation comprenant les résultats d'analyse détaillés et une évaluation des résultats démontrant que le système répond aux spécifications doit être produit lors de chaque validation et doit permettre d'identifier la personne déléguée qui a procédé à la validation.
- Toute modification ou tout ajout au système électronique (p. ex. la mise à niveau d'un logiciel ou la migration de données) peut en affecter les fonctions prévues en diminuant la qualité des applications validées et du système en soi. L'intégrité des données électroniques et la fiabilité du système peuvent en être affectées. Par conséquent, l'évaluation adéquate des modifications apportées au matériel informatique et au logiciel en cours d'essai clinique ainsi que leur approbation sont requises sous forme écrite. Les répercussions des modifications doivent être évaluées et décrites, et la validation partielle de certains composants du système électronique peut être requise.
- Le système électronique doit permettre l'extraction des enregistrements, la production de copies papier complètes et exactes des données électroniques de base et l'obtention de pistes de vérification couvrant l'intégralité de la période de conservation des registres de 25 ans.
- Les registres créés, tenus et traités par des systèmes externes (c.-à-d. infonuagique) sont assujettis aux mêmes exigences que les registres ou données produits par les systèmes appartenant à l'entreprise.

- Dans le cas d'un système de dossiers médicaux électroniques (p. ex. dans un hôpital) dont le promoteur n'est pas responsable, une autre méthode de validation pourrait être envisagée (p. ex. impression).



Santé Canada s'attend à ce que les promoteurs tiennent compte notamment des facteurs suivants lors de l'évaluation des risques associés au système informatique et à sa validation :

- le type de recherche (p. ex. commerciale ou non commerciale)
- l'objectif de l'essai clinique (p. ex. recherche en vue d'une publication ou présentation d'une drogue en vue d'une autorisation de mise en marché)
- le statut de la drogue (p. ex. produit dont la mise en marché est autorisée ou drogue de recherche)
- le profil d'innocuité/l'historique d'utilisation de la drogue

De plus, le promoteur doit périodiquement passer en revue les mesures de contrôle des risques indiquées dans son évaluation pour vérifier si le système en place demeure efficace et pertinent, en tenant compte des connaissances et de l'expérience en émergence (ICH thème E6, section 5.0.6).

Pour en savoir davantage sur la validation d'un système informatique et les dossiers électroniques, voir les documents suivants :

- « [PIC/S Annexe 11 : Systèmes informatisés - Annexes au guide des bonnes pratiques de fabrication pour les produits pharmaceutiques](#) »
- « [PIC/S Guidance: Good Practices for Computerised Systems in Regulated "GXP" Environments](#) » (disponible en anglais seulement)
- « [U.S. Code of Federal Regulations Title 21 Part 11 – Electronic Records; Electronic Signatures](#) » (disponible en anglais seulement)
- « [U.S. Food and Drug Administration \(FDA\) Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Investigations](#) » (disponible en anglais seulement)
- « [Medicines and Healthcare products Regulatory Authority \(MHRA\) GXP Data Integrity Guidance and Definitions](#) » (disponible en anglais seulement)
- « [World Health Organization \(WHO\) Annex 5 Guidance on Good Data and Record Management Practices](#) » (disponible en anglais seulement)

- la norme *Enregistrements électroniques utilisés à titre de preuves documentaires, CAN/CGSB-72.34-2017* élaborée par l'Office des normes générales du Canada (ONGC).

Registres de pharmacie

Les registres de pharmacie doivent être conservés soit dans les documents de base du sujet soit dans le dossier médical ou d'hôpital.



Voici des exemples de registres de pharmacie :

- les ordonnances de la drogue destinée à l'essai clinique
- les calculs de distribution de la drogue destinée à l'essai
- les registres de comptabilisation de la drogue
- les registres des températures d'entreposage de la drogue destinée à l'essai clinique

Registres de comptabilisation des drogues



Les registres de comptabilisation de la drogue doivent contenir, entre autres, les renseignements suivants concernant la drogue :

- la date de livraison au lieu d'essai
- la quantité reçue
- l'identification (numéro de série/lot)
- la date limite d'utilisation
- la quantité distribuée, la date de distribution et la personne à qui elle a été distribuée
- la quantité retournée par le sujet ainsi que la date du retour
- la quantité détruite ou retournée au promoteur ainsi que la date de la destruction ou du retour

Afin de s'assurer que les sujets reçoivent les produits selon la sélection aléatoire, les CQ devraient conserver une documentation.

La réconciliation de toutes les drogues de recherche reçues du promoteur est aussi requise (ICH thème E6, section 4.6.3).



Des registres de comptabilisation des drogues sont **requis** pour :

- les drogues visées par l'essai clinique pour lesquelles il n'y a pas d'autorisation de mise en marché
- les drogues visées par l'essai clinique pour lesquelles il y a une autorisation de mise en marché, mais qui sont utilisées à des fins autres que celles autorisées (« hors étiquette »)
- une drogue utilisée à titre de comparateur pour laquelle il n'y a pas d'autorisation de mise en marché
- une drogue utilisée à titre de comparateur pour laquelle il y a une autorisation de mise en marché, mais dont l'étiquetage a été modifié (p. ex. pour garder l'insu)
- une drogue utilisée à titre de comparateur pour laquelle il y a une autorisation de mise en marché, mais qui est utilisée à des fins autres que celles autorisées (« hors étiquette », à moins que la drogue n'ait pas été considérée comme un médicament expérimental dans le contexte de l'essai clinique en question, sur la base de l'évaluation de la demande)
- les drogues figurant à la section 8 (marque nominative, marque déposée ou nom du produit) du [formulaire HC/SC 3011](#)

Des registres de comptabilisation des drogues **ne sont pas requis** pour :

- les drogues destinées à un essai clinique de phase IV
- une drogue utilisée à titre de comparateur pour laquelle il y a une autorisation de mise en marché, qui est utilisée selon l'étiquette approuvée et qui n'a été modifiée d'aucune façon
- les médicaments de rattrapage ou concomitants, dont la vente est autorisée au Canada, pouvant être utilisés hors indication, mais qui ne font pas l'objet de l'essai clinique (p. ex. ils servent de médicaments de soutien pour une application clinique connue)

À titre d'exemple, les médicaments commercialisés pour lesquels aucune DEC n'a été soumise (phase IV) devraient être gérés comme des drogues commerciales et les directives en matière de bonnes pratiques pharmaceutiques devraient être suivies.

Des registres de comptabilisation des drogues visées par un essai clinique particulier sont requis **seulement** si les drogues sont étiquetées comme expressément destinées à un essai clinique (c.-à-d. figurant dans la LNO).

Pour obtenir plus d'information à propos de l'utilisation hors indication (« hors étiquette ») d'un médicament dont la vente est autorisée au Canada, voir l'[Avis aux intervenants : Déclaration sur l'utilisation expérimentale de médicaments commercialisés lors d'essais cliniques](#).

Registres de laboratoire

La conservation des registres de laboratoire permet l'examen et la confirmation des diagnostics et des résultats/rapports ainsi que la réalisation d'autres analyses, au besoin, pour la protection et le bien-être des sujets participant à l'essai clinique.



Voici des exemples de registres de laboratoire :

- les valeurs et/ou intervalles normaux pour les analyses incluses dans le protocole
- la certification et/ou l'agrément du laboratoire
- le processus établi de contrôle de la qualité et/ou d'évaluation externe de la qualité
- les rapports ou résultats de laboratoire
- les films radiographiques, les images numériques, les microfilms et les disques compacts

Registres sur les équipements médicaux

Dans le cadre d'un essai clinique, des appareils de laboratoire, des instruments de mesure, des instruments scientifiques et d'autres pièces d'équipement sont généralement utilisés. À l'aide d'une approche fondée sur les risques, le promoteur doit identifier l'équipement essentiel utilisé dans l'étude ainsi que les spécifications de chaque appareil (voir la section C.05.010c), Équipement et étalonnage).

- Tous les registres de service, d'entretien, de nettoyage et d'étalonnage des appareils ainsi que le manuel d'utilisation des appareils essentiels utilisés dans l'essai clinique devraient être conservés pendant 25 ans. À titre d'exemples, mentionnons les certificats, les données d'étalonnage et les registres de défaillances, de pannes et de mauvaise utilisation des appareils.
- L'étalonnage manuel de certains appareils ou instruments (p. ex. les pese-personnes) ne produit pas de certificat ou de copie imprimée des données d'étalonnage démontrant qu'il a été réalisé et a été réussi. Dans ces cas-là, le CQ devrait conserver la procédure d'étalonnage et un registre indiquant les renseignements suivants :

- les dates d'étalonnage
- les détails sur l'appareil (type, fournisseur et date d'achat)
- la personne responsable de l'instrument
- la personne qui a réalisé les étalonnages

Les spécifications approuvées pour l'étalonnage devraient également être consignées par écrit, et les résultats de l'étalonnage devraient être conservés.

- Il se peut que certains appareils ou instruments requièrent un étalonnage automatisé fréquent et, en conséquence, qu'une grande quantité de résultats soient imprimés. Dans de tels cas, un registre contenant tous les renseignements de la liste ci-dessus devrait être conservé, mais le nom de la personne qui a réalisé l'étalonnage doit être remplacé par celui de la personne qui a évalué les données et certifié le succès de l'étalonnage.
- La garantie du fabricant ne peut remplacer les registres d'étalonnage et d'entretien, puisque l'étalonnage garantit que l'appareil fonctionne selon ses spécifications.

Dossiers financiers



Voici des exemples de dossiers concernant les aspects financiers de l'essai clinique :

- tout registre d'indemnisation des sujets
- les accords financiers entre les parties (ICH thème E6, sections 4.9.6, 5.9 et 8.2.4)
- les déclarations concernant l'assurance (ICH thème E6, section 8.2.5)

Les détails financiers figurant dans les registres de l'essai clinique sont à la discrétion du promoteur et ne relèvent pas de la compétence de Santé Canada.

Voir la section 8 de l'ICH thème E6 pour obtenir plus d'information à propos de ce type de dossier.

Dossiers des comités d'éthique de la recherche (CER)

Les dossiers concernant les rôles et responsabilités du CER relativement à un essai clinique doivent être conservés pendant 25 ans, conformément au titre 5 de la partie C du *Règlement*.



Voici une liste non exhaustive d'exemples de dossiers du CER :

- la composition du CER ainsi que les rôles et responsabilités des membres (p. ex. président, éthique, représentant du public)
- les qualifications des membres du CER
- les décisions du CER (approbations, refus, modifications requises, ordres de mettre fin à un essai clinique, etc.)
- la correspondance avec les promoteurs et les CQ

Conformément à l'ICH thème E6, il faut garder pendant au moins trois ans après la fin de l'essai les autres documents essentiels qui ne sont pas propres aux CER (p. ex. les dossiers sur les réactions indésirables à la drogue (RID) et les documents examinés).

Transfert de dossiers sur un support secondaire

Le transfert de dossiers essentiels du support original vers un support secondaire peut être acceptable si les conditions de la présente section sont remplies.

Transfert

Le processus de transfert doit être validé et décrit dans des procédures adéquates, et il doit garantir que :

- des mesures sont en place pour vérifier que le transfert est fiable et effectué par des personnes formées à cet effet (p. ex. l'attestation ou l'authentification des copies est effectuée par une personne qui n'effectue pas le transfert)
- les modifications apportées aux données originales peuvent être clairement saisies sur le support secondaire
- le processus est conforme aux normes existantes dans la mesure du possible (soit, celles de l'Office des normes générales du Canada)
- le support secondaire permet l'extraction et l'utilisation des données pendant toute la période de conservation des registres de 25 ans

Lorsque la reproduction de dossiers se fait hors site, un contrat signé par le promoteur/le CQ/l'établissement et le fournisseur de services doit préciser les exigences particulières, telles que celles qui s'appliquent au transport vers le site, à la qualité des copies, aux conditions d'entreposage et, le cas échéant, à la destruction des documents originaux.

Système électronique ou autre système

Le format et le système dans lequel les documents seront conservés doivent également être validés aux fins de l'utilisation prévue.



Les fonctionnalités devraient notamment inclure les éléments suivants :

- une conception garantissant la traçabilité des modifications et des mises à jour, si elle est autorisée, telles que la source, la date et le contenu (c.-à-d. une piste de vérification)
- des sauvegardes informatiques à intervalles réguliers
- des mesures de sécurité consignées par écrit visant à prévenir la corruption des données, causée soit par une suppression accidentelle, une défaillance de l'équipement, la détérioration du matériel ou d'autres problèmes de matériel informatique ou de logiciels
- un accès contrôlé pour les personnes concernées (p. ex. par un mot de passe)
- un plan en place pour l'accessibilité future (à la lumière de l'évolution des technologies et des changements de personnel ou de sous-traitants tiers au fil du temps)
- un lieu de conservation des dossiers qui permet l'accès immédiat lors d'une inspection

Destruction des dossiers originaux

Après avoir transféré les dossiers sur un support secondaire, la destruction des dossiers papier originaux peut être acceptable si les principes énoncés dans la présente section sont suivis.

De plus, le processus décrivant la destruction des dossiers papier originaux doit être décrit dans des procédures adéquates. Il faut tenir compte des exigences supplémentaires pouvant s'appliquer à la destruction des renseignements personnels ou confidentiels.

Autres considérations

D'autres exigences peuvent s'appliquer au transfert, au stockage et à la destruction des registres, notamment :

- des exigences provinciales (p. ex. les dossiers médicaux)
- des exigences de l'établissement
- des exigences prévues par la loi

Il est acceptable, par exemple, de numériser des documents sous forme électronique et de les stocker dans un logiciel particulier, sur un réseau ou sur d'autres supports (p. ex. une clé USB). Cela dit, les exigences mentionnées dans le présent document doivent être satisfaites si l'une ou l'autre de ces méthodes de stockage est utilisée. Bien qu'une seule copie de chaque document archivé doive être conservée (soit sur support papier soit sous forme électronique), les registres sur leur support original (p. ex. copies papier) doivent être conservés aussi longtemps que nécessaire. Lorsqu'une copie remplace le document original (p. ex. documents de base et FEC), la copie devrait être conforme aux exigences concernant les copies authentifiées définies ci-dessus (voir l'ICH thème E6, section 1.63).

Les conditions ci-dessus s'appliquent au transfert des dossiers essentiels d'un support original vers un support secondaire effectué par l'une ou l'autre des parties collaborant à la conduite de l'essai clinique.

Pour obtenir davantage de renseignements au sujet du transfert de dossiers essentiels sur un support secondaire, voir la norme de l'ONGC [Enregistrements électroniques utilisés à titre de preuves documentaires, CAN/CGSB-72.34-2017](#).

Période de conservation des registres

La période de conservation de tous les registres créés et/ou utilisés durant l'essai clinique est de **25 ans**, conformément au paragraphe C.05.012(4) du *Règlement*. Cette période permettra d'assurer le suivi nécessaire auprès des sujets pendant les étapes subséquentes du développement, de l'évaluation et de la commercialisation de la drogue, et fournira la possibilité d'évaluer les répercussions sur la génération suivante.

Bien que la période de conservation des registres commence le jour où le registre est créé, le promoteur peut décider de « démarrer le chronomètre » de la conservation de l'ensemble des registres au moment où l'essai se termine ou est interrompu afin de simplifier le processus.

Lieux de conservation des dossiers

Souvent, des tiers (CQ, CER, ORC, etc.) conservent les originaux de dossiers particuliers et uniques qu'ils ont créés. Néanmoins, en raison de leur nature, les dossiers particuliers peuvent être conservés par plus d'une partie. Il est à noter qu'il n'est pas requis d'une partie qu'elle conserve de multiples copies identiques d'un document original. Les tiers doivent consulter le promoteur avant de détruire tout dossier.

La section 8 de l'ICH thème E6 comporte une liste détaillée des documents essentiels et de base précisant quelle partie doit les conserver et à quel endroit ils doivent se trouver durant l'essai.

Tous les registres doivent être conservés dans un endroit sécurisé avant, pendant et après l'essai clinique. Pour préserver l'intégrité de tous les registres, le lieu où ils sont conservés doit les protéger des dommages éventuels (p. ex. eau, feu) et des problèmes éventuels de non-respect de la confidentialité durant toute leur période de conservation. Ainsi, l'accès aux registres doit être limité au personnel autorisé qui possède une formation adéquate sur le traitement et la gestion de registres d'essai clinique selon une procédure écrite établie.

Le promoteur et le CQ/l'établissement doivent tenir un registre des lieux où sont conservés leurs documents essentiels respectifs, y compris les documents de base. Le système de stockage utilisé pendant l'essai et aux fins d'archivage (peu importe le type de support utilisé) doit permettre d'identifier, de chercher et de récupérer les documents et de consulter l'historique de leurs versions (ICH thème E6, section 8.1).

Il est à noter que certains délais de présentation de renseignements sur l'essai clinique à Santé Canada sont décrits à l'article C.05.013 du *Règlement* (voir la section 5.13 du présent document). Il faut tenir compte de ces délais au moment de choisir l'endroit où les registres de l'essai clinique seront conservés pendant la période de conservation.

Si les registres sont stockés dans un nuage informatique, une entente entre le promoteur et le fournisseur de services infonuagiques doit délimiter les responsabilités de chacune des parties. Les inspecteurs doivent avoir un accès direct et immédiat aux registres requis ainsi que les mots de passe et les clés de cryptage au moment de l'inspection.



Voici quelques exemples d'observations courantes relativement au présent article du *Règlement* :

C.05.012(1)

- Les registres de l'essai clinique contenaient des erreurs et/ou des renseignements manquants qui rendaient impossibles la présentation de rapports complets et exacts ainsi que leur interprétation et leur vérification.
- Le promoteur n'a pas consigné dans des registres, traité et conservé tous les renseignements sur l'essai clinique de façon à s'assurer que les données transcrites des documents originaux dans les fiches d'observation étaient exactes et complètes.
- Le promoteur ne s'est pas assuré que le système de données électronique respectait les exigences concernant l'exhaustivité, l'exactitude et la fiabilité.

C.05.012(2)

- Le promoteur n'a pas conservé de registres complets et précis afin de

démontrer que l'essai clinique a été mené conformément aux BPC et au *Règlement*.

C.05.012(3)

- Le promoteur n'a pas conservé de registres complets et précis sur l'utilisation de la drogue dans l'essai clinique comme l'exige le *Règlement*.
- Le promoteur n'a pas conservé toutes les versions de la brochure du chercheur, y compris les motifs des modifications apportées à celle-ci.
- Le promoteur n'a pas conservé de registre sur tous les incidents thérapeutiques.
- Le promoteur n'a pas conservé de registre sur l'expédition, la réception, l'utilisation, le retour et/ou la destruction de la drogue.
- Le promoteur n'a pas conservé de registre sur l'engagement signé et daté du chercheur qualifié, avant que l'essai clinique commence au lieu d'essai.
- Le promoteur n'a pas conservé d'exemplaires du protocole, du formulaire de consentement éclairé et/ou de toutes modifications approuvées par le CER au lieu d'essai clinique.

C.05.012(4)

- Le promoteur n'a pas pris les dispositions nécessaires pour conserver tous les registres de l'essai clinique pour une période de 25 ans.

Remarque : Les observations relatives à la « validation du système informatique » sont habituellement consignées en vertu de l'alinéa C.05.010(c) du *Règlement*.

5.13 Présentation de renseignements et d'échantillons

C.05.013



- (1) Le ministre doit exiger que le promoteur lui fournisse, dans les deux jours suivant la réception de la demande, des renseignements concernant la drogue ou l'essai clinique ou des échantillons de la drogue, s'il a des motifs raisonnables de croire que l'une des situations suivantes existe :

- a) l'utilisation de la drogue destinée à l'essai clinique met en danger la santé d'un sujet d'essai clinique ou celle d'une autre personne;
 - b) l'essai clinique va à l'encontre de l'intérêt d'un sujet d'essai clinique;
 - c) les objectifs de l'essai clinique ne seront pas atteints;
 - d) un chercheur qualifié ne respecte pas l'engagement visé à l'alinéa C.05.012(3)f);
 - e) les renseignements fournis concernant la drogue ou l'essai clinique sont faux ou trompeurs.
- (2) Le ministre peut exiger que le promoteur lui fournisse tout registre ou renseignement visé à l'article C.05.012 ou des échantillons de la drogue, dans les sept jours suivant la réception de la demande du ministre, afin d'évaluer l'innocuité de la drogue ou la santé d'un sujet d'essai clinique ou celle d'une autre personne.

Interprétation

Santé Canada peut exiger du promoteur qu'il lui fournisse des renseignements ou des échantillons de la drogue destinée à l'étude si l'information et les documents soumis ne suffisent pas pour évaluer la qualité et l'innocuité de la drogue destinée à l'essai clinique. Le promoteur doit fournir l'information demandée **dans les 2 jours civils suivant la requête** si Santé Canada a des motifs raisonnables de croire que :

- a. l'utilisation de la drogue met en danger la santé et la sécurité d'un sujet ou d'une autre personne
- b. l'essai clinique va à l'encontre de l'intérêt d'un sujet d'essai clinique
- c. les objectifs de l'essai ne seront pas atteints
- d. le CQ ne respecte pas l'engagement (formulaire d'ECQ) visé à l'alinéa C.05.012(3)f)
- e. les renseignements fournis concernant la drogue ou l'essai clinique sont faux ou trompeurs

De plus, Santé Canada peut exiger du promoteur qu'il lui fournisse des renseignements ou des registres visés à l'article C.05.012, ou des échantillons de la drogue, **dans les 7 jours civils suivant la requête**, de façon à pouvoir évaluer l'innocuité de la drogue ou la santé d'un sujet d'essai clinique ou celle d'une autre personne.

Échantillons de réserve de la drogue

Bien que le *Règlement* ne mentionne pas expressément que des échantillons de la drogue destinée à un essai clinique doivent être conservés, en vue de pouvoir répondre à une demande d'échantillons de Santé Canada, comme le précise la présente section, il va de soi que des échantillons de réserve devraient être conservés, du début de l'essai clinique jusqu'à ce que le rapport sur l'essai clinique ait été préparé.

Échantillons biologiques de réserve

Le *Règlement* ne traite pas des échantillons biologiques et ne précise pas pendant combien de temps ils devraient être conservés. Si le promoteur choisit de conserver des échantillons biologiques (p. ex. des échantillons de sérum), Santé Canada recommande qu'ils soient conservés jusqu'à ce que le rapport sur l'essai clinique ait été rédigé, de façon à pouvoir en confirmer les résultats, spécialement en cas de résultats contradictoires.



Voici un exemple d'observation courante relativement au présent article du *Règlement* :

- Le promoteur n'a pas présenté les renseignements exigés concernant la drogue ou l'essai clinique, et/ou les échantillons exigés de la drogue, dans le délai accordé.

5.14 Rapport sur les réactions indésirables graves et imprévues à la drogue

C.05.014



- (1) Le promoteur doit, au cours d'un essai clinique, informer le ministre de toute réaction indésirable grave et imprévue à la drogue, survenue au Canada ou à l'étranger, selon le cas :
 - a) dans les quinze jours suivant le moment où il en a eu connaissance, lorsque cette réaction n'entraîne pas la mort ni ne met en danger la vie;
 - b) dans les sept jours suivant le moment où il en a eu connaissance, lorsque cette réaction entraîne la mort ou met en danger la vie.
- (2) Dans les huit jours suivant la communication de l'information au ministre conformément à l'alinéa (1)b), le promoteur lui remet un rapport exhaustif à ce sujet, y compris une analyse de l'importance

et des répercussions des constatations.

- (3) Les articles C.01.016 et C.01.017 ne s'appliquent pas aux drogues destinées à un essai clinique.

Interprétation

La collecte, l'évaluation et la déclaration des incidents thérapeutiques (définis à l'annexe A) sont des éléments importants de la conduite de tout essai clinique. Il revient au promoteur de conserver un registre sur tous les incidents thérapeutiques liés à la drogue utilisée dans l'essai clinique, que ces incidents soient survenus au Canada ou à l'étranger, y compris les renseignements précisant les indications de la drogue et sa forme posologique au moment où l'incident thérapeutique est survenu [C.05.012(3)c)]. Lorsqu'on prend connaissance d'un incident thérapeutique sur le lieu de l'essai clinique, l'évaluation doit être faite par le CQ ou le ou les chercheurs secondaires délégués (médecin ou dentiste répondant aux critères définissant le CQ) de façon à en déterminer la gravité, la prévisibilité et la causalité.

La section 4.11.1 de l'ICH thème E6 indique que tous les incidents thérapeutiques graves (ITG, définis à l'annexe A) doivent être signalés immédiatement au promoteur, sauf ceux qui, selon le protocole ou un autre document (p. ex. brochure du chercheur), n'ont pas besoin d'être signalés de toute urgence. Ces rapports urgents doivent être suivis rapidement par des rapports détaillés écrits. Les rapports urgents et les rapports de suivi doivent désigner les sujets uniquement par leurs numéros de code uniques plutôt que par leur nom, leur numéro d'identification personnel et/ou leur adresse. Le CQ doit également respecter les exigences réglementaires applicables concernant l'obligation de signaler, aux organismes de réglementation et au CER, les réactions indésirables graves et imprévues à la drogue (RIGID, définies à l'annexe A).

Conformément à l'article C.05.014 du *Règlement*, il incombe au promoteur d'informer Santé Canada le plus rapidement possible de toutes les **RIGID** survenant durant un essai clinique de phases I-III (consulter les encadrés ci-dessous pour les essais de phase IV), que ce soit au Canada ou à l'étranger :

- a. cette information doit être transmise **dans les 15 jours civils** suivant le moment où le promoteur a connaissance de la réaction si celle-ci n'entraîne pas la mort ni ne met en danger la vie
- b. si la réaction **entraîne la mort ou met en danger la vie**, Santé Canada doit être avisé de la réaction **dans les 7 jours civils** suivant le moment où le promoteur a connaissance de la réaction.

Dans les cas où la réaction **entraîne la mort ou met en danger la vie**, le promoteur doit présenter un **rapport exhaustif** à Santé Canada **dans les 8 jours civils** suivant la notification

initiale (rapport initial) de la réaction à Santé Canada. Les rapports de suivi des réactions ayant entraîné la mort ou mettant en danger la vie doivent comprendre une évaluation de l'importance de la réaction et des répercussions des constatations, y compris l'expérience antérieure pertinente avec la même drogue ou des drogues similaires.

De plus, conformément aux BPC de l'ICH, le promoteur doit faire parvenir rapidement à tous les COQ/établissements concernés et au CER, s'il y a lieu, les rapports sur toutes les RIGID (ICH thème E6, section 5.17.1).

Ces rapports doivent être conformes aux exigences réglementaires applicables et à la ligne directrice de l'ICH intitulée *Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : Définitions et normes relatives à la déclaration rapide ICH thème E2A* (ICH thème E6, section 5.17.2).

Le promoteur doit également soumettre aux organismes de réglementation toutes les mises à jour et tous les rapports périodiques concernant l'innocuité, conformément aux exigences réglementaires applicables (ICH thème E6, section 5.17.3).



Les **articles C.01.016** et **C.01.017** du *Règlement* (reproduits ci-dessous), lesquels portent aussi sur l'interdiction et la déclaration des RIGD, ne s'appliquent pas aux drogues destinées à un essai clinique, à l'exception des drogues destinées aux essais cliniques de **phase IV**.



C.01.016

Il est interdit à tout fabricant de vendre une drogue, à moins qu'il se conforme aux conditions énoncées aux articles C.01.017 à C.01.019.

C.01.017

Le fabricant, dans les quinze jours après avoir reçu communication de renseignements concernant toute réaction indésirable grave à une drogue, ou après en avoir pris connaissance, selon la première des deux éventualités à survenir, présente un rapport faisant état de ces renseignements au ministre dans les cas suivants :

- a) il s'agit d'une réaction indésirable grave à la drogue survenue au Canada;
- b) il s'agit d'une réaction indésirable grave et imprévue à la drogue survenue à l'extérieur du Canada.

Consultez les documents suivants pour obtenir des directives détaillées sur la présentation des rapports :

- [Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques \(phases I-III\).](#)
- [Déclaration des effets indésirables des produits de santé commercialisés - Document d'orientation à l'intention de l'industrie \(phase IV\).](#)



Voici quelques exemples d'observations courantes relativement au présent article du *Règlement* :

- Le promoteur n'a pas informé Santé Canada dans les 15 jours suivant le moment où il a pris connaissance de réactions indésirables graves et imprévues à une drogue qui sont survenues au Canada ou à l'étranger et qui n'ont pas entraîné la mort ni mis en danger la vie.
- Le promoteur n'a pas informé Santé Canada dans les 7 jours suivant le moment où il a pris connaissance de réactions indésirables graves et imprévues à une drogue qui sont survenues au Canada ou à l'étranger et qui ont entraîné la mort ou mis en danger la vie.
- Le promoteur n'a pas remis à Santé Canada un rapport exhaustif accompagné d'une analyse de ses constatations dans les 8 jours après l'avoir informé d'une réaction indésirable grave et imprévue à une drogue ayant entraîné la mort ou mis en danger la vie.

5.15 Cessation d'un essai clinique

C.05.015



- (1) En cas de cessation de l'essai clinique par le promoteur en totalité ou à un lieu d'essai clinique, celui-ci doit :
 - a) en aviser le ministre dans les quinze jours suivant la date de cessation;
 - b) faire connaître au ministre les motifs de la cessation et les répercussions sur ses autres essais cliniques qui sont prévus ou en cours au Canada relativement à la drogue;
 - c) informer tous les chercheurs qualifiés, le plus tôt possible, de la cessation et des motifs de cette mesure et les aviser par écrit des risques possibles pour la santé des sujets d'essai clinique

ou celle d'autres personnes, le cas échéant;

d) à tout lieu d'essai clinique en cause, cesser la vente ou l'importation de la drogue à partir de la date de cessation et prendre des mesures raisonnables pour assurer la récupération de toute quantité inutilisée de la drogue vendue.

(2) En cas de cessation de l'essai clinique par le promoteur en totalité ou à un lieu d'essai clinique, celui-ci peut recommencer à vendre ou à importer la drogue destinée à un essai clinique en totalité ou à un lieu d'essai clinique, s'il fournit au ministre les renseignements visés aux sous-alinéas C.05.005c)(ix) et (x) et aux alinéas C.05.005d) et h) à l'égard de chaque lieu d'essai clinique où la vente ou l'importation recommencera.

Interprétation

Voir la section 2.8 (Exigences suite à l'autorisation) de la [Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques](#) pour plus de renseignements.

Dans le cas de l'interruption précoce d'un essai, en totalité ou à un lieu d'essai clinique, pour lequel une DEC ou une MDEC a été soumise au Canada, le promoteur doit aviser Santé Canada (au moyen d'une notification relative à une DEC) aussitôt que possible, dans un délai d'**au plus 15 jours civils à compter de la date de l'interruption**.

Un avis d'interruption précoce d'un essai clinique réalisé à l'extérieur du Canada (en totalité ou à un lieu en particulier) pour lequel des essais visant la même drogue sont en cours au Canada, devrait aussi être soumis à la direction concernée (DPT ou DPBTG) si l'interruption est survenue pour des raisons de sécurité.

Si le promoteur interrompt le processus de développement de la drogue (pour une partie ou la totalité des indications, des voies d'administration ou des formes posologiques), il doit conserver tous les documents essentiels qui lui sont propres conformément aux exigences réglementaires applicables (ICH thème E6, section 5.5.8).

Si le promoteur interrompt le processus de développement de la drogue, il doit en informer Santé Canada, tous les CQ/établissements participant à l'essai et tout organisme de réglementation concerné (ICH thème E6, section 5.5.9).



Voici quelques exemples d'observations courantes relativement au présent article du *Règlement* :

- Le promoteur n'a pas informé Santé Canada de la cessation d'un essai

clinique dans les 15 jours suivant la cessation.

- Le promoteur n'a pas pris les mesures raisonnables pour s'assurer du retour de toutes les quantités non utilisées de la drogue (y compris celles remises par les sujets) en cas d'interruption d'un essai clinique.

5.16 Suspension et annulation (intention de suspendre)

C.05.016



- (1) Sous réserve du paragraphe (2), le ministre doit suspendre l'autorisation de vendre ou d'importer une drogue destinée à un essai clinique, en totalité ou à l'égard d'un lieu d'essai clinique, s'il a des motifs raisonnables de croire que l'une des situations suivantes existe :
 - a) le promoteur a contrevenu au présent règlement ou à toute disposition de la Loi relative à la drogue;
 - b) les renseignements fournis à l'égard de la drogue ou de l'essai clinique sont faux ou trompeurs;
 - c) le promoteur ne s'est pas conformé aux bonnes pratiques cliniques;
 - d) le promoteur a omis :
 - (i) soit de fournir les renseignements ou les échantillons de la drogue tel qu'exigés en vertu des articles C.05.009 et C.05.013,
 - (ii) soit d'informer le ministre ou de lui remettre un rapport conformément à l'article C.05.014.
- (2) Sous réserve de l'article C.05.017, le ministre ne peut suspendre l'autorisation visée au paragraphe (1) que si les conditions suivantes sont réunies :
 - a) il a envoyé au promoteur un avis écrit de son intention de suspendre l'autorisation, indiquant si l'autorisation est suspendue en totalité ou à l'égard d'un lieu d'essai clinique, ainsi que les motifs de la suspension projetée;
 - b) le promoteur n'a pas, dans les trente jours suivant la réception de l'avis visé à l'alinéa a), fourni au ministre les renseignements ou documents démontrant que l'autorisation ne devrait pas

être suspendue pour l'un des motifs suivants :

- (i) la situation donnant lieu à la suspension projetée n'a pas existé,
 - (ii) la situation donnant lieu à la suspension projetée a été corrigée;
- c) le ministre a donné au promoteur la possibilité de se faire entendre conformément à l'alinéa b).
- (3) Le ministre suspend l'autorisation en envoyant au promoteur un avis écrit de la suspension de l'autorisation indiquant si l'autorisation est suspendue en totalité ou à l'égard d'un lieu d'essai clinique, la date de prise d'effet de la suspension ainsi que les motifs de celle-ci.
- (4) Si le ministre a suspendu une autorisation au titre du paragraphe (1), il doit :
- a) soit rétablir l'autorisation en totalité ou à l'égard d'un lieu d'essai clinique, selon le cas, si dans les trente jours suivant la date de prise d'effet de la suspension, le promoteur lui a fourni les renseignements ou documents démontrant que la situation ayant donné lieu à la suspension a été corrigée;
 - b) soit annuler l'autorisation en totalité ou à l'égard d'un lieu d'essai clinique, selon le cas, si dans les trente jours suivant la date de prise d'effet de la suspension, le promoteur ne lui a pas fourni les renseignements ou documents visés à l'alinéa a).

Interprétation

Santé Canada doit suspendre l'autorisation de vendre ou d'importer une drogue destinée à un essai clinique, en totalité ou à l'égard d'un lieu d'essai clinique, s'il a des motifs raisonnables de croire que l'une des situations décrites aux alinéas C.05.016 (1)a) à d) existe. Avant de suspendre l'autorisation visée à l'article C.05.016, Santé Canada envoie au promoteur un avis écrit de son intention de suspendre l'autorisation, indiquant si l'autorisation est suspendue en totalité ou à l'égard d'un lieu d'essai clinique, ainsi que les motifs de la suspension projetée.

Le promoteur dispose ensuite de **30 jours civils suivant la réception de l'avis** pour fournir à Santé Canada les renseignements ou les documents démontrant que l'autorisation ne devrait pas être suspendue pour l'un des motifs suivants :

- la situation donnant lieu à la suspension projetée n'a pas existé

- la situation donnant lieu à la suspension projetée a été corrigée, et le promoteur aura la possibilité de se faire entendre, conformément aux dispositions du *Règlement*.

Si la suspension est jugée nécessaire, Santé Canada suspend l'autorisation en envoyant au promoteur un avis écrit de la suspension de l'autorisation indiquant si l'autorisation est suspendue en totalité ou à l'égard d'un lieu d'essai clinique, la date de prise d'effet de la suspension ainsi que les motifs de celle-ci.

Santé Canada doit rétablir l'autorisation si, **dans les 30 jours civils suivant la date de prise d'effet de la suspension**, le promoteur lui a fourni les renseignements ou documents démontrant que la situation ayant donné lieu à la suspension n'a pas existé ou a été corrigée. Si, dans les 30 jours civils suivant la date de prise d'effet de la suspension, le promoteur n'a pas fourni de renseignements ou a fourni des renseignements insuffisants, l'autorisation sera annulée dans sa totalité ou à l'égard d'un lieu d'essai clinique, selon le cas.

Santé Canada doit également suspendre un essai ouvert si une inspection a révélé une « non-conformité » (NC) et qu'il a des motifs raisonnables de croire que l'une des situations décrites aux alinéas C.05.016 (1)a) à d) s'applique. Santé Canada délivrerait un « avis d'intention de suspendre » en même temps que l'avis de fin d'inspection final (rapport d'inspection).

Le promoteur disposerait de **30 jours civils pour répondre** aux observations faites dans l'avis de fin d'inspection. Selon les lacunes observées quant à la réalisation de l'étude, le promoteur peut aussi être tenu de fournir une analyse d'impact sur la sûreté des sujets d'essai et sur l'intégrité des données recueillies au lieu d'essai. Après avoir examiné l'information ou les documents fournis par le promoteur, Santé Canada déterminera si la situation ayant mené à l'intention de suspendre n'existait pas ou a été corrigée.

5.17 Suspension et annulation

C.05.017



- (1) Le ministre doit suspendre l'autorisation de vendre ou d'importer une drogue destinée à un essai clinique, en totalité ou à l'égard d'un lieu d'essai clinique, avant d'avoir donné au promoteur la possibilité de se faire entendre, s'il a des motifs raisonnables de croire que cela est nécessaire pour prévenir un préjudice à l'égard de la santé d'un sujet d'essai clinique ou de celle d'une autre personne.
- (2) Le ministre suspend l'autorisation en envoyant au promoteur un

avis écrit de la suspension de l'autorisation indiquant si l'autorisation est suspendue en totalité ou à l'égard d'un lieu d'essai clinique, la date de prise d'effet de la suspension ainsi que les motifs de celle-ci.

- (3) Si le ministre a suspendu une autorisation au titre du paragraphe (1), il doit :
- a) soit rétablir l'autorisation en totalité ou à l'égard d'un lieu d'essai clinique, selon le cas, si dans les soixante jours suivant la date de prise d'effet de la suspension, le promoteur lui a fourni les renseignements ou documents démontrant que la situation ayant donné lieu à la suspension n'a pas existé ou a été corrigée;
 - b) soit annuler l'autorisation en totalité ou à l'égard d'un lieu d'essai clinique, selon le cas, si dans les soixante jours suivant la date de prise d'effet de la suspension, le promoteur ne lui a pas fourni les renseignements ou documents visés à l'alinéa a).

Interprétation

Santé Canada doit suspendre l'autorisation de vendre ou d'importer une drogue destinée à un essai clinique aux termes de l'article C.05.017, en totalité ou à l'égard d'un lieu d'essai clinique, **avant d'avoir donné au promoteur la possibilité de se faire entendre**, s'il a des motifs raisonnables de croire que cela est nécessaire pour prévenir un préjudice à l'égard de la santé d'un sujet d'essai clinique ou celle d'une autre personne.

Santé Canada suspend l'autorisation en envoyant au promoteur un avis écrit de la suspension de l'autorisation indiquant si l'autorisation est suspendue en totalité ou à l'égard d'un lieu d'essai clinique, la date de prise d'effet de la suspension ainsi que les motifs de celle-ci.

Si Santé Canada a suspendu une autorisation, il doit :

- la **rétablir** en totalité ou à l'égard d'un lieu d'essai clinique si, **dans les 60 jours civils suivant la date de prise d'effet de la suspension**, le promoteur lui fournit les renseignements ou documents démontrant que la situation ayant donné lieu à la suspension n'a pas existé ou a été corrigée; ou
- il doit **l'annuler** en totalité ou à l'égard d'un lieu d'essai clinique si, **dans les 60 jours civils suivant la date de prise d'effet de la suspension**, le promoteur ne lui a pas fourni les renseignements exigés.

Responsabilités du chercheur/de l'établissement

La section 4.12 de l'ICH thème E6 décrit les responsabilités du CQ/de l'établissement en cas d'abandon ou d'interruption prématuré d'un essai clinique.

Si pour une raison quelconque, l'essai est abandonné ou interrompu prématurément, le CQ/l'établissement doit :

- informer rapidement tous les sujets participant à l'essai
- veiller à ce qu'un traitement et un suivi appropriés leur soient fournis
- si les exigences réglementaires applicables le précisent, informer les organismes de réglementation



Si le **CQ** abandonne ou interrompt un essai sans l'autorisation préalable du promoteur :

- il doit informer l'établissement s'il y a lieu
- le CQ/l'établissement doit informer rapidement le promoteur et le CER et leur fournir par écrit les raisons détaillées pour lesquelles l'essai a été abandonné ou interrompu (ICH thème E6, section 4.12.1)

Si le **promoteur** abandonne ou interrompt un essai (voir l'ICH thème E6, section 5.21) :

- il doit informer rapidement l'établissement s'il y a lieu
- le CQ/l'établissement doit informer rapidement le CER et lui fournir par écrit les raisons détaillées pour lesquelles l'essai a été abandonné ou interrompu (ICH thème E6, section 4.12.2)

Si le **CER** abandonne ou interrompt un essai en annulant son approbation (voir l'ICH thème E6, sections 3.1.2 et 3.3.9) :

- le CQ doit informer l'établissement s'il y a lieu
- le CQ/l'établissement doit informer rapidement le promoteur et lui fournir par écrit les raisons détaillées pour lesquelles l'essai a été abandonné ou interrompu (ICH thème E6, section 4.12.3)

Responsabilités du promoteur

Outre les exigences du *Règlement* à l'égard de la cessation, la suspension ou l'annulation de l'autorisation de vendre ou d'importer une drogue destinée à un essai clinique, la section 5.21 de l'ICH thème E6 précise que, dans une telle situation, le promoteur doit :

- informer rapidement les CQ/établissements et les organismes de réglementation de l'abandon ou de l'interruption et en fournir les raisons
- informer rapidement le CER de l'abandon ou de l'interruption et en fournir les raisons.

L'information au sujet de l'abandon ou de l'interruption peut être communiquée au CER par le promoteur ou le CQ/l'établissement, selon les exigences réglementaires applicables.

Annexes

Annexe A – Glossaire

Sigles et abréviations



Sigle : Un sigle est un identificateur constitué des lettres initiales de chaque mot dans une expression ou un terme composé (p. ex. « DEC » désigne « demande d'essai clinique »).

Abréviation : Une abréviation est la forme abrégée d'un mot ou d'une expression (par exemple, « c.-à-d. » désigne « c'est-à-dire »).

AC : avis de conformité

AEE : autorisation d'essai expérimental

ALCOEC : attribuable, lisible, contemporaine, originale, exacte et complète

ANS : avis de non-satisfaction

BPC : bonnes pratiques cliniques

BPF : bonnes pratiques de fabrication

c.-à-d. : c'est-à-dire

CEE : comité d'examen de l'établissement

CEI : comité d'éthique indépendant

CER : comité d'éthique de la recherche

CQ : chercheur qualifié

CV : curriculum vitæ

DEC : demande d'essai clinique

DIN : identification numérique de drogue

DPBTG : Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques

DPT : Direction des produits thérapeutiques

ECQ : engagement du chercheur qualifié

EI : effet indésirable

EPTC : énoncé de politique des trois Conseils

FAQ : foire aux questions

FCE : formulaire de consentement éclairé

FDA : *Food and Drug Administration*

FEC : formulaire d'exposé de cas

FECe : formulaire d'exposé de cas électronique

GUI : guide/document d'orientation

ICH : Conférence internationale sur l'harmonisation

ILEC : information sur le lieu d'essai clinique

ITG : incident thérapeutique grave

IPA : ingrédient pharmaceutique actif

LNO : lettre de non-objection

MDEC : modification à une demande d'essai clinique

MHRA : *Medicines and Healthcare products Regulatory Authority*

NC : non conforme ou non-conformité

OGE : organisme de gestion d'établissements

OMS : Organisation mondiale de la Santé

ONGC : Office des normes générales du Canada

ORC : organisme de recherche sous contrat

p. ex. : par exemple

PDA : présentation de drogue abrégée

PDN : présentation de drogue nouvelle

PIC/S : schéma de coopération dans le domaine de l'inspection pharmaceutique
(*Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme*)

PON : procédure opératoire normalisée

PSN : produit de santé naturel

RID : réaction indésirable à une drogue

RIGD : réaction indésirable grave à une drogue

RIGID : réaction indésirable grave et imprévue à une drogue

RIGIS : réaction indésirable grave et imprévue soupçonnée

SC-HC : Santé Canada-Health Canada

SPDN : supplément à une présentation de drogue nouvelle

vs : versus

Termes



Les définitions suivantes servent à expliquer comment les termes utilisés dans le présent document. Dans l'éventualité où une définition contredirait une définition inscrite dans la [Loi sur les aliments et drogues](#) ou dans les règlements connexes, c'est la définition de la Loi ou des règlements qui prévaut. Les définitions tirées d'autres documents sont désignées par des parenthèses en fin de définition.

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



Cette définition correspond à celle de la section 1.24 de l'ICH thème E6, qui est par ailleurs plus élaborée :

« Norme concernant la conception, la réalisation, l'efficacité, la surveillance et la vérification d'essais cliniques ainsi que l'enregistrement, l'analyse et la présentation des données s'y rattachant et qui garantit la fiabilité et

l'exactitude des données et des résultats présentés ainsi que la protection des droits, de l'intégrité et de l'identité des sujets. »

Brochure du chercheur : Document dans lequel figurent les données précliniques et cliniques d'une drogue visées à l'alinéa C.05.005e).



Cette définition correspond à celle figurant à la section 1.36 de l'ICH thème E6.

L'alinéa C.05.005e) du *Règlement* décrit les renseignements que doit contenir la brochure du chercheur présentée à Santé Canada.

La section 7 de l'ICH thème E6 donne des directives supplémentaires sur le contenu de la brochure du chercheur.

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

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



L'ICH thème E6 utilise le mot « investigateur » pour décrire la personne responsable de la réalisation de l'essai clinique au lieu d'essai.

Le terme « **investigateur principal** » est communément utilisé pour désigner le chercheur qui dirige une équipe réalisant un essai à un lieu d'essai; bien que ce terme ait la même signification que « chercheur qualifié », il n'est pas un terme défini dans une loi au Canada.

À noter que l'alinéa C.05.010e) du *Règlement* précise qu'il ne peut y avoir qu'un seul CQ par lieu d'essai clinique. Il peut cependant y avoir dans l'essai des chercheurs secondaires ou des cochercheurs supervisés par un CQ.

Comité d'éthique de la recherche (CER) : Organisme, qui n'est pas lié au promoteur, ayant les caractéristiques suivantes :

- a) son principal mandat est d'approuver la tenue de projets de recherche biomédicale sur des sujets humains et d'en contrôler périodiquement le déroulement afin d'assurer la protection des droits des sujets, ainsi que leur sûreté et leur bien-être;

- b) il est composé d'au moins cinq membres, la majorité de ses membres sont des citoyens canadiens ou des résidents permanents au sens de la *Loi sur l'immigration et la protection des réfugiés* et il compte parmi ses membres des hommes et des femmes, dont au moins :
- (i) deux membres possèdent de l'expertise et de l'expérience principalement dans un domaine scientifique ainsi qu'une vaste expérience des méthodes et champs de recherche à approuver, l'un d'entre eux provenant d'une discipline de soins médicaux ou, dans le cas d'un essai clinique portant sur une drogue destinée à être utilisée exclusivement en médecine dentaire, d'une discipline des soins médicaux ou dentaires,
 - (ii) un membre possède des connaissances de l'éthique,
 - (iii) un membre possède des connaissances de la législation canadienne applicable à la recherche biomédicale à approuver,
 - (iv) un membre possède de l'expertise et de l'expérience principalement dans un domaine non scientifique,
 - (v) un membre, qui n'est pas lié au promoteur ni au lieu d'essai clinique proposé, est un individu de la collectivité ou un représentant d'un organisme intéressé aux champs de recherche à approuver.



L'ICH thème E6 utilise de façon interchangeable les termes « **comité d'examen de l'établissement** » (CEE) et « **comité d'éthique indépendant** » (CEI), dont la définition correspond à celle d'un CER. Dans l'ICH thème E6, un CEE ou un CEI se définissent comme suit :

« Organisme indépendant (conseil ou comité d'examen de l'établissement, régional, national ou supranational), composé de professionnels des milieux médicaux et de membres n'appartenant pas à ces milieux, dont la responsabilité consiste à assurer la protection des droits, de l'innocuité et du bien-être des sujets humains participant à un essai et à garantir publiquement cette protection, d'une part, en examinant le protocole d'essai, la compétence des investigateurs, les installations ainsi que les méthodes et les documents à utiliser pour obtenir le consentement éclairé des sujets après les avoir informés adéquatement et, d'autre part, en formulant une approbation/opinion favorable à cet égard. »

Remarque : Les CER au Canada doivent satisfaire à des exigences de composition plus rigoureuses que celles décrites dans cette section de l'ICH thème E6.

Comparateur (produit) : Produit de recherche ou commercialisé (contrôle actif) ou placebo utilisé comme référence dans un essai clinique (ICH thème E6, section 1.14).

Drogue : Drogue pour usage humain destinée à faire l'objet d'un essai clinique.



L'ICH thème E6 ne propose pas de définition du mot « drogue ».

Dans un contexte d'essai clinique, une drogue est un médicament (c.-à-d. produits pharmaceutiques et biologiques, thérapies géniques, produits sanguins, vaccins et produits radiopharmaceutiques) à usage humain qui doit être testé dans un essai clinique ([*Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demande d'essais cliniques*](#)).

Selon l'article 2 de la [*Loi sur les aliments et drogues*](#), sont compris parmi les drogues les substances ou mélanges de substances pouvant servir au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal ou de leurs symptômes, ou à la restauration, à la correction ou à la modification des fonctions organiques.

Essai clinique : Recherche sur des sujets humains dont l'objet est soit de découvrir ou de vérifier les effets cliniques, pharmacologiques ou pharmacodynamiques d'une drogue pour usage humain, soit de déceler les incidents thérapeutiques liés à cette drogue, soit d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination ou soit d'en établir l'innocuité ou l'efficacité.



Cette définition correspond à celle de la section 1.12 de l'ICH thème E6.

Emballage : Notamment récipient, emballage ou autre conditionnement contenant, en tout ou en partie, un aliment, une drogue, un cosmétique ou un instrument.

Étiquette : Sont assimilés aux étiquettes les inscriptions, mots ou marques accompagnant les aliments, drogues, cosmétiques, instruments ou emballages ou s'y rapportant.

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

Importer : Importer une drogue au Canada pour la vendre dans le cadre d'un essai clinique.



L'ICH thème E6 ne fait pas mention de l'importation de drogues destinées aux essais cliniques.

Incident thérapeutique : Événement indésirable affectant la santé d'un sujet d'essai clinique à qui une drogue a été administrée — qui peut ou non être causé par l'administration de la drogue, — y compris toute réaction indésirable à une drogue.



La définition d'« incident thérapeutique » à la section 1.2 de l'ICH thème E6, qui est par ailleurs plus élaborée, se lit comme suit :

« Toute manifestation fâcheuse d'ordre médical chez un patient ou chez un sujet d'étude clinique à qui on a administré un produit pharmaceutique, et qui n'a pas nécessairement de lien de causalité avec le traitement. Un effet indésirable (EI) peut donc être un signe défavorable et imprévu (y compris un résultat de laboratoire anormal), un symptôme ou une maladie associés dans le temps à l'utilisation d'un produit médical (de recherche) et qui peuvent être liés ou non à l'utilisation de ce produit. »

Lieu d'essai clinique ou lieu de l'essai : Lieu où se déroulent les activités liées à l'essai (ICH thème E6, section 1.59).



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

Observation : Une observation est une faute ou dérogation par rapport au titre 5 de la partie C du *Règlement*, relevée par un inspecteur au cours de l'inspection d'un essai clinique et confirmée par écrit dans l'avis de fin d'inspection. Il existe trois classes d'observations : observation critique (risque 1), observation majeure (risque 2) ou observation mineure (risque 3) (*Classification des observations relevées au cours des inspections des essais cliniques (GUI-0043)*).

Procédures opératoires normalisées (PON) (ou Modes opératoires normalisés, MON) : Instructions détaillées et écrites visant à assurer l'accomplissement uniforme d'une fonction particulière (ICH E6, section 1.55).

Promoteur : Personne physique ou morale, établissement ou organisme qui mène un essai clinique.



L'ICH thème E6 donne une définition plus élaborée à la section 1.53 :
« Personne, entreprise, établissement ou organisme chargé de la mise en œuvre, de la gestion ou du financement d'un essai clinique ».

Le promoteur est en définitive responsable du respect de toutes les exigences réglementaires relatives à la conduite de l'essai au Canada. Lorsqu'un tiers, comme un organisme de recherche sous contrat (ORC) ou un organisme de

gestion d'établissements (OGE), se voit déléguer par contrat écrit une partie ou la totalité des responsabilités du promoteur, il doit aussi démontrer qu'il se conforme aux exigences réglementaires applicables.

Si un médecin est désigné comme étant le promoteur dans la demande d'essai clinique (DEC), il doit assumer les responsabilités du promoteur et du CQ. Ainsi, il doit s'assurer que les obligations du promoteur visées à l'article C.05.010 du titre 5 de la partie C, et à tout autre article applicable du titre 5 de la partie C, soient respectées à tous les lieux d'essai clinique.

Remarque : Le titre 5 de la partie C du *Règlement* ne fait aucune distinction entre un promoteur commercial et un promoteur non commercial.

Protocole : Document qui expose les objectifs, le plan de travail, la méthodologie, les considérations statistiques et l'organisation d'un essai clinique.



Cette définition correspond à celle de la section 1.44 de l'ICH thème E6.

Selon l'alinéa C.05.005a) du *Règlement*, le promoteur qui demande une autorisation pour la vente ou l'importation d'une drogue destinée à un essai clinique au Canada doit fournir le protocole de l'essai.

La section 6 de l'ICH thème E6 décrit les renseignements devant figurer dans le protocole.

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



Cette définition correspond à celle de la section 1.1 de l'ICH thème E6, qui est par ailleurs plus élaborée :

« Au cours d'expériences cliniques préalables à une approbation réalisées avec un nouveau produit médical ou portant sur les nouvelles utilisations que l'on fait de ce produit, particulièrement dans les cas où les doses thérapeutiques ne sont pas encore déterminées, toute réaction nocive ou imprévue suscitée par une dose quelconque d'un produit médical doit être considérée comme une réaction indésirable à un médicament. Si un produit médical suscite une telle réaction, c'est qu'il existe au moins une possibilité raisonnable qu'un lien de causalité entre ce produit et un effet indésirable puisse être établi, c'est-à-dire que cette possibilité ne peut être écartée ».

Si l'essai porte sur des produits médicaux commercialisés, soit un essai de phase IV : « il s'agit d'une réaction nocive et imprévue à un médicament qui se produit lorsque l'on utilise des doses normales pour les sujets humains afin de prévenir, de diagnostiquer ou de traiter une maladie ou, encore, afin de modifier une fonction physiologique ».

Réaction indésirable grave à une drogue (RIGD) : Réaction indésirable à une drogue qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malformation congénitale ou une invalidité ou incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort.

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



Les définitions de RIGD et de RIGID correspondent à celles qui figurent aux sections 1.50 et 1.60 de l'ICH thème E6.

Le sigle **RIGIS (réaction indésirable grave et imprévue soupçonnée)** (*Suspected unexpected serious adverse drug reaction, SUSAR*) est souvent utilisé pour désigner des réactions indésirables graves devant être déclarées à un organisme de réglementation.

Ces définitions sont élargies dans la [Ligne directrice de l'ICH, Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : Définitions et normes relatives à la déclaration rapide ICH thème E2A.](#)

Vente : Est assimilé à l'acte de vendre le fait de mettre en vente, ou d'exposer ou d'avoir en sa possession pour la vente, ou de distribuer, que la distribution soit faite ou non pour une contrepartie.



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

Annexe B – Références



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

Loi et Règlements

[Loi sur les aliments et drogues](#)

laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/f-27/

[Règlement sur les aliments et drogues](#)

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

[Règlement sur les instruments médicaux](#)

laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-98-282/

[Règlement sur la radioprotection](#)

laws-lois.justice.gc.ca/fra/regulations/SOR-2000-203/

Lignes directrices et documents d'orientation de Santé Canada

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

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

[Attestation du comité d'éthique pour la recherche](#)

www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/formulaires/attestation-comite-ethique-recherche.html

[Avis aux intervenants : Déclaration sur l'utilisation expérimentale de médicaments commercialisés lors d'essais cliniques](#)

www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/annonces/avis-declaration-utilisation-experimentale-medicaments-commercialises-essais-cliniques.html

[Bonnes pratiques de fabrication des drogues \(GUI-0001\)](#)

www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/documents-orientation/bpf-lignes-directrices-0001.html

[Bonnes pratiques de fabrication \(BPF\) des ingrédients pharmaceutiques actifs \(IPA\) - \(GUI-0104\)](#)

www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/information-produits-sante/drogues/lignes-directrices-ingredients-pharmaceutiques-actifs-0104.html

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

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

[Déclaration des effets indésirables des produits de santé commercialisés - Document d'orientation à l'intention de l'industrie](#)

www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/rapports-publications/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables-produits-sante-commercialises-orientation-industrie.html

[Formulaire d'engagement du chercheur qualifié](#)

www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/formulaires/engagement-chercheur-qualifie.html

[Essais cliniques : Foire aux questions](#)

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

[Formulaire d'information sur le lieu d'essai clinique](#)

www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/ctsif_dldcf-fra.pdf

[Importation et exportation](#) (Documents d'orientation de Santé Canada sur l'importation et l'exportation des produits de santé)

www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/importation-exportation.html

[Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/essais-cliniques/promoteurs-essais-cliniques-demandes.html)
www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/essais-cliniques/promoteurs-essais-cliniques-demandes.html

[Lignes directrices concernant le contrôle de la température des médicaments pendant l'entreposage et le transport \(GUI-0069\)](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/documents-orientation/lignes-directrices-controle-temperature-medicaments-entreposage-transport-0069.html)
www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/documents-orientation/lignes-directrices-controle-temperature-medicaments-entreposage-transport-0069.html

[Ligne directrice : Préparation des demandes d'essais cliniques sur l'utilisation de produits de thérapie cellulaire sur les humains](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/essais-cliniques/ligne-directrice-preparation-demandes-essais-cliniques-utilisation-produits-therapie-cellulaire-humains.html)
www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/essais-cliniques/ligne-directrice-preparation-demandes-essais-cliniques-utilisation-produits-therapie-cellulaire-humains.html

[Ligne directrice : Santé Canada 3011 \(HC/SC 3011\) : Directives sur la façon de remplir le formulaire de présentation](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/formulaires/directives-facon-remplir-formulaire-presentation.html)
www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/formulaires/directives-facon-remplir-formulaire-presentation.html

[Politique de conformité et d'application de la loi pour les produits de santé \(POL-0001\)](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/politiques-normes/politique-conformite-application-0001.html)
www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/politiques-normes/politique-conformite-application-0001.html

[Santé Canada 3011 \(HC/SC 3011\) : Formulaire de présentation pour les médicaments à usage humain et vétérinaire, les produits désinfectants et la demande/attestation d'essai clinique](http://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/form/hc3011_sc3011-fra.pdf)
www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/form/hc3011_sc3011-fra.pdf

[Stratégie d'inspection des essais cliniques](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-cliniques/documents-orientation/strategie-inspection-essais-cliniques.html)
www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-cliniques/documents-orientation/strategie-inspection-essais-cliniques.html

Autres lignes directrices et politiques

Déclaration d'Helsinki

www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains

Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains

www.ger.ethique.gc.ca/pdf/fra/eptc2-2014/EPTC_2_FINAL_Web.pdf

Enregistrements électroniques utilisés à titre de preuves documentaires, Office des normes générales du Canada (ONGC), CAN/CGSB-72.34-2017

www.scc.ca/fr/standardsdb/standards/28934

Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : Définitions et normes relatives à la déclaration rapide ICH thème E2A

www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/efficacite/intention-industrie-gestion-donnees-cliniques-innocuite-medicaments-definitions-normes-relatives-declaration-rapide-theme.html

Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Essais de stabilité de nouveaux produits et substances médicamenteux : ICH thème Q1A(R2)

www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/qualite/intention-industrie-essais-stabilite-nouveaux-produits-substances-medicamenteux-theme.html

Ligne directrice : Bonnes pratiques cliniques : addenda intégré de l'E6(R1) ICH thème E6(R2)

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

Medicines and Healthcare products Regulatory Authority (MHRA) GXP Data Integrity Guidance and Definitions (disponible en anglais seulement)

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/687246/MHRA_GxP_data_integrity_guide_March_edited_Final.pdf

PIC/S Annexe 11 : Systèmes informatisés - Annexes au guide des bonnes pratiques de fabrication pour les produits pharmaceutiques

www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/documents-orientation/annexe-11-systemes-informatises.html

[PIC/S Guidance: Good Practices for Computerised Systems in Regulated “GXP” Environments](http://www.picscheme.org/layout/document.php?id=155)
(disponible en anglais seulement)
www.picscheme.org/layout/document.php?id=155

[Reflection Paper on Risk Based Quality Management in Clinical Trials, European Medicines Agency \(EMA\)](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500155491.pdf) (disponible en anglais seulement)
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500155491.pdf

[U.S. Code of Federal Regulations \(CFR\) Title 21 Part 11 – Electronic Records; Electronic Signatures](http://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=41dfdce11cd77783a549251041634fff&mc=true&tpl=/ecfrbrowse/Title21/21cfr11_main_02.tpl) (disponible en anglais seulement)
www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=41dfdce11cd77783a549251041634fff&mc=true&tpl=/ecfrbrowse/Title21/21cfr11_main_02.tpl

[U.S. Food and Drug Administration \(FDA\) Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Investigations](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070266.pdf) (disponible en anglais seulement)
www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070266.pdf

[U.S. Food and Drug Administration \(FDA\) Guidance for Industry: Oversight of Clinical Investigations – A Risk-Based Approach to Monitoring](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM269919.pdf) (disponible en anglais seulement)
www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM269919.pdf

[World Health Organization \(WHO\) Annex 5 Guidance on Good Data and Record Management Practices](http://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/WHO_TRS_996_annex05.pdf) (disponible en anglais seulement)
www.who.int/medicines/publications/pharmprep/WHO_TRS_996_annex05.pdf