

Inspectorat de la Direction générale
des produits de santé et des aliments
Édifice Graham Spry
250, avenue Lanark, 2^e étage
Indice de l'adresse 2002B
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

le 28 août 2006

06-108416-967

Aux associations et intervenants :

Santé Canada a le plaisir de vous informer que le *Rapport sommaire des inspections liées à la conformité aux exigences de déclaration après commercialisation de fabricants de produits pharmaceutiques et effectuées entre le 1^{er} septembre 2004 et le 31 août 2005* est disponible sur le site Web de Santé Canada, section de la Conformité et application de la loi, à l'adresse suivante :

http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/index_f.html

Ce document présente les résultats, des exemples et une analyse des observations faites lors des inspections liées à la conformité aux exigences de déclaration après commercialisation (CEDAC) de fabricants de produits pharmaceutiques que l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (« l'Inspectorat ») a effectuées entre le 1^{er} septembre 2004 et le 31 août 2005. Les inspections CEDAC font partie des activités de l'Inspectorat et ont pour objet d'évaluer la conformité des fabricants (tels que définis à l'article A.01.010 du *Règlement sur les aliments et drogues*) aux exigences réglementaires concernant la déclaration à Santé Canada des réactions indésirables aux médicaments et de toute incapacité inhabituelle d'une drogue nouvelle de produire l'effet prévu.

Tout commentaire à propos de ce document peut être acheminé par écrit au gestionnaire de l'Unité d'inspection BPF des médicaments de l'Inspectorat de la DGPSA, par téléphone au (613) 957-1492, par télécopieur au (613) 957-6709, ou par courriel à pmrc-cedac@hc-sc.gc.ca.

Directeur général par intérim

Original signé par

Kim Dix



NOTRE MANDAT :

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

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

Rapport sommaire des inspections liées à la conformité aux exigences de déclaration après commercialisation de fabricants de produits pharmaceutiques et effectuées entre le 1^{er} septembre 2004 et le 31 août 2005

Remplace :
Nouveau document

Date de publication :
Août 2006

Date d'entrée en vigueur :
s/o

This document is available in English.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	4
1. CONTEXTE	5
2. DÉFINITIONS	7
3. PROGRAMME D'INSPECTION	8
3.1 OBJECTIFS DE L'INSPECTION	9
4. RÈGLEMENT	9
5. ANALYSE DES OBSERVATIONS	10
5.1 Rapports sur les réactions indésirables aux drogues - article C.01.016	10
5.2 Rapports sur les réactions indésirables aux drogues - article C.01.017	12
5.3 Drogues nouvelles - article C.08.007	12
6. CONCLUSIONS	13
7. ÉTAPES SUIVANTES	13
8. DOCUMENTS DE RÉFÉRENCE	13
Annexe A - <i>Règlement sur les aliments et drogues</i> - articles C.01.016, C.01.017, C.08.007 et C.08.008 ..	15

RÉSUMÉ

Le présent document fournit les résultats et une analyse des observations faites à la suite d'inspections liées à la conformité aux exigences de déclaration après commercialisation (CEDAC) de fabricants de produits pharmaceutiques que l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (« l'Inspectorat ») a effectuées entre le 1^{er} septembre 2004 et le 31 août 2005. Il s'agit du premier rapport annuel sur les inspections liées à la CEDAC, destiné à permettre de faire le bilan de la conformité des fabricants au *Règlement sur les aliments et drogues*¹ en ce qui concerne la déclaration des réactions indésirables aux médicaments, prévue aux articles C.01.016 et C.01.017 du *Règlement*, ainsi que la déclaration de tout cas inhabituel où une drogue nouvelle ne produit pas l'effet prévu, conformément aux articles C.08.007 et C.08.008 du *Règlement*.

Au total, quarante-cinq (45) inspections liées à la CEDAC de fabricants de produits pharmaceutiques ont été effectuées entre le 1^{er} septembre 2004 et le 31 août 2005. Bien que toutes les inspections liées à la CEDAC aient abouti à l'attribution d'une cote de conformité, les inspecteurs ont fait trente-cinq (35) observations, notées dans vingt-trois (23) rapports d'inspection. Chaque observation représente une dérogation à une exigence réglementaire portant sur la déclaration des réactions indésirables aux médicaments et/ou de toute incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu pour une drogue nouvelle. L'Inspectorat a exigé que chaque observation figurant dans un rapport d'inspection adressé à un fabricant donné fasse l'objet de mesures correctives dans un délai prescrit, de façon à corriger toutes les observations signalées au cours des inspections. Tous les vingt-trois (23) fabricants en cause se sont occupés des observations en commençant la mise en œuvre des mesures correctives dans le délai imparti.

Les quatre cas de non-conformité relevés, par ordre de fréquence décroissante, concernaient :

- la déclaration à Santé Canada des réactions indésirables aux médicaments (RIM) survenues au Canada et à l'étrangers dans un délai de 15 jours;
- la tenue de dossiers concernant les RIM;
- la préparation des rapports de synthèse annuels;
- la tenue de dossiers concernant l'incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu pour une drogue nouvelle.

La première année des inspections liées à la CEDAC a été productive; elle a fourni une occasion d'évaluer la conformité des fabricants au *Règlement* en ce qui concerne la déclaration des réactions indésirables des médicaments et la déclaration de toute incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu pour des drogues nouvelles. Dans l'ensemble, Santé Canada a constaté que les fabricants se conforment aux exigences de la *Loi sur les aliments et drogues* et son règlement. En communiquant les extraits des observations faites au cours de ces inspections d'une manière qui assure la confidentialité et la protection des renseignements relatifs aux parties en cause, Santé Canada cherche à sensibiliser les parties aux exigences en matière de conformité au *Règlement*, dans le but de garantir une meilleure conformité.

¹*Loi sur les aliments et drogues* et *Règlement sur les aliments et drogues*, Ministère de la Justice Canada, <http://lois.justice.gc.ca/fr/F-27/index.html>

1. CONTEXTE

Le mandat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) de Santé Canada est d'adopter une approche intégrée à la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments. Ceci est accompli en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de santé et des aliments et en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé.

Le rôle principal de l'Inspectorat de la DGPSA (« l'Inspectorat ») est de mettre en oeuvre un programme national de conformité et d'application qui se rapporte à tous les produits relevant du mandat de la DGPSA, à l'exception des produits alimentaires. Le pouvoir d'exécuter ce programme de conformité et d'application lui est conféré par la *Loi sur les aliments et drogues* et ses règlements. La *Politique de conformité et d'application*² de l'Inspectorat énonce les principes directeurs de l'application équitable, cohérente et uniforme de la *Loi sur les aliments et drogues* et ses règlements.

La Direction des produits de santé commercialisés (DPSC) de la DGPSA veille à ce que les programmes de la DGPSA procèdent de façon uniforme pour la surveillance post-approbation, l'évaluation des signaux et des tendances concernant l'innocuité et la communication des risques à l'égard de tous les types de produits de santé réglementés qui sont commercialisés.

Le *Règlement sur les aliments et drogues* prévoit les exigences en ce qui concerne la déclaration à Santé Canada des réactions indésirables aux médicaments ainsi que toute incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu d'une drogue nouvelle. Pour s'acquitter de son mandat d'assurer l'innocuité et l'efficacité des médicaments, Santé Canada a mis en oeuvre un programme d'inspection de la conformité aux exigences de déclaration après commercialisation (CEDAC).

Une *Stratégie d'inspection liée à la conformité aux exigences de déclaration après commercialisation*³ a été publiée en juin 2004, et est entrée en vigueur en août 2004. De concert avec la DPSC, l'Inspectorat évalue la conformité des fabricants aux exigences réglementaires concernant la déclaration des réactions indésirables aux médicaments, notamment aux articles C.01.016 et C.01.017 du *Règlement*. L'Inspectorat évalue également la conformité des établissements aux exigences relatives à la déclaration de toute incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu pour une nouvelle drogue, prévues aux articles C.08.007 et C.08.008 du *Règlement*.

Il incombe à l'Inspectorat et à la DPSC de travailler ensemble et en partenariat pour appliquer le programme d'inspections liées à la CEDAC. Plus particulièrement, l'Inspectorat est chargé de faire des inspections, alors que la DPSC doit analyser les données fournies par l'Inspectorat en vue de réaliser les objectifs des deux

²*Politique de conformité et d'application* (POL-0001), version 2, Santé Canada, mai 2005, http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/pol/pol_1_tc-tm_f.html

³*Stratégie d'inspection liée à la surveillance après la mise sur le marché* (POL-0041), Santé Canada, juin 2004, http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/pol_41_tc-tm_f.html

organismes.

La stratégie d'inspection a prévu qu'au cours de la première année, on inspecterait jusqu'à 25 p. 100 des établissements visés. Entre le 1^{er} septembre 2004 et le 31 août 2005, quarante-cinq (45) inspections liées à la CEDAC de fabricants de produits pharmaceutiques ont été effectuées. La distribution géographique des établissements inspectés est indiquée dans le tableau 1 ci-dessous. Le nombre de fabricants à inspecter par région a été déterminé à partir de l'évaluation de la conformité des fabricants au titre 2 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* en ce qui a trait aux Bonnes pratiques de fabrication (BPF). Autrement dit, les cycles d'inspection utilisés pour le programme d'inspection de la CEDAC ont été intégrés aux cycles d'inspection des BPF.

Tableau 1 : Distribution géographique des établissements inspectés

Centre opérationnel	Nombre d'établissements inspectés
Région de l'Atlantique	2
Québec	14
Ontario	22
Manitoba et Saskatchewan	2
Région de l'Ouest	5
TOTAL	45

On a effectué les inspections conformément aux procédures et aux lignes directrices élaborées par l'Inspectorat pour les inspections liées à la CEDAC. Au cours de ces inspections, les dérogations au *Règlement sur les aliments et drogues* sont notées par l'inspecteur et inscrites comme observations dans l'avis de fin d'inspection. À l'aide du document intitulé *Classification des observations liées à la conformité aux exigences de déclaration après commercialisation en fonction du risque*⁴, l'inspecteur pose un jugement reposant sur ces observations et cote chaque observation en fonction du risque. On accorde ensuite une cote de conformité générale au site inspecté. Les différentes cotes que l'on peut attribuer sont définies ci-après.

Conforme (« C »)- Aucune condition ou pratique inadmissible n'a été observée en ce qui concerne les dispositions du *Règlement* portant sur la déclaration des réactions indésirables aux médicaments et/ou la déclaration de l'incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu pour un nouveau médicament.

Non-conforme (« NC ») - Des conditions ou des pratiques inadmissibles ont été observées en ce qui concerne les dispositions du *Règlement* portant sur la déclaration des réactions indésirables aux médicaments et/ou la déclaration de l'incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu pour un nouveau médicament.

⁴*Classification des observations liées à la conformité aux exigences de déclaration après commercialisation en fonction du risque (GUI-0063)*, Santé Canada, octobre 2005, http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0063_tc-tm_f.html

Il est reconnu que l'évaluation du respect des exigences réglementaires par les fabricants devrait correspondre au risque en jeu et tenir compte de la nature et de l'importance de la dérogation. Toutefois, dans les cas de fraude, de déclaration trompeuse ou de falsification de données sur l'innocuité des médicaments, une cote NC sera attribuée.

Une cote NC peut avoir de sérieuses conséquences pour une entreprise, notamment l'obligation de mettre en œuvre des correctifs immédiats. Par conséquent, les cas de non-conformité doivent être bien définis, sans ambiguïté et reposer directement sur les règlements applicables.

Si, de l'avis de l'inspecteur, les produits en cause représentent un danger sérieux pour la santé, on s'attend à ce que l'entreprise s'occupe du problème immédiatement. En vertu de la *Politique de conformité et d'application* (POL-0001), l'Inspectorat peut prendre les mesures coercitives qui s'imposent.

2. DÉFINITIONS

Drogue nouvelle : « Drogue nouvelle » désigne *a*) une drogue qui est constituée d'une substance ou renferme une substance, sous forme d'ingrédient actif ou inerte, de véhicule, d'enrobage, d'excipient, de solvant ou de tout autre constituant, laquelle substance n'a pas été vendue comme drogue au Canada pendant assez longtemps et en quantité suffisante pour établir, au Canada, l'innocuité et l'efficacité de ladite substance employée comme drogue; (*new drug*) (C.08.001)

La Direction des produits thérapeutiques de la DGPSA, dans sa politique intitulée *Drogue nouvelle - assez longtemps* (émise le 21 août 1991)⁵, interprète l'expression « assez longtemps » comme un minimum de sept années à partir de la date initiale de la mise sur le marché au Canada.

Fabricant ou distributeur : Toute personne, y compris une association ou une société de personnes, qui, sous son propre nom ou sous une marque de commerce, un dessin-marque, un logo, un nom commercial ou un autre nom, dessin ou marque soumis à son contrôle, vend un aliment ou une drogue. (*manufacturer or distributor*) (A.01.010)

Importateur : Une personne qui importe une drogue au Canada dans le but de la vendre. (*importer*)

Inspecteur : Personne désignée à ce titre pour l'application de la *Loi sur les aliments et drogues*, conformément au paragraphe 22(1), ou pour l'application de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances*, conformément à l'article 30. (*inspector*)

Inspection : Évaluation indépendante exécutée par un inspecteur objectif et impartial, ou par une équipe d'inspection, en vue d'évaluer la conformité d'un établissement aux normes établies ou au *Règlement*. En règle générale, les inspections sont effectuées selon un cycle pluriannuel, ou au besoin. (*inspection*)

⁵*Drogue nouvelle - assez longtemps*, Santé Canada, 21 août 1991, http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/pol/ndst_dnal_pol_f.html

Observation : Dérogation ou manquement au *Règlement sur les aliments et drogues* en ce qui concerne la déclaration des réactions indésirables aux drogues et l'incapacité inhabituelle d'une drogue nouvelle de produire l'effet prévu, noté par un inspecteur durant l'inspection d'un établissement pharmaceutique et confirmé par écrit dans l'avis de fin d'inspection qui est remis à la firme. Les observations sont soit « critiques », soit « majeures », soit « autres », et un facteur de risque 1 pour une observation « critique », 2 pour une observation « majeure » ou 3 pour une observation « autre » leur est assigné. (*observation*)

Observation critique ou de risque 1 : Observation d'une déviation critique par rapport au *Règlement sur les aliments et drogues* décrivant une situation qui pourrait donner lieu à un risque immédiat ou latent pour la santé en raison de l'absence ou de l'insuffisance de renseignements sur l'innocuité d'un médicament. Les observations relatives à une fraude, à une déclaration trompeuse ou à une falsification des données en vertu du *Règlement sur les aliments et drogues* sont également considérées critiques.

Observation majeure ou de risque 2 : Observation d'une déviation majeure par rapport au *Règlement sur les aliments et drogues* décrivant une situation où l'insuffisance de renseignements sur l'innocuité d'un médicament pourrait donner lieu à un risque latent pour la santé.

Observation autre ou de risque 3 : Observation qui décrit une déviation par rapport au *Règlement sur les aliments et drogues* qui n'est ni critique ni majeure.

Réaction indésirable à une drogue ou effet indésirable d'un médicament : Réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui survient lorsque la drogue est utilisée selon les doses normales ou selon des doses expérimentales, aux fins du diagnostic, du traitement ou de la prévention d'une maladie ou de la modification d'une fonction organique. (*adverse drug reaction*) (C.01.001 (1))

Réaction indésirable grave à une drogue : Réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui est provoquée par toute dose de celle-ci et 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. (*serious adverse drug reaction*) (C.01.001 (1))

Réaction indésirable grave et imprévue à une drogue : Réaction indésirable grave à une drogue, dont la nature, la gravité ou la fréquence n'est pas indiquée dans les mentions de risque figurant sur l'étiquette réaction indésirable grave et imprévue à une drogue. (*serious unexpected adverse drug reaction*) (C.01.001 (1))

Pour d'autres définitions, veuillez consulter les documents énumérés à la fin du présent rapport sommaire.

3. PROGRAMME D'INSPECTION

On a effectué des inspections en suivant les procédures et les lignes directrices élaborées par l'Inspectorat pour les inspections liées à la CEDAC. La *Stratégie d'inspection liée à la conformité aux exigences de déclaration après commercialisation* (POL-0041) offre une orientation supplémentaire pour assurer la réalisation efficace et uniforme de ces inspections. On dispose également d'un guide, *Classification des*

observations liées à la conformité aux exigences de déclaration après commercialisation en fonction du risque, qui permet de classer, par facteur de risque, les observations notées au cours des inspections liées à la CEDAC. Finalement, la Direction des produits thérapeutiques a émis ses *Lignes directrices à l'intention de l'industrie pharmaceutique canadienne concernant la notification des effets indésirables des médicaments commercialisés (à l'exclusion des vaccins)*⁶, révisées en juin 2001, qui donnent à l'industrie une orientation pour la déclaration des réactions indésirables aux médicaments commercialisés.

3.1 OBJECTIFS DE L'INSPECTION

Santé Canada a élaboré la Stratégie d'accès aux produits thérapeutiques (SAPT), avec des partenaires et des intervenants, afin d'aider les Canadiens et Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé, et de donner suite aux engagements pris. La SAPT appuie les efforts de Santé Canada pour veiller à ce que les médicaments pour usage humain et les autres produits thérapeutiques soient aussi sûrs que possible, accessibles, de grande qualité, efficaces du point de vue thérapeutique et utilisés adéquatement. La SAPT supporte aussi le programme d'inspections liées à la CEDAC de l'Inspectorat car il vise à améliorer la déclaration de données sur l'innocuité des médicaments.

Les principaux objectifs d'une inspection liée à la CEDAC sont les suivants :

1. évaluer le niveau de conformité des fabricants à la *Loi sur les aliments et drogues* et au *Règlement sur les aliments et drogues* en ce qui concerne la déclaration à Santé Canada des réactions indésirables aux médicaments ainsi que de toute incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu d'une drogue nouvelle;
2. chaque fois qu'une observation est faite, demander au fabricant en cause de prendre des mesures correctrices;
3. prendre des mesures pour assurer la conformité et l'application de la loi, s'il y a lieu;
4. sensibiliser davantage les intervenants aux exigences de la réglementation en ce qui concerne la déclaration à Santé Canada des réactions indésirables aux médicaments ainsi que de toute incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu d'une drogue nouvelle.

4. RÉGLEMENT

Toutes les observations faites au cours des inspections concernent des exigences particulières du *Règlement sur les aliments et drogues* (voir l'annexe A - articles C.01.016, C.01.017, C.08.007 et C.08.008).

5. ANALYSE DES OBSERVATIONS

⁶*Lignes directrices concernant la notification des effets indésirables des médicaments commercialisés; Lignes directrices à l'intention de l'industrie pharmaceutique canadienne concernant la notification des effets indésirables des médicaments commercialisés (à l'exclusion des vaccins)*, Santé Canada, révisées en juillet 2001, http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/guide/guide-ldir_indust_f.html

On a noté des observations concernant le niveau de conformité aux exigences de la *Loi sur les aliments et drogues* et du *Règlement sur les aliments et drogues*. Le tableau suivant (tableau 2) indique le nombre d'observations faites par rapport à chaque article ou paragraphe du *Règlement*.

Tableau 2. Nombre et types d'observations faites au cours des inspections liées à la CEDAC de fabricants de produits pharmaceutiques effectuées entre le 1^{er} septembre 2004 et le 31 août 2005.

Disposition du Règlement	Courte description de la disposition	Nombre d'observations
C.01.016(1)	Déclaration des RIM survenues au Canada et à l'étrangers dans un délai de 15 jours	22
C.01.016(2)	Préparation de rapports de synthèse annuels	4
C.01.017	Tenue de dossiers concernant les rapports et les fiches d'observation	7
C.08.007h)	Tenue de dossiers concernant tout échec d'efficacité inhabituel	2
Nombre total d'observations		35

Toutes les quarante-cinq (45) inspections liées à la CEDAC de fabricants de produits pharmaceutiques effectuées ont abouti à une cote conforme (« C »). On a noté un total de trente-cinq (35) observations dans vingt-trois (23) rapports d'inspection.

Les prochaines sections du présent rapport sommaire donneront quelques exemples des observations que les inspecteurs ont faites au cours des inspections liées à la CEDAC.

5.1 Rapport sur les réactions indésirables aux médicaments - C.01.016

5.1.1 Déclaration des RIM survenues au Canada et à l'étranger dans un délai de 15 jours - C.01.016(1)

Le plus grand nombre d'observations effectuées concernaient le défaut de déclarer à Santé Canada les RIM observés au pays ou à l'étranger dans un délai de 15 jours. Sur l'ensemble des trente-cinq (35) manquements constatés au cours des inspections liées à la CEDAC, vingt-deux (22) observations concernaient la déclaration des RIM (neuf observations d'un facteur de risque 2 et treize observations d'un facteur de risque 3).

Le *Règlement sur les aliments et drogues* énonce les exigences auxquelles les fabricants doivent répondre en ce qui concerne la déclaration des réactions indésirables aux médicaments, ce qui permet à Santé Canada de surveiller l'innocuité et l'efficacité de ces produits une fois qu'ils sont utilisés. Plus particulièrement, les fabricants sont tenus de déclarer, dans un délai de 15 jours, les renseignements qu'ils reçoivent au sujet des réactions indésirables graves aux drogues qui se produisent au Canada ou des réactions indésirables graves et imprévues aux drogues qui se produisent à l'étranger.

Voici trois exemples de manquements à cet égard :

Exemple 1 (observation de risque 2) : *Une réaction indésirable grave et imprévue à une drogue au Canada n'a pas été déclarée dans les 15 jours civils suivant la réception du rapport par la compagnie XYZ.*

Exemple 2 (observation de risque 2) : *Le fabricant n'a pas transmis à Santé Canada tous les rapports qu'il a reçus au sujet des réactions indésirables graves à une drogue observées au Canada et des réactions indésirables graves et imprévues à une drogue observées à l'étranger.*

Exemple 3 (observation de risque 3) : *Le système et la procédure pour le traitement des rapports de réactions indésirables aux médicaments (RIM) n'ont pas assuré le respect efficace des exigences en matière de déclaration. La procédure écrite était défectueuse, et les éléments suivants n'étaient pas inclus ou pris en compte :*

- tenue de dossiers;
- échéance pour la déclaration des RIM à Santé Canada;
- déclaration des rapports de RIM provenant de l'étranger.

5.1.2 Préparation des rapports de synthèse annuels - C.01.016(2)

Le troisième type d'observations le plus fréquent concernait des défauts dans la préparation des rapports de synthèse annuels. Sur un total de trente-cinq (35) défauts constatés lors des inspections liées à la CEDAC, quatre (4) observations (deux observations d'un facteur de risque 2 et deux observations d'un facteur de risque 3) concernaient la préparation des rapports de synthèse annuels.

Aux termes de l'article C.01.016(2) du *Règlement sur les aliments et drogues*, les fabricants sont tenus de faire une analyse concise et critique des réactions indésirables et des réactions indésirables graves à des drogues visées au paragraphe C.01.016(1) du *Règlement sur les aliments et drogues*, et sont tenus également de préparer un rapport de synthèse à ce sujet. Ce rapport de synthèse doit être préparé chaque année et gardé dans l'établissement (ou être facilement disponible). Santé Canada peut demander que le fabricant soumette un rapport de synthèse dans un délai de 30 jours, aux fins de l'évaluation de l'innocuité.

Voici deux exemples de ces défauts :

Exemple 1 (observation de risque 2) : *Les rapports de synthèse écrits sur les réactions indésirables aux drogues, exigés par le Règlement, n'avaient pas été préparés pour la plupart des produits pharmaceutiques auxquels un DIN avait été attribué.*

Exemple 2 (observation de risque 3) : *Le fabricant n'avait pas inséré, dans les rapports de synthèse annuels, tous les renseignements qu'il avait reçus au sujet des réactions indésirables graves prévues ou imprévues qui s'étaient produites à l'étranger et de toutes les réactions indésirables imprévues mais anodines.*

5.2 Déclaration des réactions indésirables des médicaments - C.01.017

5.2.1 Tenue de dossiers concernant les rapports et les fiches d'observation - C.01.017

Le deuxième type d'observations le plus fréquent concernait des défauts relatifs à la tenue de dossiers. Sur un total de trente-cinq (35) défauts constatés lors des inspections liées à la CEDAC, sept (7) observations (sept observations de risque 3) concernaient la tenue de dossiers.

Le *Règlement sur les aliments et drogues* exige que les fabricants tiennent des dossiers des rapports et des fiches d'observation sur les réactions indésirables des médicaments, aux fins de vérification. En outre, chaque fabricant doit établir des procédures écrites pour la réception, l'évaluation et la déclaration des RIM.

Voici deux exemples de ce type de défauts :

Exemple 1 (observation de risque 3) : *Il n'y avait pas de dossier concernant les rapports de synthèse annuels concernant les RIM, comme le décrit la ligne directrice de la DPSC intitulée Lignes directrices concernant la notification des effets indésirables des médicaments commercialisés; Lignes directrices à l'intention de l'industrie pharmaceutique canadienne concernant la notification des effets indésirables des médicaments commercialisés (à l'exclusion des vaccins).*

Exemple 2 (observation de risque 3) : *Il n'y avait pas de procédure documentée exigeant que l'entreprise garde, aux fins de vérification, des dossiers de rapport concernant des réactions indésirables graves à une drogue.*

5.3 Drogues nouvelles - C.08.007

5.3.1 Tenue de dossiers concernant les cas inhabituels où une drogue ne produit pas l'effet prévu - C.08.007h)

Le quatrième type d'observations le plus fréquent concernait des défauts relatifs à la tenue de dossiers concernant les cas inhabituels où une drogue nouvelle n'avait pas produit l'effet prévu. Sur un total de trente-cinq (35) défauts constatés lors des inspections liées à la CEDAC, deux (2) observations (une observation de risque 2 et une observation de risque 3) concernaient la tenue de dossiers.

Depuis des années, le *Règlement sur les aliments et drogues* assimile le manque d'efficacité à une réaction indésirable. Le principe sous-jacent est que, si un médicament ne produit pas l'avantage pharmacologique ou thérapeutique attendu, le patient peut subir un résultat indésirable, y compris une aggravation de l'affection pour laquelle il prend le médicament en question. Par conséquent, selon l'alinéa C.08.007h) du *Règlement sur les aliments et drogues*, si un fabricant a reçu un avis de conformité émis à l'égard d'une drogue nouvelle, il doit établir et garder des dossiers concernant tout cas inhabituel où la drogue nouvelle ne produit pas l'effet prévu.

Voici un exemple de ce type de défauts :

Exemple 1 (observation de risque 3) : *La procédure pour la surveillance après la mise sur le marché n'a pas*

précisé qu'il fallait communiquer à Santé Canada toute incapacité inhabituelle d'une drogue nouvelle de produire l'effet prévu. Toutefois, on communiquait des rapports à ce sujet.

6. CONCLUSION

Dans l'ensemble, Santé Canada a constaté que les fabricants se conforment aux exigences réglementaires en ce qui concerne la déclaration de réactions indésirables aux médicaments ainsi que toute incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu d'une drogue nouvelle.

Entre le 1^{er} septembre 2004 et le 31 août 2005, quarante-cinq (45) fabricants de produits pharmaceutiques au total ont fait l'objet d'une inspection liée à la CEDAC. Bien que toutes les inspections liées à la CEDAC ont été attribuées une cote de conformité, vingt-trois (23) rapports d'inspection ont compris un total de trente-cinq (35) observations. Les vingt-trois (23) fabricants en cause ont tenu compte des observations et ont commencé à prendre des mesures correctrices dans le délai imparti.

Ces inspections donnent à Santé Canada l'occasion de sensibiliser les intervenants davantage aux exigences réglementaires en ce qui concerne la déclaration des réactions indésirables des médicaments et toute incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu pour une drogue nouvelle. Par ailleurs, on espère que la présentation d'exemples d'une gamme de défauts constatés lors des inspections aidera également à sensibiliser les parties aux exigences et à encourager les fabricants à respecter leurs responsabilités réglementaires.

7. ÉTAPES SUIVANTES

L'Inspectorat continue de faire des inspections liées à la CEDAC, idéalement de façon conjointe avec les inspections sur les Bonnes pratiques de fabrication (BPF), au cours de la deuxième année de ce programme d'inspection. Par ailleurs, comme le prévoit la *Stratégie d'inspection liée à la CEDAC*, l'Inspectorat et la Direction des produits de santé commercialisés évaluent actuellement le programme d'inspection afin de déterminer si des modifications s'imposent.

8. DOCUMENTS DE RÉFÉRENCES

1. *Loi sur les aliments et drogues et Règlement sur les aliments et drogues*, Ministère de la Justice Canada, <http://lois.justice.gc.ca/fr/F-27/index.html>
2. *Stratégie d'inspection liée à la conformité aux exigences de déclaration après commercialisation (POL-0041)*, Santé Canada, juin 2004, http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/pol_41_tc-tm_f.html
3. *Classification des observations liées à la conformité aux exigences de déclaration après commercialisation en fonction du risque (GUI-0063)*, Santé Canada, octobre 2005, http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0063_tc-tm_f.html
4. *Politique de conformité et d'application (POL-0001)*, version 2, Santé Canada, mai 2005, http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/pol/pol_1_tc-tm_f.html
5. *Drogue nouvelle - assez longtemps*, Santé Canada, 21 août 1991, http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/pol/ndst_dnal_pol_f.html
6. *Lignes directrices concernant la notification des effets indésirables des médicaments commercialisés; Lignes directrices à l'intention de l'industrie pharmaceutique canadienne concernant la notification des effets indésirables des médicaments commercialisés (à l'exclusion des vaccins)*, Santé Canada, révisées en juillet 2001, http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/guide/guide-ldir_indust_f.html

ANNEXE A

Règlement sur les aliments et drogues, Partie C, Titre 1, articles C.01.016 et C.01.017

Rapports sur les effets indésirables des médicaments

C.01.016. (1) Il est interdit à tout fabricant de vendre une drogue, à moins qu'il ne fournisse au Directeur, quant aux réactions indésirables à la drogue et aux réactions indésirables graves à la drogue qui sont connues de lui et qui surviennent après l'entrée en vigueur du présent article :

a) un rapport indiquant les détails de toute réaction indésirable grave à la drogue survenue au Canada, dans les 15 jours après en avoir reçu communication;

b) un rapport indiquant les détails de toute réaction indésirable grave et imprévue à la drogue survenue à l'extérieur du Canada, dans les 15 jours après en avoir reçu communication.

(2) Le fabricant doit, annuellement et lorsque le Directeur lui en fait la demande, mener une analyse critique et concise des réactions indésirables à la drogue et des réactions indésirables graves à la drogue et préparer un rapport de synthèse relativement aux rapports reçus au cours des 12 derniers mois ou de la période spécifiée par le Directeur.

(3) Dans le cas où, après examen des rapports fournis conformément au paragraphe (1) et des données disponibles sur l'innocuité de la drogue, le Directeur n'est pas convaincu de l'innocuité de la drogue lorsque celle-ci est utilisée dans les conditions d'emploi recommandées, il peut, afin d'être en mesure d'évaluer ce paramètre, demander par écrit au fabricant de lui soumettre :

a) les fiches d'observation relatives aux réactions indésirables à la drogue et aux réactions indésirables graves à la drogue qui sont connues du fabricant;

b) le rapport de synthèse visé au paragraphe (2).

(4) Le fabricant doit soumettre les fiches d'observation et le rapport de synthèse visés au paragraphe (3) dans les 30 jours après avoir reçu la demande du Directeur. DORS/95-521, art. 2.

C.01.017. Le fabricant doit tenir des dossiers des rapports et des fiches d'observation visés à l'article C.01.016 aux fins de vérification. DORS/95-521, art. 2.

Règlement sur les aliments et drogues, Partie C, Titre 8, articles C.08.007 et C.08.008

C.08.007. Lorsqu'un fabricant a reçu un avis de conformité à l'égard d'une présentation de drogue nouvelle, d'une présentation abrégée de drogue nouvelle ou d'un supplément à l'une de ces présentations, il doit établir et tenir, de façon à en permettre la vérification, des registres concernant ce qui suit :

a) les expériences animales et les épreuves cliniques, les études, recherches et tests, effectués par le fabricant ou qui lui sont rapportés par toute autre personne, au sujet de cette drogue nouvelle;

b) les rapports publiés dans la documentation scientifique, ou la bibliographie scientifique dont il dispose, au sujet de cette drogue nouvelle;

c) les expériences, recherches, études et tests, au sujet des propriétés physiques ou chimiques, ou de toute autre propriété de cette drogue nouvelle;

d) toute substitution d'une autre substance pour cette drogue nouvelle, et tout mélange d'une autre substance avec cette drogue nouvelle;

e) toute erreur dans l'étiquetage de cette drogue nouvelle, ou dans l'usage des étiquettes destinées à cette drogue nouvelle;

f) toute modification ou détérioration importante de nature physique ou chimique, tout changement au point de vue bactériologique, et toute autre modification ou détérioration, dans n'importe quel lot de cette drogue nouvelle;

g) toute occasion où un ou plusieurs lots distribués de cette drogue nouvelle n'étaient pas conformes aux spécifications établies dans la présentation ou le supplément;

h) tout cas inhabituel où la drogue nouvelle ne produit pas l'effet prévu. DORS/95-411, art. 10; DORS/95-521, art. 3.

i) [Abrogé, DORS/95-521, art. 3]

C.08.008 Il est interdit au fabricant de vendre une drogue nouvelle à moins que, à l'égard de ses ventes antérieures de cette drogue, il n'ait fourni au ministre :

a) sur demande, des rapports de tous les dossiers relatifs aux renseignements visés aux alinéas C.08.007a) à c);

b) dès leur réception, des rapports de tous les dossiers relatifs aux renseignements visés aux alinéas C.08.007d) à f);

c) dans les 15 jours suivant la réception par lui des renseignements visés aux alinéas C.08.007g) et h), un rapport sur les renseignements reçus. DORS/95-411, art. 11; DORS/95-521, art. 4.

Source: *Règlement sur les aliments et drogues*, Titre 1 « Général » et Titre 8 « Drogues nouvelles », <http://lois.justice.gc.ca/fr/F-27/C.R.C.-ch.870/index.html>