

1600 Scott Street
OTTAWA, Ontario
K1A 1B6

Le 22 juin 2001

June 22, 2001

Avis d'adoption d'une annexe

**Notification of passage of
Schedule**

Veillez prendre note que
l'annexe qui suit a été
adoptée par décret et
apparaît dans la *Gazette du
Canada*, Partie II du:

Please be advised that the
following Schedule of
Amendments was passed by
Order-in-Council and appears
in the *Canada Gazette*, Part
II of:

DATE : le 20 juin 2001

DATE: June 20, 2001

*Règlement sur les aliments
et drogues* - Modification
(Annexe No 1024) Modification
de l'Annexe - Essais
cliniques

Food and Drug Regulations-
Amendment (Schedule No.1024)
Clinical Trial Framework

ENREGISTREMENT: DORS/2001-
203

REGISTRATION: SOR/2001-203

C.P. : 2001-1042

P.C.: 2001-1042

PASSAGE : le 17 juin 2001

PASSAGE : June 17, 2001

Karen Reynolds
Policy Division/Division de la politique

Sur recommandation du ministre de la Santé et en vertu du paragraphe 30(1)^a de la *Loi sur les aliments et drogues*, Son Excellence la Gouverneure générale en conseil prend le *Règlement modifiant le Règlement sur les aliments et drogues (1024 — essais cliniques)*, ci-après.

^a L.C. 1999, ch. 33, art. 347

RÈGLEMENT MODIFIANT LE RÈGLEMENT SUR LES ALIMENTS ET DROGUES (1024 —
ESSAIS CLINIQUES)

MODIFICATIONS

1. L'alinéa C.01A.002(1)c)¹ du Règlement sur les aliments et drogues² est remplacé par ce qui suit :

c) toute activité à l'égard d'une drogue destinée exclusivement aux essais cliniques visée au paragraphe C.05.006(1) ou à l'article C.08.005;

2. Le paragraphe C.03.202(2) du même règlement est abrogé.

3. L'article C.03.208 du même règlement est modifié par suppression du mot « et » à la fin de l'alinéa o) et par suppression de l'alinéa p).

4. La partie C du même règlement est modifiée par adjonction, après le titre 4, de ce qui suit :

TITRE 5

DROGUES DESTINÉES AUX ESSAIS CLINIQUES SUR DES SUJETS HUMAINS

Définitions

C.05.001. Les définitions qui suivent s'appliquent au présent titre.

« bonnes pratiques cliniques » 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. (*good clinical practices*)

« brochure du chercheur » Document dans lequel figurent les données précliniques et cliniques d'une drogue visées à l'alinéa C.05.005e). (*investigator's brochure*)

¹ DORS/98-7

² C.R.C., ch. 870

« chercheur qualifié » 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. (*qualified investigator*)

« comité d'éthique de la recherche » 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 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 des soins de la santé 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 de la santé ou des soins 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. (*research ethics board*)

- « drogue » Drogue pour usage humain destinée à faire l'objet d'un essai clinique. (*drug*)
- « 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. (*clinical trial*)
- « importer » Importer une drogue au Canada pour la vendre dans le cadre d'un essai clinique. (*import*)
- « 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. (*adverse event*)
- « promoteur » Personne physique ou morale, établissement ou organisme qui mène un essai clinique. (*sponsor*)
- « protocole » Document qui expose les objectifs, le plan de travail, la méthodologie, les considérations statistiques et l'organisation d'un essai clinique. (*protocol*)
- « réaction indésirable à une drogue » Réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui est provoquée par l'administration de toute dose de celle-ci. (*adverse drug reaction*)
- « réaction indésirable grave à une drogue » 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. (*serious adverse drug reaction*)
- « réaction indésirable grave et imprévue à une drogue » Réaction indésirable grave à une drogue 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. (*serious unexpected adverse drug reaction*)

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.05.003*a*), des paragraphes C.05.006(2) et (3), des alinéas C.05.010*a*) 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).

Interdiction

C.05.003. Malgré les articles C.01.014, C.08.002 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 suivantes 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.

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.

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 dose répétée 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 de sa conservation 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, la puissance, 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 vertu du paragraphe C.08.004(1), 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.

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 des sujets d'essai clinique ou celle d'autres personnes,

(B) l'essai clinique va à l'encontre de l'intérêt des sujets 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.05.005*a)* et à l'égard d'une formule de consentement éclairé contenant la déclaration visée à l'alinéa C.05.005*b)*;

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.05.005*c*)(ix) et (x) et aux alinéas C.05.005*d*) 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.

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 des sujets d'essai clinique, autre qu'un changement pour lequel une modification est exigée par l'article C.05.008.

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 des sujets d'essai clinique ou celle d'autres personnes,
 - (B) l'essai clinique va à l'encontre de l'intérêt des sujets 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.05.005*h*),

(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 des sujets 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 des sujets 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.05.005*a*) 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.05.005*b*), un exemplaire de la déclaration modifiée sur laquelle les modifications sont indiquées;

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 des sujets d'essai clinique ou d'autres personnes, 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.

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, les renseignements complémentaires concernant la drogue ou l'essai clinique ou les échantillons de la drogue qui lui sont nécessaires pour faire cette détermination.

Obligations du promoteur

Bonnes pratiques cliniques

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

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

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

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

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

Étiquetage

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

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

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

Registres

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

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

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

- a)* un exemplaire de toutes les versions de la brochure du chercheur concernant la drogue;
- b)* un registre sur toutes les modifications apportées à la brochure du chercheur et les motifs de celles-ci, ainsi que les documents les justifiant;
- c)* un registre sur tous les incidents thérapeutiques liés à la drogue, survenus au Canada ou à l'étranger, ainsi que les indications de la drogue et sa forme posologique au moment où l'incident thérapeutique est survenu;
- d)* un registre sur l'inscription des sujets d'essai clinique dans lequel sont consignés les renseignements permettant d'identifier et de contacter ceux-ci si la vente de la drogue peut présenter un risque pour leur santé ou celle d'autres personnes;
- e)* un registre sur l'expédition, la réception, l'aliénation, le retour et la destruction de la drogue;
- f)* pour chaque lieu d'essai clinique, un engagement signé et daté par le chercheur qualifié, avant son entrée en fonction dans le cadre de l'essai clinique, portant :
 - (i) qu'il conduira l'essai clinique d'une manière conforme aux bonnes pratiques cliniques,

(ii) qu'en cas de cessation de l'essai clinique par le promoteur en totalité ou à un lieu d'essai clinique, il informera immédiatement les sujets d'essai clinique et le comité d'éthique de la recherche de la cessation et des motifs de celle-ci et les avisera par écrit des risques possibles pour la santé des sujets d'essai clinique ou celle d'autres personnes, le cas échéant;

g) pour chaque lieu d'essai clinique, un exemplaire de la formule de consentement éclairé et du protocole, ainsi que les modifications qui y ont été apportées, que le comité d'éthique de la recherche pour ce lieu a approuvés;

h) pour chaque lieu d'essai clinique, une attestation signée et datée par le comité d'éthique de la recherche pour ce lieu portant qu'il a examiné et approuvé le protocole et la formule de consentement éclairé et qu'il exerce ses activités d'une manière conforme aux bonnes pratiques cliniques.

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

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 des sujets d'essai clinique ou celle d'autres personnes;

b) l'essai clinique va à l'encontre de l'intérêt des sujets 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, afin d'évaluer l'innocuité de la drogue ou la santé des sujets d'essai clinique ou celle d'autres personnes.

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.

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.05.005*c)*(ix) et (x) et aux alinéas C.05.005*d)* et *h)* à l'égard de chaque lieu d'essai clinique où la vente ou l'importation recommencera.

Suspension et annulation

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, 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)*.

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 que ne soit causé un préjudice à la santé des sujets d'essai clinique ou celle d'autres personnes.

(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, 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)*.

5. L'article C.08.003.1³ du même règlement est remplacé par ce qui suit :

C.08.003.1. Le ministre peut examiner les renseignements ou le matériel que lui présente toute personne, conformément au titre 5 ou aux articles C.08.002, C.08.002.1, C.08.003, C.08.005 ou C.08.005.1, pour déterminer l'innocuité et l'efficacité de la drogue nouvelle visée par la présentation ou le supplément.

³ DORS/95-411

6. (1) Le passage du paragraphe C.08.005(1)⁴ du même règlement précédant l'alinéa a) est remplacé par ce qui suit :

C.08.005. (1) Sous réserve du paragraphe (1.1) et par dérogation aux articles C.08.002 et C.08.003, le fabricant d'une drogue nouvelle peut vendre celle-ci à un chercheur qualifié à la seule fin d'effectuer un essai clinique pour obtenir des preuves sur l'innocuité, la posologie et l'efficacité de la drogue nouvelle, si les conditions suivantes sont réunies :

(2) L'article C.08.005 du même règlement est modifié par adjonction, après le paragraphe (1), de ce qui suit :

(1.1) Le présent article ne s'applique qu'aux drogues nouvelles pour usage vétérinaire.

7. (1) Le passage du paragraphe C.08.005.1(1)³ du même règlement précédant l'alinéa a) est remplacé par ce qui suit :

C.08.005.1. (1) Le fabricant qui dépose une présentation de drogue nouvelle, une présentation abrégée de drogue nouvelle, un supplément à l'une de ces présentations ou une présentation pour l'essai clinique d'une drogue nouvelle pour usage vétérinaire doit, en plus des renseignements et du matériel exigés aux articles C.08.002, C.08.003 et C.08.005, y inclure :

(2) Le paragraphe C.08.005.1(6)³ du même règlement est remplacé par ce qui suit :

(6) Le fabricant qui a déposé une présentation de drogue nouvelle, une présentation abrégée de drogue nouvelle, un supplément à l'une de ces présentations ou une présentation pour l'essai clinique d'une drogue nouvelle pour usage vétérinaire sans y inclure les fiches d'observations cliniques ou les données brutes y ayant trait doit conserver ces fiches ou ces données et les soumettre au ministre, s'il en fait la demande par écrit, dans les trente jours suivant la réception de celle-ci.

8. Le paragraphe C.08.006(1)³ du même règlement est remplacé par ce qui suit :

C.08.006. (1) Pour l'application du présent article, les éléments de preuve ou les nouveaux renseignements obtenus par le ministre comprennent les renseignements et le matériel que lui présente toute personne conformément au titre 5 ou aux articles C.08.002, C.08.002.1, C.08.003, C.08.005 ou C.08.005.1.

9. L'alinéa C.08.009(1)a) du même règlement est remplacé par ce qui suit :

⁴ DORS/87-511

a) de notifier le fabricant d'une drogue nouvelle pour usage vétérinaire que la vente de cette drogue aux chercheurs qualifiés est interdite, ou

10. L'alinéa C.08.017b)⁵ du même règlement est remplacé par ce qui suit :

b) signaler immédiatement au Directeur toute réaction indésirable grave liée à l'utilisation de la drogue nouvelle;

DISPOSITION TRANSITOIRE

11. Toute demande concernant la vente d'une drogue pour usage humain destinée à un essai clinique qui est reçue conformément au titre 8 du *Règlement sur les aliments et drogues* avant le 1^{er} septembre 2001 est assujettie à ce règlement, y compris les procédures établies sous son régime, dans sa version en vigueur au moment de la réception de la demande.

ENTRÉE EN VIGUEUR

12. Le présent règlement entre en vigueur le 1^{er} septembre 2001.

⁵ DORS/81-333

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE D'IMPACT DE LA RÉGLEMENTATION

(Ce résumé ne fait pas partie du règlement.)

Description

Le règlement modificatif établit les exigences pour la vente et l'importation des drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains. Ces nouvelles exigences sont incorporées au titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues* et s'appliquent aux essais cliniques sur des sujets humains menés tant sur les drogues nouvelles que sur les drogues existantes.

Le titre 8 fait aussi l'objet de modifications corrélatives afin d'assurer le maintien du statu quo dans le cas des essais cliniques de drogues nouvelles pour usage vétérinaire réalisés sur des animaux. Bien que le Programme des médicaments vétérinaires de la Direction générale des produits de santé et des aliments (l'unité de Santé Canada chargée de la réglementation des drogues d'usage vétérinaire) ait laissé entendre qu'il est également opportun d'élargir le cadre réglementaire de ces dernières drogues, cette mesure ne sera entreprise qu'à une date ultérieure.

Le cadre proposé comporte les éléments suivants :

- S** la mise en place d'une période par défaut de 30 jours pour l'examen des demandes d'approbation de la vente des drogues destinées aux essais cliniques menés au Canada avec des sujets humains (phases I à III);
- S** l'établissement d'exigences claires et transparentes pour les demandes, la communication de renseignements, les modifications, la notification, l'étiquetage, la tenue de registres et les rapports sur les réactions indésirables aux drogues;
- S** l'instauration d'un système d'inspection en fonction des principes des bonnes pratiques cliniques et des bonnes pratiques de fabrication reconnues à l'échelle internationale; et,
- S** l'octroi du pouvoir explicite de refuser une demande d'autorisation, de suspendre ou d'annuler la vente des drogues destinées aux essais cliniques au Canada qui ne sont pas conformes aux nouvelles exigences réglementaires.

L'utilisation d'un médicament qui est déjà en vente par un médecin ou un dentiste pour traiter un patient n'est pas considérée comme un essai clinique. Les exigences relatives aux demandes d'autorisation en vertu du règlement modificatif ne s'appliquent pas aux essais cliniques de drogues mises sur le marché lorsque la recherche est menée à l'intérieur des paramètres de l'avis de conformité ou de la demande d'identification numérique de la drogue (DIN) approuvés. Ces essais sont souvent désignés comme des essais cliniques de phase IV. Les promoteurs doivent mener tous les essais cliniques, y compris les essais de phase IV, en conformité avec les principes généralement reconnus des bonnes pratiques cliniques.

Situation actuelle canadienne

Au Canada, la responsabilité de la mise au point de nouvelles drogues repose sur un partenariat efficace entre de nombreux intervenants, notamment l'industrie, les conseils des subventions à la recherche, la communauté médicale, les éthiciens et le gouvernement fédéral. À l'intérieur de ce partenariat, la Direction des produits thérapeutiques (DPT) et la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG) de Santé Canada offrent un service d'importance critique en veillant à ce que les essais cliniques soient planifiés et menés adéquatement et que les sujets utilisés dans les essais cliniques ne soient pas exposés à des risques indus.

En outre, Santé Canada doit veiller à ce que ses décisions soient prises dans des délais opportuns afin de ne pas défavoriser la recherche et la mise au point au Canada de drogues pour usage humain.

Le Règlement sur les aliments et drogues contient plusieurs dispositions qui prévoient les exigences applicables à la vente de drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains. Ces recherches comportent généralement quatre phases selon le stade auquel est rendue la mise au point de la drogue :

Phase I: Il s'agit des premières études sur l'innocuité d'une drogue nouvelle, y compris la première administration de la drogue à des êtres humains qui sont des sujets volontaires en bonne santé. Ces études peuvent être menées sur des patients lorsqu'il n'est pas approprié au plan de l'éthique de les mener sur des sujets volontaires en bonne santé.

Les essais cliniques de phase I sont conçus principalement pour déterminer l'action pharmacologique d'une drogue ainsi que les effets secondaires associés à des doses croissantes. Les études pharmacocinétiques et les études sur les interactions médicamenteuses sont généralement considérées comme des essais de phase I, indépendamment du moment où elles ont lieu au cours du développement de la drogue, étant donné qu'elles sont habituellement menées sur des sujets volontaires en bonne santé. Font également partie des essais de phase I les essais dans lesquels des drogues nouvelles sont utilisées comme outils de recherche pour l'exploration d'un phénomène biologique ou l'étude de l'évolution d'une maladie.

Phase II: Il s'agit d'essais cliniques menés en vue de l'évaluation de l'efficacité de la drogue chez des patients ayant un état de santé à traiter, à diagnostiquer ou à prévenir, et en vue de la détermination des effets secondaires et des risques associés à la drogue. Les recherches portant sur toute nouvelle indication prévue pour une drogue déjà mise en vente sont généralement considérées comme des essais de phase II.

Phase III: Il s'agit d'essais contrôlés ou non contrôlés menés après l'établissement des preuves préliminaires sur l'efficacité de la drogue. Ces essais ont pour objet la collecte des données additionnelles sur l'efficacité et l'innocuité qui sont nécessaires pour une évaluation plus poussée des risques et avantages de la drogue. Pendant cette phase, des essais cliniques sont aussi menés avec des groupes particuliers de patients (par exemple, des patients souffrant d'insuffisance rénale) ou dans des conditions spéciales dictées par la nature de la drogue et de la maladie.

Phase IV: Il s'agit d'études menées après l'approbation de la vente de la drogue par l'organisme de réglementation et portant sur l'indication approuvée. Ces études sont souvent importantes pour optimiser l'utilisation de la drogue. Elles peuvent être de n'importe quel type, mais doivent avoir des objectifs scientifiques valables. Parmi les études les plus courantes, il y a celles qui portent sur l'innocuité, et celles qui visent à confirmer l'usage dans l'indication approuvée, telles les études de mortalité/morbidité et les études épidémiologiques.

Les exigences réglementaires actuelles applicables aux drogues destinées aux essais cliniques ont été établies au début des années soixante et sont demeurées essentiellement inchangées depuis lors. Le respect des exigences propres aux présentations de drogue nouvelle de recherche (DNR) était obligatoire avant qu'une drogue nouvelle puisse être distribuée pour servir à des essais cliniques. Le *Règlement sur les aliments et drogues* a été modifié en 1987 pour prévoir une période par défaut de 60 jours. Depuis lors, la DPT, la DPBTG et le Programme des médicaments vétérinaires, dans le cas d'une drogue pour usage vétérinaire, avisent le promoteur dans les 60 jours si sa présentation est jugée non conforme; sinon le promoteur peut aller de l'avant. L'objet de cette période par défaut introduite en 1987 était de remédier à l'incertitude qu'éprouvait l'industrie dans le processus de planification et de promouvoir la recherche au Canada. La décision de raccourcir la période d'examen s'est également révélée bénéfique pour toute la population canadienne, puisqu'elle a permis l'accès plus rapide à des traitements thérapeutiques innovateurs par le biais des essais cliniques.

À l'heure actuelle, les directions s'occupent d'examiner les données sur l'innocuité, l'efficacité et la qualité présentées par le promoteur et d'approuver la distribution de la drogue au chercheur. Les directions peuvent autoriser la vente de la drogue si le protocole est scientifiquement fondé et si la drogue ne présente pas de risques inacceptables pour les sujets de l'essai dans les conditions d'utilisation projetées. Le promoteur a l'obligation de tenir des registres exacts, de déclarer les réactions indésirables à la drogue et de veiller à ce que le chercheur se conforme au protocole approuvé. Les essais qui utilisent des sujets humains doivent être menés conformément aux principes généralement reconnus des bonnes pratiques cliniques. Ces normes visent à garantir que les données et les résultats déclarés sont crédibles et exacts et que les droits, l'intégrité et la confidentialité des sujets utilisés dans les essais cliniques sont protégés.

Les directions encouragent actuellement les promoteurs à obtenir l'approbation d'un comité d'éthique de la recherche (CER) avant la tenue d'essais cliniques au Canada. Le comité d'éthique de la recherche est un organisme indépendant, composé d'hommes et de femmes, qui est chargé d'approuver des projets de recherche biomédicale sur des sujets humains et d'en faire l'examen périodique. Son principal mandat est d'assurer la protection des droits, de la sûreté et du bien-être des sujets utilisés dans les essais cliniques. Ce comité aide à éviter les conflits d'intérêts et à garantir que la santé et la sûreté des sujets d'essais cliniques demeurent la préoccupation première. Il a aussi comme fonction de formuler des recommandations sur l'acceptabilité des essais cliniques du point de vue de l'éthique et sur la conduite des essais. Il n'existe pas encore au Canada de régime d'accréditation des CER. Santé Canada examine présentement la mise en oeuvre d'un tel régime en collaboration avec les instituts de recherche en santé du Canada, le Conseil national d'éthique en recherche chez l'humain et d'autres intervenants de la communauté canadienne de la recherche clinique. Certains CER canadiens ne disposent que de ressources et d'une expérience limitées dans le domaine de l'examen des essais cliniques pharmaceutiques.

Le ministre de la Santé peut faire cesser la vente d'une drogue à un chercheur s'il le juge nécessaire dans l'intérêt public. Ce pouvoir, qui est prévu au paragraphe C.08.005(3) du *Règlement sur les aliments et drogues*, n'a pas été utilisé souvent et aucun système d'inspection périodique n'a été mis en oeuvre.

Nouveau cadre réglementaire

Le présent règlement a été conçu pour reconnaître les principes généralement reconnus des bonnes pratiques cliniques de même que les délais concurrentiels à l'échelle internationale pour l'examen des demandes. Il fait suite à de nombreuses consultations menées auprès des parties intéressées. Un bref sommaire des éléments du règlement est présenté ci-après.

Bonnes pratiques cliniques (BPC)

Les promoteurs d'essais cliniques menés au Canada sont tenus de démontrer que les essais sont menés conformément aux principes généralement reconnus des bonnes pratiques cliniques. Ces principes sont, notamment :

- S** Les essais cliniques doivent être menés en conformité avec les bonnes pratiques cliniques et aux exigences réglementaires applicables.
- S** Avant la tenue d'un essai clinique, les risques et les inconvénients prévisibles doivent être évalués par rapport aux avantages escomptés pour les participants à l'essai et la société. L'essai ne peut être entrepris et poursuivi que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques.
- S** Les droits, la sûreté et le bien-être des participants à l'essai clinique sont les considérations les plus importantes et doivent avoir préséance sur les intérêts de la science et de la société.

- S Les renseignements disponibles d'ordre préclinique et clinique sur une drogue de recherche doivent être suffisants pour justifier la tenue de l'essai clinique projeté.
- S Tout essai clinique doit être scientifiquement fondé et clairement décrit dans un protocole.
- S L'essai clinique doit être mené en conformité avec le protocole approuvé par un comité d'éthique de la recherche avant le commencement de l'essai.
- S Les soins de santé et les décisions médicales doivent toujours relever d'un médecin ou d'un dentiste autorisé, selon le cas.
- S Chaque individu chargé de la conduite d'un essai clinique doit être qualifié, par ses études, sa formation et son expérience, pour accomplir les tâches qui lui sont confiées.
- S Le consentement libre et éclairé doit être obtenu de chaque sujet avant le début de sa participation à l'essai clinique.
- S Les renseignements relatifs à un essai clinique doivent être consignés dans des registres, traités et conservés de façon à permettre la présentation de rapports exacts à leur sujet ainsi que leur interprétation et leur vérification.
- S La confidentialité des registres qui pourraient identifier les participants à un essai clinique doit être assurée en conformité avec les règles sur la protection de la vie privée et la confidentialité, comme le prévoient les dispositions réglementaires applicables.
- S Les drogues de recherche doivent être manufacturées, manutentionnées et entreposées conformément aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) et utilisées en conformité avec le protocole.
- S Des systèmes doivent être prévus pour contrôler de façon méthodique la qualité de tous les aspects des essais cliniques.

Étiquetage

Les drogues utilisées dans les essais cliniques au Canada doivent être étiquetées en conformité avec les exigences d'étiquetage particulières. Les étiquettes portent notamment les renseignements suivants :

- S une mention indiquant que la drogue est de nature expérimentale et ne doit être utilisée que par un chercheur qualifié ;
- S le nom, le numéro ou la marque d'identification de la drogue;
- S la date limite d'utilisation de la drogue;
- S les conditions d'entreposage recommandées;
- S le numéro de lot de la drogue;
- S les nom et adresse du promoteur;
- S le code ou l'identification du protocole.

En plus des exigences susmentionnées, les produits pharmaceutiques radioactifs doivent être marqués du symbole de radioactivité exigé par le *Règlement sur le contrôle de l'énergie atomique* et de la mention « Caution - Radioactive Material » « Attention - produit radioactif ».

Rapports sur les réactions aux drogues

Le promoteur a l'obligation de faire rapport à la DPT et à la DPBTG de toute réaction indésirable grave et imprévue à une drogue de recherche dans les délais prévus dans le règlement. Cette exigence est conforme aux normes internationales. D'autre part, le règlement confère aussi au ministre le pouvoir d'exiger des renseignements complémentaires du promoteur s'il a des doutes sur l'innocuité de la drogue de recherche, ainsi que le pouvoir de prendre des mesures appropriées.

Registres

Le promoteur est tenu de conserver tous les registres relatifs à la conduite d'un essai clinique dans un format qui en facilite la vérification aux fins d'inspection. La période de conservation obligatoire est de 25 ans. Il doit produire des dossiers sur demande dans les 48 heures si des doutes étaient soulevés au sujet de l'innocuité d'une drogue de recherche. De plus, le ministre peut lui demander de fournir des renseignements dans les sept jours pour faciliter l'inspection d'un lieu. Santé Canada pourra ainsi faire enquête sur les questions de santé et de sûreté et réagir aux situations dans un délai convenable.

Système par défaut de 30 jours

Le promoteur qui souhaite mener un essai clinique de phase I à III doit en faire la demande dans le cadre du système par défaut de 30 jours. Les directions établiront des délais administratifs plus courts, d'une durée de sept jours, pour l'examen des essais de bioéquivalence et de phase I menés chez les volontaires adultes sains, sous l'égide du système par défaut de 30 jours. Les demandes visant à conduire des essais cliniques de phase I à l'aide de thérapies des cellules somatiques, de xénogreffes, de thérapies géniques, de vaccins prophylactiques ou de techniques de reproduction ou de génétique ne seront pas comprises dans le système des délais de sept jours.

Des rapports trimestriels et annuels sur le rendement serviront de mécanismes pour rendre public le rendement des directions dans le cadre du système de sept jours. Ces données statistiques sur le rendement serviront de base à une évaluation initiale de l'initiative, un an après son début. Celle-ci sera suivie par un examen complet du règlement en trois à cinq ans.

Les demandes doivent fournir les renseignements énoncés dans le Règlement, notamment :

- une attestation relative à l'essai clinique,
- un exemplaire du protocole,
- un exemplaire de la déclaration qui figurera dans chaque formule de consentement éclairé, exposant les risques ainsi que les bénéfices anticipés pour la santé des sujets d'essai clinique résultant de leur participation à l'essai clinique, - la notice du chercheur,
- les renseignements pertinents sur les excipients de source humaine

- dans le cas des essais cliniques de drogues n'ayant pas de DIN ou d'avis de conformité, il faut également fournir un document qui énonce les renseignements sur la chimie et la fabrication de la drogue.

Les demandes seront acceptées pour examen sans qu'un comité d'éthique de la recherche ait approuvé la formule de consentement éclairé et le protocole. Le promoteur doit également garder une copie des engagements signés par les chercheurs qualifiés qui garantissent la conduite de l'essai clinique selon les principes généralement reconnus des bonnes pratiques cliniques. Le promoteur doit conserver une copie des attestations, signées par le CER, indiquant que le Conseil s'acquitte de ses tâches d'une manière conforme à ces mêmes pratiques. Il faut cependant fournir, avant le début de l'essai clinique, pour chaque emplacement, la liste de tous les chercheurs et des comités d'éthique de la recherche.

Le promoteur peut procéder à l'essai clinique si les directions n'ont pas manifesté leur opposition à la vente ou à l'importation de la drogue dans les 30 jours suivant la réception de la demande d'approbation de l'essai clinique et l'approbation par le CER de la conduite de l'essai clinique au lieu d'essai.

Le promoteur est tenu de fournir des renseignements ou des échantillons complémentaires si les renseignements et documents ne sont pas suffisants pour évaluer la qualité et la sûreté de l'essai clinique. Il dispose d'un délai de deux jours civils pour obtempérer à la demande de renseignements complémentaires. Sa demande sera rejetée s'il ne fournit pas les renseignements demandés dans le délai de deux jours. La *Politique sur la gestion des présentations de drogues* de la Direction des produits thérapeutiques sera modifiée pour tenir compte de ce concept.

Modifications

Le promoteur doit présenter une demande de modification avant d'apporter les changements suivants; les demandes de modification sont alors assujetties à un système par défaut de 30 jours :

- S** les modifications apportées au protocole qui ont une incidence sur la sélection et la surveillance des patients, les exigences d'efficacité et de sûreté clinique, et le désistement des patients;
- S** les modifications apportées au protocole qui entraînent une prolongation de l'essai clinique; et,
- S** les modifications des renseignements sur la chimie et la fabrication de la drogue susceptibles d'avoir un effet sur la qualité ou la sûreté de l'essai clinique.

(Par exemple :

- S** la modification des spécifications de la drogue, lorsque les limites de l'essai sont assouplies ou supprimées;
- S** l'identification d'une nouvelle impureté ou d'un nouveau produit de dégradation;

- S** l'adjonction de nouvelles matières premières, de solvants, de réactifs, de catalyseurs et d'autres matières utilisées dans la fabrication de la substance médicamenteuse.)

Toutefois, le promoteur peut apporter les modifications décrites plus haut, sans approbation préalable, afin de limiter des risques inacceptables qui ont été identifiés. En pareil cas, il doit fournir les renseignements exigés à l'égard de ces modifications dans les quinze jours civils suivants.

Notification

Le promoteur doit aviser Santé Canada des changements mentionnés ci-après dans les quinze jours civils suivant la date des changements :

- S** les changements des renseignements sur la chimie et la fabrication de la drogue qui n'ont aucune incidence sur la qualité ou la sûreté de la drogue;
(Par exemple : notamment la modification des spécifications de celle-ci lorsque les limites de l'essai deviennent plus sévères ou que des essais supplémentaires sont ajoutés)
- S** les changements apportés au protocole qui n'ont aucune incidence sur la sécurité des sujets de l'essai.

Système d'inspection

Santé Canada inspectera au hasard les lieux des essais cliniques et le promoteur de l'essai pour s'assurer du respect des principes généralement reconnus des bonnes pratiques cliniques. Cette inspection sera réalisée pour vérifier que les participants ne sont pas soumis à des risques inacceptables, valider la qualité des données produites ou faire le suivi des plaintes reçues.

Le ministre utilisera les renseignements recueillis lors des inspections pour vérifier le respect du cadre réglementaire proposé et prendra les mesures d'exécution qui s'imposent, le cas échéant.

Entrée en vigueur

La date d'entrée en vigueur du règlement sera le 1^{er} septembre 2001. Santé Canada s'affaire à recruter le personnel et à mettre en oeuvre les mesures et les procédés administratifs nécessaires pour pouvoir répondre à la demande accrue de services.

Les demandes d'examen reçues avant la date d'entrée en vigueur du nouveau cadre réglementaire seront assujetties à la période par défaut de 60 jours et aux exigences réglementaires qui étaient en vigueur avant cette date.

Attentes

Ce cadre vise les objectifs suivants :

- S raccourcir le délai d'examen des demandes d'essais cliniques sans mettre en danger la santé et la sûreté des Canadiens;
- S améliorer les mécanismes visant à assurer la sûreté des sujets d'essais cliniques, tels le respect des principes généralement reconnus des bonnes pratiques cliniques;
- S faire suite à la recommandation du vérificateur général du Canada que l'organisme de réglementation devrait accroître la surveillance et le suivi des essais cliniques;
- S prévoir pour les essais cliniques un cadre canadien qui soit doté de la flexibilité et des garanties nécessaires pour assurer l'exécution de l'examen des demandes d'essais cliniques dans un délai convenable, conformément aux recommandations formulées par le Comité permanent de la santé dans son rapport du 22 avril 1999, intitulé « *Le don et la transplantation d'organes et de tissus : Une approche canadienne* »;
- S apporter d'autres améliorations pour accroître l'efficacité opérationnelle;
- S enrayer les obstacles nuisant à la croissance des activités de recherche et de développement au Canada qui ne mettent pas en danger la santé et la sûreté des Canadiens;
- S évaluer les modifications proposées et leur incidence sur la recherche et le développement au Canada ainsi que sur la santé et la sûreté des sujets utilisés dans les essais cliniques;
- S garantir aux Canadiens l'accès à des traitements innovateurs et à l'expertise des médecins canadiens versés dans la recherche sur ces traitements.

Les directions surveilleront l'incidence de ces modifications sur la conduite des essais cliniques et sur la mise au point de nouvelles drogues au Canada. Santé Canada procédera à une revue stratégique afin d'évaluer l'incidence du présent règlement à partir du 1^{er} septembre 2002.

Recouvrement des coûts

L'initiative de recouvrement des coûts ne s'applique pas à l'évaluation des demandes d'approbation d'essais cliniques, étant donné que ce service est considéré comme un « bien public ». On a obtenu le financement nécessaire à la mise en oeuvre de ces changements réglementaires à partir des fonds provenant des affectations de crédits. Cet examen est donc financé entièrement par les contribuables canadiens.

Perspective internationale

Aux États-Unis d'Amérique, toutes les demandes d'approbation d'essais cliniques sont assujetties à une période par défaut de 30 jours. Si la *Food and Drug Administration* (FDA) éprouve des doutes au sujet de la sûreté de l'essai, elle peut bloquer la demande. Le promoteur doit alors retarder l'essai

clinique proposé ou suspendre les recherches en cours jusqu'à que les problèmes à l'origine du blocage soient résolus.

Au Royaume-Uni, à l'heure actuelle, les essais cliniques de phase I menés sur des volontaires en bonne santé sont exonérés de l'examen réglementaire. Une directive de l'Union européenne (EU) prévoit une période par défaut de 60 jours pour l'examen des demandes d'approbation d'essais cliniques dans tous les États membres. La mise en oeuvre de cette directive harmonisera les pratiques d'examen dans tous les territoires membres. Par exemple, au Royaume-Uni, les essais cliniques de phase I menés sur des volontaires en bonne santé seraient assujettis à une évaluation dans le cadre de ce nouveau système.

Les États-Unis d'Amérique, le Japon, l'Union européenne et le Canada coordonnent leurs efforts en vue d'utiliser un ensemble uniforme de bonnes pratiques cliniques, lesquelles ont été élaborées par la Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH). De plus, le Parlement européen est en train de rédiger des lignes directrices sur la fonction d'inspection en s'inspirant de la version actuelle de la *Déclaration d'Helsinki* et de la *Convention du Conseil de l'Europe pour la protection des droits de l'Homme et de la dignité humaine à l'égard des applications de la biologie et de la médecine*. Chaque pays de l'Union européenne est censé adopter ces lignes directrices.

Une étude des tendances actuelles dans l'examen des essais cliniques révèle ce qui suit :

- S** le nombre d'essais cliniques menés dans tous les pays augmente d'environ 20 pour cent par année;
- S** selon des sources américaines, plus de 60 pour cent de tous les essais cliniques sont menés à l'étranger (dont la majorité au Royaume-Uni);
- S** le Canada se classe troisième après l'Europe et les États-Unis d'Amérique pour le nombre d'essais cliniques habituellement menés;
- S** des pressions planétaires sont exercées en vue de l'harmonisation des exigences et de l'accélération du processus d'examen des essais cliniques;
- S** l'utilisation de données électroniques est de plus en plus acceptée;
- S** les aspects éthiques relatifs à la sûreté des sujets humains participant aux essais cliniques suscitent de plus en plus de préoccupations;
- S** il y a un besoin de réaliser des essais cliniques sur des groupes spéciaux de patients; et
- S** les rôles et les responsabilités des divers intervenants dans le processus d'examen des essais cliniques doivent être clarifiés et mieux définis.

Solutions envisagées

Les options décrites ci-après ont été prises en considération lors de l'élaboration de la présente proposition :

Option 1 : Maintenir le statu quo

Pour : Le maintien du statu quo n'aurait pas pour effet d'augmenter les coûts des directions. Le système par défaut de 60 jours est réalisable avec les ressources actuelles. Il fournirait le temps nécessaire pour résoudre les problèmes cernés pendant l'examen des demandes. Le taux de rejet des demandes n'augmenterait pas. Les délais associés à la présentation ultérieure d'une demande seraient évités.

Contre : Cette option n'aborde pas les préoccupations soulevées par l'industrie pharmaceutique canadienne qui demande un processus accéléré pour l'examen des essais cliniques avec des sujets humains afin de demeurer concurrentielle à l'échelle internationale. Le délai d'examen actuel n'encourage pas la conduite d'essais cliniques au Canada et, en conséquence, ne favorise pas l'accès des Canadiens aux médicaments pendant les essais cliniques. Cette restriction a pour effet de limiter l'expérience des essais cliniques et la connaissance de traitements thérapeutiques novateurs au Canada.

Cette option ne répond pas à la préoccupation soulevée par le vérificateur général selon laquelle le système canadien est dépourvu de mécanismes de surveillance des essais cliniques.

Comme le système en place ne s'applique qu'aux drogues « nouvelles », l'option du statu quo ne fournit pas les mêmes mécanismes de surveillance de la santé et de la sûreté à l'égard des drogues « classiques », telles le sang.

Le système actuel ne reconnaît pas, par voie législative, le rôle des comités d'éthique de la recherche dans la conduite des essais cliniques.

Option 2 : Instituer un système d'agrément de 48 heures, un système par défaut de 30 jours et un système d'inspection

Pour : L'industrie aurait accès à un délai de traitement cible de 48 heures pour l'examen des études de recherche de la dose maximale tolérée utilisant pour la première fois des sujets adultes humains. L'industrie pharmaceutique est d'avis que, de concert avec le système par défaut de 30 jours, ce processus ferait du Canada un lieu plus compétitif pour la conduite d'essais cliniques, ce qui stimulerait les activités de recherche et de développement en vue de la mise au point de traitements thérapeutiques novateurs au Canada.

Santé Canada pourrait prendre des mesures si les essais cliniques tenus au Canada n'étaient pas conformes aux principes généralement reconnus des bonnes pratiques cliniques. Le nouveau système confirmerait le rôle important que jouent les comités d'éthique dans l'encadrement de la conduite des essais cliniques. L'introduction d'un système d'inspection améliorerait l'assurance de la qualité et offrirait un filet de sûreté aux individus participant aux essais cliniques au Canada. Il s'agirait également d'une façon de répondre aux préoccupations soulevées par le vérificateur général.

Contre : Il n'existe pas à l'heure actuelle de régime d'accréditation des comités d'éthique de la recherche. Certains de ces comités canadiens ne disposent que de ressources et d'une expérience limitées dans le domaine des essais cliniques. Les intervenants ne provenant pas de l'industrie craignent qu'un système d'examen accéléré assorti d'un délai de traitement cible de 48 heures ne permette pas d'évaluer adéquatement l'innocuité d'un produit destiné aux humains pour la première fois. Un examen de 48 heures serait insuffisant pour assurer que le ministre remplisse son engagement de gardien de la santé et de la sûreté de la population.

L'instauration d'un système par défaut de 30 jours exigerait des ressources supplémentaires. Une étude indépendante a été faite à la demande des directions pour déterminer les mécanismes pour en accroître l'efficacité, ainsi que le coût de fournir le niveau de service requis. L'étude a révélé que 1 691 000 \$ additionnels seraient requis pour l'exercice 2000-2001. Compte tenu de l'augmentation prévue dans le nombre d'essais cliniques avec des sujets humains, ce montant s'élèverait à 2 565 000 \$ pour l'exercice 2001-2002 et à 3 290 000 \$ pour l'exercice débutant le 1^{er} avril 2002. Les coûts associés à la mise en oeuvre d'un système d'agrément sont évalués à 600 000 \$.

Le personnel chargé des examens aura moins de temps pour aider les promoteurs à revoir et améliorer leur demande d'examen, ce qui entraînera probablement un accroissement du taux de rejet des demandes.

Une stratégie pour la mise en oeuvre d'un système d'inspection canadien doit être élaborée. En 1998, le Canada a reçu plus de 800 demandes d'essais cliniques. Certains essais cliniques sont menés dans divers lieux dont le nombre peut varier de 20 à 30. On a entrepris des travaux pour déterminer le nombre d'emplacements d'essai actifs au Canada à l'heure actuelle. L'instauration d'un système d'inspection nécessiterait la formation des inspecteurs à qui il incomberait d'inspecter les lieux des essais cliniques et les promoteurs des essais. Des inspections seraient menées pour vérifier que les participants aux essais cliniques ne sont pas soumis à des risques inacceptables et pour valider les données des essais. Les inspections auraient pour objet de vérifier la conformité aux principes généralement reconnus des bonnes pratiques cliniques et d'assurer l'exactitude et la fiabilité des données fournies aux directions.

Option 3 : Instaurer un système par défaut de 30 jours sans système d'inspection

Pour : L'industrie aurait accès à un processus d'examen de 30 jours, lui permettant ainsi de commencer un essai clinique 30 jours plus tôt. Le règlement pourrait être formulé de façon à habiliter Santé Canada à prendre des mesures si les essais cliniques menés au Canada ne sont pas conformes aux principes généralement reconnus des bonnes pratiques cliniques. Le nouveau libellé pourrait prévoir dans les exigences relatives aux demandes la reconnaissance du rôle important que jouent les comités d'éthique de la recherche dans la conduite des essais cliniques. Cette option allouerait aux directions le temps nécessaire pour s'assurer que tous les essais menés au Canada ont fait l'objet au préalable d'une évaluation de sécurité adéquate.

Contre : Cette option en soi ne tenterait pas de produire une augmentation du nombre d'essais cliniques de phase I menés au Canada. L'accroissement éventuel du nombre d'essais cliniques des phases II et III pourrait conséquemment être limité.

L'absence d'un système d'inspection priverait les individus participant aux essais cliniques au Canada d'un filet de sûreté amélioré et ne répondrait pas aux préoccupations soulevées par le vérificateur général.

Le promoteur serait tenu d'obtenir l'approbation des comités canadiens d'éthique de la recherche pour démontrer que l'essai est acceptable du point de vue de l'éthique. Il devrait également veiller à ce que l'essai soit mené conformément aux principes généralement reconnus des bonnes pratiques cliniques. Il n'existe pas à l'heure actuelle de régime d'accréditation des comités d'éthique de la recherche. Certains de ces comités canadiens ne disposent que de ressources et d'une expérience limitées dans le domaine des essais cliniques.

L'instauration d'un système par défaut de 30 jours exigerait que les directions obtiennent des ressources supplémentaires pour le financement de cette activité, ressources qui sont décrites en détail à l'option 2.

Option 4 : Instaurer un système par défaut de 30 jours assorti d'un système d'inspection

Pour : Les promoteurs d'essais cliniques auraient accès à un processus d'examen de 30 jours, ce qui leur permettrait de commencer un essai clinique 30 jours plus tôt. On pourrait prévoir un délai administratif plus court pour l'examen de certains types d'essais, comme les essais de bioéquivalence et ceux de phase I, à l'intérieur du système par défaut de 30 jours. Cette option allouerait le temps nécessaire pour s'assurer que tous les essais menés au Canada ont fait l'objet au préalable d'une

évaluation de sécurité adéquate. Le règlement pourrait conférer le pouvoir de prendre des mesures si les essais cliniques menés au Canada ne sont pas conformes aux principes généralement reconnus des bonnes pratiques cliniques. Le nouveau libellé pourrait prévoir dans les exigences relatives aux demandes la reconnaissance du rôle important que jouent les comités d'éthique de la recherche dans la conduite des essais cliniques.

L'instauration d'un système d'inspection améliorerait l'assurance de qualité et procurerait un filet de sécurité aux individus participants aux essais cliniques au Canada. Cela répondrait aussi aux préoccupations exprimées par le vérificateur général.

Contre : Cette option n'accroîtrait pas nécessairement le nombre d'essais cliniques de phase I menés au Canada, ce qui pourrait limiter l'accroissement du nombre d'essais cliniques de phase II et de phase III.

L'instauration d'un système par défaut de 30 jours et le système d'inspection exigeraient que les directions obtiennent des ressources supplémentaires pour financer cette activité, telles qu'elles sont décrites en détail à l'option 2.

Chaque option a été évaluée selon les critères suivants :

Critères obligatoires

L'option retenue doit :

- S** accroître la sûreté du patient;
- S** éliminer les obstacles réglementaires pour accroître l'accès à des traitements novateurs;
- S** avoir pour objet d'accroître la fiabilité des données et de promouvoir le respect des principes généralement reconnus des bonnes pratiques cliniques; et
- S** permettre aux directions de mettre fin à un essai clinique lorsque la sûreté des participants est compromise.

Critères de présélection

L'option retenue :

- S** ne doit pas nuire au commerce ni entraver les activités de recherche au Canada;
- S** ne doit pas constituer une charge indue pour le gouvernement, les CER, les cliniciens, les chercheurs et l'industrie;
- S** doit pouvoir s'adapter aux besoins futurs;
- S** ne doit pas miner la confiance du public; et
- S** doit favoriser l'harmonisation et offrir un incitatif pour la recherche et le développement.

C'est l'option 4 qui a été retenue selon le processus décrit ci-dessus et les commentaires reçus par suite de la publication de la proposition dans la *Gazette du Canada*, partie I.

Avantages et coûts

L'option choisie entraînera les avantages et les coûts suivants. Ils ont été classés par secteur.

S Industrie pharmaceutique

Avantages :

L'option retenue offrirait à l'industrie un délai d'examen compétitif à l'échelle internationale pour les demandes d'essais cliniques de drogues avec des sujets humains. Toutes les demandes visant les essais cliniques seront assujetties à un système par défaut de 30 jours.

Le respect obligatoire des principes généralement reconnus des bonnes pratiques cliniques apportera des améliorations dans la conduite des essais cliniques au Canada.

Coûts :

L'industrie pharmaceutique doit améliorer la qualité de ses présentations et s'assurer que tous les renseignements requis sont accessibles et scientifiquement fondés. Les demandes qui ne répondent pas aux exigences énoncées dans le projet de règlement seront rejetées.

Il se peut qu'avec le système d'inspection la validation de certaines données soit impossible à faire ou que des mesures d'exécution soient nécessaires. De telles mesures pourraient avoir un impact négatif sur le promoteur, même si elles sont bénéfiques pour les sujets.

S L'organisme de réglementation

Avantages :

Le respect des principes généralement reconnus des bonnes pratiques cliniques aura pour effet d'accroître la sûreté des sujets utilisés dans les essais cliniques. Cela cadre bien avec la mission de Santé Canada. Celui-ci s'engage à assurer aux Canadiens un accès raisonnable à des produits thérapeutiques sûrs, efficace et de qualité supérieure. Les directions ont aussi comme objectif de veiller à ce que les sujets ne soient jamais exposés à des risques indus lorsqu'ils consomment des produits thérapeutiques de recherche, et qu'ils reçoivent des renseignements appropriés au sujet des risques et des avantages. Le règlement modificatif appuie cet objectif.

Ces modifications visent à faire en sorte que le système canadien de réglementation des produits thérapeutiques protège les Canadiens mais en même temps qu'il soit innovateur, efficace et adapté à son environnement. Le règlement favorise la conduite des essais cliniques dans un délai favorable et a été conçu de concert avec toutes les parties intéressées. Ces modifications reconnaissent également l'importance du rôle des comités d'éthique de la recherche dans la surveillance de la conduite des essais cliniques. Cette reconnaissance pourra aider à justifier la mise sur pied d'un régime d'accréditation pour garantir que tous les CER utilisent des pratiques acceptables.

Les inspections permettront aux directions de valider les données et de déceler les cas de manquement au règlement et aux principes généralement reconnus des bonnes pratiques cliniques. Avec l'adoption d'exigences réglementaires plus précises, les directions pourront accroître le niveau de sûreté propre aux essais cliniques et disposera d'une série de critères pour ordonner la cessation d'un essai clinique. Ces mesures garantiront aux Canadiens que l'essai ne compromet pas la sûreté des sujets et lui fourniront la validation des données qui est nécessaire pour vérifier la qualité des renseignements présentés à l'appui de la demande de commercialisation d'une drogue.

Coûts :

La mise en oeuvre des modifications proposées exigera des ressources additionnelles. On a obtenu le financement additionnel à partir des fonds provenant des affectations de crédits du Parlement.

S Public

Avantages :

Il sera interdit de vendre ou d'importer une drogue destinée à un essai clinique à moins que le promoteur n'ait présenté une demande et que celle-ci n'ait été acceptée. De cette manière, les Canadiens seront protégés contre des risques injustifiés d'exposition.

Il est possible que la modification entraîne la création d'emplois additionnels en recherche clinique au Canada. Il peut en résulter un avantage indirect pour les hôpitaux ou les professionnels qui participent à la conduite d'essais cliniques utilisant des sujets humains. Si un plus grand nombre d'essais était mené au Canada, les sommes supplémentaires générées pour la recherche inciteraient les médecins à demeurer au Canada et amélioreraient ainsi la qualité générale de l'expertise médicale canadienne. Par conséquent, il est prévu que le projet apportera des bienfaits manifestes au système canadien de santé publique. Les Canadiens

peuvent ainsi avoir plus de chances d'accès à des traitements novateurs et les individus intéressés à prendre part aux essais cliniques peuvent ainsi bénéficier de nouvelles possibilités.

Coûts :

La participation accrue aux essais cliniques peut avoir une incidence sur les dépenses en soins de santé. Cette incidence n'est pas encore connue pour le moment. Dans certains cas, cette participation aura peut-être des effets favorables sur la santé des patients qui ont accès à des drogues pendant les essais cliniques. Dans d'autres cas, il peut en résulter des effets défavorables.

S Comités d'éthique de la recherche (CER)

Avantages :

Le règlement modificatif permettra la reconnaissance, au niveau fédéral, du rôle important que jouent les comités d'éthique de la recherche. Il uniformisera les rôles et les responsabilités des comités canadiens d'éthique de la recherche en établissant la norme relative aux principes généralement reconnus des bonnes pratiques cliniques. L'évaluation stratégique effectuée a clairement mis en évidence la nécessité d'avoir un régime formel d'accréditation des comités d'éthique de la recherche. Un régime d'accréditation formel favoriserait le respect des bonnes pratiques cliniques. En exigeant que le promoteur obtienne l'approbation du comité d'éthique de la recherche avant le début de l'essai clinique, le règlement facilitera peut-être la mise en place de nouveaux mécanismes de financement pour ces comités.

Coûts :

Les comités d'éthique de la recherche (CER) qui examinent et approuvent la conduite au Canada d'essais cliniques utilisant des sujets humains ne sont pas actuellement assujettis aux règlements fédéraux ou à des exigences d'accréditation. Ils ne font que suivre une ou plusieurs lignes directrices fédérales ou provinciales. Certains d'entre eux se conforment à des directives étrangères. Les seuls essais cliniques canadiens de drogues qui doivent être soumis à l'examen des CER sont ceux menés au Québec qui utilisent des mineurs ou des majeurs inaptes. L'article 21 du *Code civil du Québec* exige, pour tous les types de projets de recherche utilisant ces groupes de personnes, une évaluation de l'éthique du projet effectuée par un comité d'éthique de la recherche désigné à cette fin.

Des préoccupations ont été soulevées par les CER qui ne possèdent pas l'expertise et les ressources financières nécessaires pour garantir que les essais cliniques peuvent être menés conformément aux principes généralement reconnus des bonnes pratiques cliniques. Les CER

qui ne sont pas en mesure d'assumer une telle responsabilité à l'égard des essais cliniques doivent diriger leurs efforts vers d'autres domaines. La présente proposition réglementaire pourrait entraîner une augmentation des dépenses d'exploitation des CER.

S Chercheurs ou établissements

Avantages :

La modification officialisera au niveau fédéral les normes à respecter par tous les organismes chargés de la protection des droits, de la sûreté et du bien-être des sujets humains participant aux essais cliniques. Le règlement modificatif uniformisera la définition des rôles et des responsabilités des chercheurs et des établissements indépendants en établissant la norme réglementaire correspondant aux principes généralement reconnus des bonnes pratiques cliniques.

Coûts :

Il se peut que certains chercheurs ou établissements indépendants ne disposent pas de l'expertise ou des fonds nécessaires pour veiller à ce les essais soient menés conformément aux bonnes pratiques cliniques. Certains chercheurs et établissements ne seront pas en mesure d'assumer une telle responsabilité à l'égard des essais cliniques et devront diriger leurs efforts vers d'autres domaines. La présente proposition pourrait entraîner une augmentation des dépenses d'exploitation des chercheurs et des établissements qui souhaitent mener des essais cliniques en se conformant à ces normes plus sévères.

Consultation

Les renseignements au sujet de la consultation préalable à la publication dans la Partie I de la *Gazette du Canada* sont contenus dans le Résumé de l'étude d'impact de la réglementation, qui a été publié avec la modification proposée. Si ces renseignements sont nécessaires, veuillez consulter le REIR pour l'Annexe 1024 publiée le 22 janvier 2000.

Plus de 80 commentaires ont été reçus après la publication de la proposition dans la Partie I de la *Gazette du Canada* le 22 janvier 2000. Leur analyse confirme un large appui pour les deux premiers éléments de la proposition :

- A. réduction de la période d'examen par défaut des demandes d'essais cliniques, qui passe de 60 à 30 jours; et,
- B. introduction d'un programme d'inspection de tous les essais cliniques établi sur des principes généralement reconnus de bonnes pratiques cliniques.

Presque tous les répondants se sont déclarés insatisfaits du troisième élément de la proposition :

- I. système d'agrément en 48 heures des essais cliniques de phase 1 de recherche de la dose maximale tolérée chez des volontaires adultes sains.

Ces commentaires et la justification des décisions prises relativement aux questions soulevées par les intéressés sont résumés ci-après :

Question n° 1 : Aussi bien l'industrie du médicament que les promoteurs indépendants d'essais cliniques se disent inquiets de la définition d'essai clinique figurant dans la Partie I de la *Gazette du Canada*. On se demande si les essais pharmacoéconomiques et les essais de conformité entreraient dans cette définition. L'expression « découvrir ou vérifier » dans la définition est considérée comme trop vague, ce qui rend difficile de juger quand une étude n'entrerait pas dans la définition.

Réponse : Les essais pharmacoéconomiques et les essais de conformité ne sont pas considérés entrer dans la définition d'essai clinique. L'expression « découvrir ou vérifier » dans l'ébauche reprend les termes de la définition d'essai clinique acceptée par la Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH).

Question n° 2 : La proposition énoncée dans la Partie I exige que le chercheur qualifié soit un dentiste ou un médecin autorisé. Certains promoteurs d'essais ont demandé que des personnes possédant d'autres titres, comme un Ph.D. ou un doctorat en pharmacie (Pharm.D.), soient autorisés à faire fonction de chercheur qualifié tant et aussi longtemps qu'un médecin ou un dentiste joue le rôle de chercheur secondaire responsable de toutes les décisions et de tous les soins médicaux et dentaires.

Réponse : Aucun changement ne sera apporté au *Règlement*. Pour que le ministère puisse s'acquitter de sa responsabilité de protéger la santé et la sécurité des sujets qui participent aux essais en vertu du *Règlement*, le chercheur qualifié doit être un médecin ou un dentiste autorisé.

Question n° 3 : Certains intéressés de l'industrie du médicament se demandaient si la définition de promoteur dans le *Règlement* proposé permet de distinguer la société pharmaceutique qui peut parrainer un essai d'un organisme de recherche à contrat qui procède à l'essai en tant que tel. Ils se demandaient si organisme de recherche à contrat doit être défini.

Réponse : Aucun changement n'a été apporté à la définition telle qu'elle est rédigée. La compétence directe des directions se limite au promoteur. C'est le promoteur qui présente la demande et qui reçoit l'autorisation de vendre une drogue en vue d'un essai clinique. Le promoteur doit s'assurer que toute personne ou tout organisme retenu par lui se conforme au *Règlement*.

Question n° 4 : Une vaste gamme d'intéressés ont commenté la définition de comité d'éthique de la recherche telle qu'elle est formulée dans la proposition publiée dans la Partie I de la *Gazette du Canada*. Les exigences que tous les membres soient citoyens canadiens ou résidents permanents et qu'au moins un connaisse toutes les lois canadiennes se rapportant à la recherche biomédicale ont été jugées trop lourdes. Les intéressés ont également signalé l'omission de l'exigence qu'un membre du comité provienne de la collectivité. Les intéressés se sont également demandés pourquoi la définition n'est pas plus proche de celle qui est donnée dans *l'Énoncé de politique des trois Conseils sur l'éthique de la recherche avec des êtres humains* et dans les Lignes directrices sur les bonnes pratiques cliniques de la CIH.

Réponse : Un certain nombre de modifications ont été apportées à cette définition. Seulement une majorité des membres doivent être citoyens canadiens ou résidents permanents. Un membre doit connaître les lois canadiennes qui s'appliquent à la recherche à l'étude, et l'obligation qu'un membre provienne de la collectivité a été ajoutée. Des différences par rapport à la définition des trois Conseils subsisteront. Ces différences sont nécessaires pour que la définition ait la précision voulue, et pour spécifier que les membres doivent provenir de disciplines médicales, scientifiques et non scientifiques.

Question n° 5 : Telle qu'elle est rédigée dans la Partie I, la proposition exigerait la présentation de demandes pour des essais cliniques de phase IV. L'industrie pharmaceutique et des chercheurs indépendants ont indiqué que ce n'est pas nécessaire pour assurer la santé et la sécurité des Canadiens.

Réponse : L'utilisation d'une drogue par un médecin ou un dentiste pour le traitement d'un patient individuel n'est pas considérée comme un essai clinique. Les promoteurs n'auront pas besoin de déposer de demandes d'essais cliniques dans le cas d'essais portant sur des conditions d'utilisation déjà autorisées. Toutefois, les promoteurs de ces essais de phase IV devront procéder à ceux-ci conformément aux bonnes pratiques cliniques et de tenir les dossiers nécessaires.

Lorsqu'un essai clinique porte sur une drogue commercialisée et vise à en vérifier l'innocuité ou l'efficacité dans de nouvelles conditions d'utilisation (en dehors des paramètres du DIN ou de l'avis de conformité), le promoteur doit présenter une demande. Un essai semblable est généralement considéré comme un essai de phase II ou de phase III. Si le promoteur n'est pas le fabricant, mais un chercheur ou un établissement indépendant, la façon de satisfaire à l'obligation de présenter une brochure du chercheur sera de produire la plus récente monographie approuvée du produit, ou toute autre information convenable. Il ne sera pas nécessaire de présenter des renseignements sur la chimie et la fabrication avec ces demandes d'essai clinique.

Question n° 6 : Telle qu'elle est publiée dans la Partie I, la proposition interdit la vente ou l'importation de drogues pour des essais cliniques à moins que le promoteur n'ait reçu une autorisation. Les intéressés dans l'industrie pharmaceutique s'inquiètent de cette interdiction de l'« importation ». À l'heure actuelle, les fabricants ne peuvent importer une drogue sous forme posologique pour des essais cliniques avant qu'une autorisation de vente de cette drogue aux fins d'un essai clinique n'ait été délivrée aux douanes.

Réponse : La *Règlement* doit interdire l'importation pour la vente de drogues devant servir à des essais cliniques qui ne sont pas autorisés. Des dispositions ont été prises pour permettre l'importation du produit pour des épreuves au Canada. Cela ne devrait pas réduire les chances que des essais cliniques aient lieu au Canada.

Question n° 7 : Le système d'agrément tel qu'il est proposé dans la Partie I s'applique aux études de la tolérance aux doses chez des volontaires adultes en santé. L'industrie du médicament et certains chercheurs indépendants ont demandé que le système d'agrément soit étendu à tous les essais cliniques de phase I chez des volontaires adultes en santé, d'après la définition des lignes directrices internationales. Certains ont également demandé que le système d'agrément s'applique aux essais de biodisponibilité comparative. Selon les réponses reçues de particuliers, de CER, de groupes de protection des consommateurs et des patients, ainsi que du personnel scientifique de Santé Canada, il ne faudrait pas essayer de terminer une évaluation adéquate de l'innocuité dans un délai de 48 heures.

Réponse : La proposition visant l'établissement d'un système d'agrément a été retirée. Toutes les demandes d'essai clinique seront évaluées à l'intérieur du système par défaut de 30 jours. Les directions mettront en place un délai cible de sept jours pour l'examen des demandes dans le cas des essais de bioéquivalence et des essais de phase I chez des volontaires adultes en santé. Les demandes visant à obtenir l'autorisation d'effectuer des essais cliniques à l'aide de thérapies des cellules somatiques, de xénogreffes, de thérapies géniques, de vaccins prophylactiques ou de techniques de reproduction ou de génétique ne seront pas comprises dans ce système de sept jours. Des rapports trimestriels et annuels sur le rendement serviront de mécanismes pour rendre public le rendement des directions dans le cadre du système de sept jours. Ces données statistiques sur le rendement serviront de base à une évaluation de l'initiative, un an après son début.

Question n° 8 : L'idée de rendre obligatoire l'approbation du CER avant qu'une demande ne puisse être présentée en vertu du système d'agrément a donné lieu à de nombreux commentaires. C'est la seule exigence relative aux demandes qui diffère des exigences à cet égard pour tous les autres essais cliniques en vertu du système par défaut de 30 jours. Les CER se sont opposés à cette prescription, y voyant un déplacement de la responsabilité réglementaire. Les intéressés de l'industrie étaient également

contre. Ils s'opposaient à ce que l'approbation du CER soit obligatoire avant le dépôt de n'importe quelle demande d'essai clinique.

Réponse : Avec l'élimination du système d'agrément, ce problème ne se pose plus.

Question n° 9 : La proposition publiée dans la Partie I de la *Gazette du Canada* exige des promoteurs qu'ils indiquent les raisons de tous les refus d'essais cliniques par les CER. Les promoteurs d'essais ont mentionné qu'un CER peut refuser un essai pour de nombreuses raisons, dont certaines n'auraient rien à voir avec la sécurité et la qualité de l'essai clinique proposé. Ils ont ajouté que seuls les refus ayant à voir avec la sécurité de l'étude devraient faire l'objet d'un rapport obligatoire.

Réponse : Le *Règlement* reste inchangé à cet égard. La DPT et la DPBTG évalueront tous les refus de CER pour en déterminer les conséquences, le cas échéant, sur la réalisation de l'essai clinique ailleurs.

Question n° 10 : Il était proposé dans la Partie I de la *Gazette du Canada* que le promoteur informe Santé Canada du nom et de l'adresse des établissements ou lieux où seraient gardés les dossiers des essais cliniques. Les intéressés de l'industrie ont indiqué que le lieu où sont gardés ces dossiers change souvent avec le temps. Ils ont demandé que le *Règlement* soit modifié pour permettre aux promoteurs de s'engager à rendre les dossiers facilement accessibles.

Réponse : Cette exigence a été supprimée du *Règlement*. Les promoteurs doivent produire les dossiers sur demande. Les directions conviennent que l'obligation de fournir des informations sur les lieux où sont conservés les dossiers crée un fardeau inutile.

Question n° 11 : De nombreux intéressés ont demandé des précisions sur les critères justifiant le refus d'une demande d'essai clinique. La proposition telle qu'elle est rédigée permettrait au ministre de refuser une demande d'essai clinique :

- a) si l'utilisation de la drogue pour un essai clinique pose un risque grave pour la vie, la santé ou la sûreté des participants à l'essai clinique ou d'autres personnes,
- b) l'essai clinique ou l'utilisation de la drogue aux fins de celui-ci va à l'encontre de l'intérêt des participants, ou
- c) si les objectifs de l'essai clinique ne seront pas atteints.

Nombreux sont ceux qui ont indiqué que l'expression « va à l'encontre de l'intérêt des sujets » était trop vague. D'autres ont affirmé qu'il ne serait pas raisonnable que les directions refusent une demande parce qu'il n'a pas été démontré que les objectifs de l'essai seront atteints. L'industrie du médicament estime qu'il est impossible de savoir si les objectifs seront atteints avant que l'essai ne soit terminé.

Réponse : Le *Règlement* a été modifié pour supprimer le terme « grave » de a) ci-dessus et modifier b) afin de permettre le refus si « l'essai clinique va à l'encontre de l'intérêt des participants ». Le critère c) reste inchangé. Les protocoles expérimentaux doivent être conçus de telle manière à permettre l'atteinte des objectifs des essais. Avec ces modifications, ces critères garantiront que les participants aux essais cliniques n'encourent pas des risques inacceptables.

Question n° 12 : Les intéressés de l'industrie du médicament ont indiqué que l'exigence proposée de notifier aux directions les changements à l'essai qui n'ont pas de conséquences sur la sécurité des participants ou sur la sécurité ou la qualité de la drogue ferait augmenter pour la peine la paperasserie aussi bien pour le gouvernement que pour les promoteurs. L'utilité de fournir ce type d'information a été mise en doute.

Réponse : Les exigences en ce qui concerne la notification demeurent inchangées. Une fois le *Règlement* en vigueur, l'obligation actuelle de présenter un rapport annuel sera éliminée. Les directions seront désormais avisées par ce mécanisme des changements qui étaient précédemment signalés dans le rapport annuel. Cette information sera versée dans une base de données et utilisée pour faciliter les inspections.

Question n° 13 : La proposition telle qu'elle est publiée dans la Partie I oblige les promoteurs à fournir des informations qui se rapportent directement à l'essai réalisé. Ces informations sont la date du début de l'essai, le nom du CER qui a approuvé l'essai à chaque centre, et le nom du chercheur qualifié à chaque centre. Les intéressés de l'industrie du médicament ont indiqué qu'ils préféreraient que ces renseignements soient conservés dans des dossiers plutôt que présentés aux directions.

Réponse : Aucun changement n'a été apporté au *Règlement* en ce qui concerne la présentation de ces renseignements à l'appui de la demande initiale. Santé Canada exige des renseignements au sujet de l'essai clinique pour faciliter le programme d'inspection. Les exigences relatives aux demandes modifiées ont elles-mêmes été modifiées afin de permettre que les renseignements relatifs à la nouvelle date proposée pour le début de l'essai et les changements au nom du chercheur qualifié soient conservés dans des dossiers. L'obligation de présenter tous les dossiers sur demande demeure inchangée. Les changements réduiront quelque peu les renseignements à fournir, tout en donnant la garantie que l'information nécessaire sera disponible au besoin.

Question n° 14 : Les parties intéressées de l'industrie s'inquiètent de l'interprétation du type de modifications aux renseignements sur la chimie et la fabrication qui exigerait le dépôt d'une présentation (par exemple, les reports de plus de deux ans de la date limite d'utilisation même quand ils s'appuient sur des données de stabilité).

Réponse : L'interprétation du *Règlement* en ce qui concerne les types de changements à l'information relative à la chimie et à la fabrication qui exigeraient le dépôt d'une modification a été revue et révisée par souci de conformité avec les pratiques actuelles. Des renseignements plus détaillés pour aider les intéressés à produire des demandes de modification seront fournis dans des lignes directrices des directions.

Question n° 15 : Les intéressés de l'industrie du médicament ont exprimé des réserves au sujet de la teneur des demandes de modification. Selon les commentaires reçus, les promoteurs jugent ces exigences trop lourdes (par exemple, celle de présenter un protocole et un formulaire de consentement éclairé entièrement révisés, ou celle de présenter une notice du chercheur mise à jour pour tous les types de modification). Les intéressés ont recommandé que les modifications continuent d'être déposées conformément au *Règlement* et à la politique en vigueur.

Réponse : Afin de réduire le fardeau du promoteur sans compromettre la sécurité des sujets de l'essai, la proposition réglementaire a été modifiée de manière à exiger une notice du chercheur mise à jour seulement lorsque les modifications entraînent la prolongation de l'essai clinique. L'obligation de présenter des protocoles et des formulaires de consentement éclairé entièrement révisés reste inchangée. La présentation de renseignements complets est nécessaire pour faciliter le processus d'examen.

Question n° 16 : La disposition titrée « Effet de la demande du ministre » dans le *Règlement* proposé a suscité beaucoup d'opposition. Elle devait permettre d'interrompre le décompte des jours pendant que les directions attendent que le promoteur présente des renseignements supplémentaires. Cette mesure ne serait appliquée que lorsque les renseignements sont insuffisants dans la demande pour permettre aux directions d'évaluer l'innocuité de la drogue utilisée dans l'essai. Les intéressés s'opposaient à l'incertitude que cette disposition introduisait dans la durée de la période d'examen.

Réponse : Cette disposition a été supprimée du *Règlement*. Cette suppression devrait entraîner une augmentation de la proportion de demandes refusées jusqu'à ce que la qualité générale des demandes s'améliore. Les promoteurs devraient fournir tous les renseignements nécessaires à l'évaluation de la demande sans que l'on ait à demander beaucoup de renseignements complémentaires.

Question n° 17 : Les promoteurs d'essais cliniques sont d'avis que l'on ne peut raisonnablement exiger qu'ils se conforment à toutes les obligations prévues dans la proposition. Par exemple, les promoteurs craignent ne pas pouvoir vérifier les titres de compétence de toutes les personnes participant à la conduite d'un essai clinique et estiment que l'on ne peut s'attendre à ce qu'ils supervisent la procédure du consentement éclairé.

Réponse : Les obligations du promoteur en vertu du *Règlement* demeurent inchangées. Ces obligations sont nécessaires pour assurer la protection des sujets des essais cliniques. La compétence directe des directions est limitée au promoteur. En vertu de la proposition, le promoteur doit obtenir des garanties du CER et du chercheur compétent que de bonnes pratiques cliniques seront suivies. Ces garanties étendent les obligations pertinentes du promoteur à ces parties.

Question n° 18 : Le *Règlement* proposé exige que les produits pharmaceutiques utilisés dans des essais cliniques soient conformes aux Bonnes pratiques de fabrication (BPF) applicables. De nombreux intéressés ont demandé des précisions sur l'interprétation des exigences proposées relativement aux BPF. Certains ont également demandé de plus amples consultations à ce sujet.

Réponse : L'interprétation des exigences relatives aux BPF pour les médicaments utilisés à des fins d'essai clinique sera clarifiée davantage dans un projet de directive. Cette directive fera l'objet de consultations auprès des intéressés avant la mise en oeuvre du règlement.

Question n° 19 : De nombreuses parties intéressées sont opposées à l'obligation de mentionner sur l'étiquette du produit, en anglais et en français, qu'il s'agit d'une substance expérimentale ne devant être utilisée que par des chercheurs qualifiés. On a également demandé d'ajouter une disposition pour l'étiquetage des petits contenants, puisque selon la proposition, la drogue doit « être accompagnée d'une étiquette ». Certains intéressés ont également demandé que le numéro de lot soit exigé sur l'étiquette pour faciliter le repérage du produit en cas de rappel.

Réponse : Des mentions en anglais et en français sont nécessaires pour respecter la Loi sur les langues officielles. Le *Règlement* n'a pas été modifié pour supprimer l'exigence que la drogue « soit accompagnée d'une étiquette ». Les exigences prévues dans cette disposition peuvent s'appliquer à l'étiquetage des petits contenants. La mention obligatoire du numéro de lot sur l'étiquette a également été ajoutée, à la demande des intéressés, pour faciliter le pistage des produits.

Question n° 20 : L'obligation, pour les promoteurs, proposée dans le *Règlement*, de conserver les dossiers pendant une période de 50 ans a été considérée dans l'ensemble comme trop contraignante par les intéressés.

Réponse : Cette disposition a été modifiée : l'obligation, pour les promoteurs, sera de conserver les dossiers pendant une période de 25 ans. Cette période de temps permettra un suivi auprès des patients durant les prochaines étapes du développement du médicament, l'évaluation et la mise au marché.

Question n° 21 : Certains intéressés sont préoccupés par les exigences proposées relativement à la déclaration des réactions indésirables dans les essais cliniques. Les exigences proposées diffèrent de celles qui s'appliquent aux médicaments mis sur le marché en vertu du Titre 1 du *Règlement*. Les intéressés ont demandé des éclaircissements sur les exigences devant s'appliquer aux essais cliniques réalisés à l'aide de médicaments déjà sur le marché.

Réponse : La proposition a été modifiée et précise maintenant que la déclaration obligatoire des réactions indésirables en vertu de ce nouveau Titre ne s'applique pas aux promoteurs qui procèdent à des essais cliniques avec des drogues déjà sur le marché dans les limites des paramètres de l'autorisation de mise sur le marché (avis de conformité ou DIN). Dans un tel cas, les exigences du Titre 1 pour les drogues sur le marché s'appliquent.

Question n° 22 : Les promoteurs d'essais sont opposés à l'obligation proposée de fournir des renseignements sur l'abandon complet d'un essai, ou son abandon à un centre donné, et ce, quel que soit le motif. Ils sont préoccupés par la proposition visant à obliger le chercheur qualifié à informer par écrit, de ces abandons, tous les sujets et le CER. Les promoteurs ont indiqué qu'un essai peut être abandonné à un centre pour une foule de raisons qui n'ont rien à voir avec la qualité de l'essai ni avec la santé et la sécurité des sujets (par exemple, recrutement faible et irrégulier de sujets). Dans des cas du genre, les obligations proposées sont jugées trop restrictives.

Réponse : Aucun changement n'a été apporté à l'obligation pour le promoteur de signaler tous les abandons aux directions. Celles-ci doivent être en mesure d'évaluer les conséquences de chaque abandon pour les essais cliniques qui se poursuivent. Cette information est également nécessaire pour faciliter le programme d'inspection et donner suite aux préoccupations soulevées par le Bureau du vérificateur général relativement au manque de suivi des essais cliniques par l'organisme de réglementation. Le *Règlement* a été modifié, toutefois, pour exiger que le chercheur qualifié informe par écrit le CER et les participants à l'essai seulement si l'abandon résulte de préoccupations relatives à la santé et à la sécurité. L'abandon de l'essai à certains centres pour des raisons autres que la sécurité est de peu de conséquences pour ce qui est des risques, et il n'est donc pas nécessaire d'exiger que ces groupes soient informés par écrit.

Question n° 23 : La proposition dans la Partie I de la *Gazette du Canada* permettait au Programme de suspendre un essai clinique en tout ou en partie. Un intéressé a exprimé l'opinion que la suspension proposée ne prévoyait pas le cas où la poursuite du traitement avec la drogue à l'étude serait bénéfique pour certaines personnes.

Réponse : Aucun changement au *Règlement* n'est nécessaire. Les personnes en question pourraient continuer d'avoir accès à la drogue dans le cadre du Programme d'accès

spécial. Ce programme facilite l'accès légal aux drogues qui autrement ne peuvent être vendues au Canada.

Le *Règlement* sera affiché sur le site Web de Santé Canada, Direction des produits thérapeutiques, à l'adresse suivante : <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut>. Des renseignements connexes tels les formulaires et les documents de référence supplémentaires seront également affichés.

Les formulaires suivants devront être utilisés pour la présentation des demandes d'examen d'essais cliniques selon le nouveau cadre réglementaire :

- S Déclaration de la liste des chercheurs qualifiés et des comités canadiens d'éthique de la recherche
- S Demande d'essai clinique
- S Attestation d'essai clinique
- S Effets indésirables des médicaments (EIM) - Formulaire abrégé de déclaration rapide
- S Sommaire des données sur la qualité des produits biologiques (SDQ-B)
- S Sommaire des données sur la qualité des produits pharmaceutiques (de recherche)(SDQ-P)
- S Modèle de rapport d'évaluation préclinique et clinique (MREPC)

Ces formulaires pourraient être mis à jour à une date ultérieure pour tenir compte de la mise en oeuvre du Common Technical Document de l'ICH au Canada.

Il est rappelé aux promoteurs que d'autres lignes directrices portant sur les essais cliniques et les populations cibles doivent être suivies, notamment les suivantes :

- S *Données relatives à la relation dose-effet à l'appui de l'enregistrement des médicaments (1994)*
- S *Études à l'appui des groupes spéciaux : gériatrie (1994)*
- S *Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : définitions et normes relatives à la déclaration rapide (1995)*
- S *Inclusion des patients pédiatriques dans les essais cliniques (ébauche - 1997)*
- S *Structure et contenu des rapports d'études cliniques (1997)*
- S *Évaluation préclinique de l'innocuité des produits pharmaceutiques issus de la biotechnologie*
- S *Inclusion des femmes dans les essais cliniques (1997)*

Les lignes directrices et les publications de la Direction des produits thérapeutiques sont accessibles sur le site Web de celle-ci ou par l'entremise du groupe Les éditions du gouvernement du Canada.

En plus de ces lignes directrices, il existe d'autres lignes directrices et énoncés de politique pertinents qu'il faudrait consulter. En voici la liste à titre de référence.

Lignes directrices de la DPT et de la DPBTG provenant de la Conférence internationale sur l'harmonisation

- S *E1 - Degré d'exposition de la population et évaluation de l'innocuité des médicaments destinés au traitement à long terme d'états ne menaçant pas la vie*
- S *E2A - Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : définitions et normes relatives à la déclaration rapide*
- S *E2B - Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : éléments de données pour la transmission des rapports d'innocuité sur les cas individuels*
- S *E2C - Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : Rapports périodiques de mise à jour sur l'innocuité des médicaments commercialisés*
- S *E3 - Structure et contenu des rapports d'études cliniques*
- S *E4 - Données relatives à la relation dose-effet à l'appui de l'enregistrement des médicaments*
- S *E5 - Facteurs d'ordre ethnique dans l'acceptabilité des données cliniques étrangères*
- S *E6 - Bonnes pratiques cliniques : directive consolidée*
- S *E7 - Études à l'appui des groupes spéciaux : gériatrie*
- S *E8 - Considérations générales relatives aux études cliniques*
- S *E9 - Considérations statistiques dans la conception des études cliniques*
- S *M3 - Études d'innocuité non cliniques requises pour les études cliniques de médicaments chez l'humain*
- S *S6 - Études d'innocuité pour les produits issus de la biotechnologie*

Lignes directrices du Conseil de recherches médicales

- S *Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains (1995)*

Lignes directrices (ébauches) de la Conférence internationale sur l'harmonisation

- S *E10 - Choix du groupe témoin dans les études cliniques*
- S *E11 - Inclusion des patients pédiatriques dans les essais cliniques*

Respect et exécution

Ce projet n'a pas pour effet de modifier les mécanismes d'exécution prévus par les dispositions de la *Loi sur les aliments et drogues* dont l'application relève de l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments. Toutefois, des ressources supplémentaires sont nécessaires et une nouvelle politique d'exécution sera élaborée pour assurer le maintien et l'application uniforme des mécanismes d'inspection.

Santé Canada a pris l'engagement de mettre en oeuvre un programme d'inspection des essais cliniques pour garantir que les essais cliniques menés au Canada sont conformes aux principes de bonnes pratiques cliniques. Cela servira de cadre à l'industrie pour améliorer la conformité aux

meilleures pratiques. Par ailleurs, les directions auront à leur disposition des données exactes sur le nombre d'essais menés au Canada. Le *Règlement* relèvera les normes pour assurer la protection des Canadiens qui participent à des essais cliniques.

Tout manquement au *Règlement* pourra entraîner la suspension ou l'annulation de l'essai clinique et la saisie de la drogue qui en fait l'objet. Si les données cliniques sont jugées inacceptables, elles pourront entraîner le refus de la demande de commercialisation de la drogue. Les personnes qui mènent des essais cliniques avec des sujets humains sans y être dûment autorisées pourront être poursuivies en justice et seront passibles des peines prévues dans la *Loi sur les aliments et drogues*.

Le projet de règlement définit clairement les conditions dans lesquelles les essais cliniques doivent se dérouler. Ces nouvelles dispositions faciliteront la mise en application des mesures d'exécution et fourniront aux sujets dans les essais cliniques des garanties additionnelles quant à leur sécurité.

Personne-ressource

Karen Reynolds
Division de la politique
Bureau de la politique et de la coordination
Direction des produits thérapeutiques
Direction générale des produits de santé et des aliments
Santé Canada
2e étage, Tour B
1600, rue Scott
Indice d'adresse 3102C5
Ottawa (Ontario)
K1A 1B6

(613) 941-6225 (Téléphone)

(613) 941-6458 (Télécopieur)

karen_reynolds@hc-sc.gc.ca (Courriel)