

<b>Titre</b>	<b>Gestion des effets indésirables et effets indésirables graves</b>
<b>Codification</b>	MON 14
<b>Pages</b>	6

**Historique des versions validées**

<b>Date</b> jj/mm/aaaa	<b>Version</b>	<b>Pages</b>	<b>Description de la modification</b>

**Historique de la mise en place du MON**

<b>Version</b>	<b>Date</b> jj/mm/aaaa	<b>Version</b>	<b>Date</b> jj/mm/aaaa	<b>Version</b>	<b>Date</b> jj/mm/aaaa

**Approbation du MON**

	<b>Signature</b>	<b>Date</b> jj/mm/aaaa

## Table des matières

1. Politique
2. Objectifs
3. Procédures
  - 3.1 Définitions
  - 3.2 Collecte de données cliniques reliées à des effets indésirables et effets indésirables graves
  - 3.3 Déclaration et suivi des effets indésirables et effets indésirables graves
  - 3.4 Déclaration à Santé Canada
4. Références

### 1. Politique

Comment gérer un effet indésirable ou un effet indésirable grave avec ou sans médicament et comment le déclarer au comité d'éthique et aux organismes réglementaires.

### 2. Objectifs

Afin d'assurer l'intégrité du sujet lors de sa participation à un essai clinique, le chercheur et le personnel de recherche sont tenus de suivre avec le plus grand soin tout sujet participant à un essai clinique. Ce MON décrit les méthodes de collecte et de documentation, d'investigation et d'évaluation ainsi que de soumission et de suivi des effets indésirables et effets indésirables graves survenus pendant un essai clinique avec ou sans médicaments ou instruments médicaux.

### 3. Procédures

#### 3.1 Définitions :

**Effet indésirable grave** d'un médicament ou réaction indésirable grave à une drogue :

réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui est provoquée par toute dose de celle-ci et qui **nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malignité, une malformation congénitale ou une invalidité ou incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort.**

Il faut se servir de son jugement médical et scientifique pour déterminer s'il y a lieu de signaler des effets dans d'autres situations, p. ex. lorsque surviennent d'importants effets médicaux qui peuvent ne pas présenter un danger de mort immédiat ou provoquer la mort ou nécessiter l'hospitalisation, mais qui peuvent compromettre la santé du patient et nécessiter une intervention en vue de prévenir l'une des conséquences énumérées dans la définition ci-dessus. Ces effets pourraient aussi être considérés comme graves.

**Effet indésirable grave et inattendu** d'un médicament ou réaction indésirable grave et imprévue à une drogue :

réaction indésirable grave à une drogue, dont la nature, la gravité ou la fréquence n'est pas indiquée dans les mentions de risque figurant sur l'étiquette de la drogue. Par étiquette, on entend n'importe quel document de base canadien pertinent, notamment monographie du produit, norme d'étiquetage ou renseignement approuvé en vue de l'autorisation de vente.

**Effet ou expérience indésirable :**

toute manifestation médicale importune qui peut être observée à la suite de l'administration d'un produit pharmaceutique, sans qu'il y ait nécessairement de lien causal entre la manifestation et l'administration du produit.

**Effet indésirable d'un médicament** ou réaction indésirable à une drogue :

réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui survient lorsque la drogue est utilisée selon les doses normales ou selon des doses expérimentales, à des fins de diagnostic, de traitement ou de la prévention d'une maladie ou de la modification d'une fonction organique.

**L'intensité :**

l'intensité d'un effet peut être classée comme *léger, modéré ou sévère*, selon des critères le plus souvent spécifiés au protocole. Cependant, l'importance médicale de l'effet en soi peut être mineure, cet effet ne demandant pas une déclaration immédiate au promoteur/promoteur-chercheur et agences réglementaires applicables s'il y a lieu. Les termes *grave* et *sévère* ne sont donc pas synonymes.

**La gravité :**

l'effet est classé comme *grave* s'il est associé à des effets qui menacent la vie ou les fonctions physiologiques du sujet. Le caractère grave d'un effet sert de guide pour définir s'il doit être signalé.

**L'incidence :**

l'effet indésirable est classé comme *imprévisible* ou *inattendu* si, selon sa nature ou son intensité, celui-ci n'est pas rapporté dans la « Brochure de l'investigateur » (pour un produit de recherche non approuvé) ou le feuillet d'information sommaire (pour un produit approuvé). Le caractère *grave et inattendu* d'un effet sert de guide pour définir le type de déclaration à faire aux autorités réglementaires et au comité d'éthique. Il est de la responsabilité du promoteur/promoteur-chercheur de déterminer si l'effet indésirable rapporté est imprévisible ou inattendu.

**Causalité :**

dans le cas d'essais cliniques avec produit de recherche, le chercheur détermine, en fonction de son jugement clinique, s'il y a un doute raisonnable de relation de cause à effet. L'imputabilité peut être *certaine, probable, possible, ou improbable*. D'autres expressions sont utilisées pour décrire le degré de causalité, il n'existe pas de nomenclature internationale à ce sujet.

### 3.2 **Collecte de données cliniques reliées aux effets indésirables et effets indésirables graves :**

- 3.2.1 informer le sujet qu'il est responsable de rapporter tout changement à son état physique, survenu pendant et après la durée de l'essai;
- 3.2.2 dans le cas d'un sujet inapte ou mineur, recueillir, auprès du représentant légal, toutes les informations entourant l'effet indésirable;
- 3.2.3 pour une meilleure évaluation de l'effet indésirable, toutes les informations (analyses de laboratoire, médication concomitante, etc.) devront être recueillies par l'équipe de recherche responsable du sujet concerné;
- 3.2.4 toute anomalie de laboratoire doit être transmise au chercheur pour évaluation. Les anomalies de laboratoire jugées cliniquement significatives doivent être documentées tel que défini dans le protocole;
- 3.2.5 tout effet clinique ou toute aggravation ou détérioration d'une condition clinique survenu après l'inclusion d'un sujet dans un essai clinique doit être rapporté au chercheur, répertorié dans les documents de base et le formulaire d'exposé de cas à moins d'être spécifié autrement dans le protocole;
- 3.2.6 quel que soit l'effet indésirable rapporté par le sujet, le personnel de recherche relié à l'essai clinique devra en discuter avec le chercheur qui est responsable de déterminer la causalité de l'effet indésirable.

### 3.3 **Déclaration et suivi des effets indésirables ou effets indésirables graves :**

#### **Le chercheur ou son délégué est responsable**

- 3.3.1 de s'assurer que soit soumis au promoteur/promoteur-chercheur, lors de la prise de connaissance de l'effet indésirable grave et selon les délais prescrits par le protocole. Il est primordial que le lien de causalité entre l'effet indésirable grave et le produit de recherche soit indiqué sur la soumission, même si l'information est partielle. Cette évaluation par le chercheur permettra au promoteur/promoteur-chercheur de respecter ses obligations réglementaires concernant les déclarations à caractère rapide;
- 3.3.2 d'aviser immédiatement le comité d'éthique des effets indésirables graves. Cet avis doit être accompagné du bref formulaire à cet effet dûment rempli (Annexe 5) et des documents pertinents. Le chercheur doit y préciser, notamment si, selon lui, il y a lieu de modifier le formulaire de consentement ou de prendre toute autre action;
- 3.3.3 de s'assurer que soit rapporté l'effet indésirable ou effet indésirable grave, dans le document de base, dans le formulaire d'exposé de cas et dans les autres formulaires spécifiques de déclaration s'il y a lieu;
- 3.3.4 de s'assurer que soit soumis rapidement au comité d'éthique, tous les rapports initiaux et de suivi des effets indésirables graves à déclaration rapide reçus du promoteur/promoteur-chercheur, (« safety letters ») c'est-à-dire **ceux qui ont été évalués inattendus ou imprévus** et pour lesquels une relation de cause à effet entre le produit de recherche et l'effet indésirable grave ne peut être éliminée. Compléter l'annexe 5 et joindre l'information pertinente;
- 3.3.5 de s'assurer de faire le suivi de tous les effets indésirables et effets indésirables graves survenus au cours de l'essai. Le suivi des effets indésirables et effets indésirables graves doit être communiqué au promoteur/promoteur-chercheur conformément au protocole et aussi soumis au comité d'éthique selon leurs exigences;

3.3.6 de s'assurer d'aviser, selon les modalités décrites dans le protocole, le promoteur/promoteur-chercheur de tout effet indésirable grave imprévisible/inattendu survenu après la fin de l'essai et ayant possiblement une relation causale raisonnable avec le produit de recherche.

### 3.4 Déclaration à Santé Canada :

dans le cas d'essais cliniques avec produit de recherche, s'assurer de respecter les exigences réglementaires de Santé Canada concernant la déclaration rapide des effets indésirables graves imprévisibles et pour lesquels un doute raisonnable de relation de cause à effet au produit de recherche ne peut être éliminé.

#### 3.4.1 Pour les effets indésirables graves **fatals et menaçant la vie** :

- a. dans le cas de médicaments, dans les **7 jours** qui suivent la prise de connaissance de l'effet,
- b. le promoteur/promoteur-chercheur doit faire un rapport exhaustif de l'effet indésirable grave dans les **8 jours** suivant la première communication à Santé Canada,
- c. dans le cas d'instruments médicaux, dans les **10 jours** qui suivent la prise de connaissance d'un effet qui s'est produit au Canada et qui a entraîné la mort ou une détérioration grave de l'état de santé d'un sujet, utilisateur ou autre personne. L'obligation de faire rapport à Santé Canada dans les plus brefs délais, d'un effet qui s'est produit à l'étranger ne s'applique que si le fabricant a avisé l'organisme de réglementation du pays en cause de son intention de prendre des mesures correctives ou si cet organisme lui a demandé de prendre de telles mesures. Règlement sur les instruments médicaux 59 (2) et 60 (1b).

Outre les rapports concernant l'incident, le promoteur/promoteur-chercheur doit, dans les 30 jours suivant une demande du ministre (Santé Canada) à cet effet, soumettre un rapport sommaire de tous les effets qui ont fait l'objet de tels rapports et qui sont survenus au cours des douze mois précédant la demande ou durant tout autre période fixée par le ministre. Règlement sur les instruments médicaux 62.

#### 3.4.2 Pour les effets indésirables graves qui **ne sont pas fatals** :

- a. dans le cas de médicaments, dans les **15 jours** qui suivent la prise de connaissance de l'effet,
- b. dans le cas d'instruments médicaux, dans les **30 jours** qui suivent la connaissance d'un effet qui s'est produit au Canada et qui n'a pas entraîné la mort ou une détérioration grave de l'état de santé d'un sujet, utilisateur ou autre personne mais qui serait susceptible de le faire s'il se reproduisait.

L'obligation de faire rapport à Santé Canada dans les plus brefs délais, d'un effet qui s'est produit à l'étranger ne s'applique que si le fabricant a avisé l'organisme de réglementation du pays en cause de son intention de prendre des mesures correctives ou si cet organisme lui a demandé de prendre de telles mesures. Règlement sur les instruments médicaux 59 (2) et 60 (1b).

Outre les rapports concernant l'effet, le promoteur/promoteur-chercheur doit, dans les 30 jours suivant une demande du ministre (Santé Canada) à cet effet, soumettre un rapport sommaire de tous les effets qui ont fait l'objet de tels rapports et qui sont

survenus au cours des douze mois précédant la demande ou durant tout autre période fixée par le ministre. Règlement sur les instruments médicaux 62.

Si un protocole est assujéti à une réglementation autre que canadienne, celle-ci doit être respectée scrupuleusement. Toutefois, les États-Unis, le Japon et l'Union Européenne adhèrent tous aux principes réglementaires et de BPC décrits dans ce MON en ce qui a trait aux produits de recherche.

#### **4. Références**

CHUM, Politique d'encadrement de la recherche.

CIH, 1<sup>er</sup> mai 1996, E6, Les bonnes pratiques cliniques.

CIH, 1995, E2A, Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : Définitions et normes relatives à la déclaration rapide (*1995 Santé Canada*).

Santé Canada, Règlement sur les instruments médicaux, DORS/98-282, 7 mai 1998.

Santé Canada, Lignes Directives concernant la notification des effets indésirables des médicaments commercialisés.

MSSS, Comité central d'éthique du MSSS.