

MON 17

CR-CIUSSS-NÎM

Gestion des incidents thérapeutiques ou événements indésirables (AE/SAE)

1. Objectifs

Les objectifs de ce MON sont de :

- Préciser les définitions de : incidents thérapeutiques, réactions indésirables, effets indésirables et événements indésirables (AE/SAE);
- Décrire comment gérer une réaction indésirable (AE) et une réaction indésirable grave (SAE);
- Décrire les méthodes de collecte, de documentation, d'investigation et d'évaluation de soumission et de suivi des réactions survenues pendant une étude clinique avec ou sans médicament ou instrument médical;
- Déterminer les responsabilités du chercheur, promoteur/promoteur-investigateur ainsi que les échéanciers de déclaration de ces réactions.

2. Définitions

Les définitions suivantes ont été tirées du site internet de Santé Canada, nous les utiliserons pour le présent MON.

2.1. Produits biologiques, pharmaceutiques et radiopharmaceutiques

Sont également considérés dans cette catégorie les produits suivants : vaccins, hormones utilisées comme agent thérapeutique et diagnostique, thérapies de remplacement d'enzymes, insuline, produits recombinants tels que les anticorps monoclonaux, thérapies génétiques et produits recombinants de l'ADN. Les définitions suivantes s'appliquent à cette catégorie de produit.

- **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).
- **Incident thérapeutique (AE) grave (SAE)** : 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, serious adverse event). Constitue un incident thérapeutique grave = Serious Adverse Event (SAE), un événement qui :
 - Entraîne la mort;
 - Met la vie du participant en danger;
 - Entraîne une hospitalisation ou la prolongation d'une hospitalisation;
 - Entraîne une incapacité ou un handicap significatif ou permanent;
 - Entraîne une anomalie ou une malformation congénitale;

- Basé sur le jugement médical, pourrait compromettre la santé d'un participant ou nécessiter une intervention médicale pour prévenir une des situations décrites ci-dessus.
- **Réaction indésirable à une drogue (ADR)** : 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 (SADR)** : 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 (SUADR)** : 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).

2.2. Produits de santé naturels (PSN)

Sont également considérés dans cette catégorie : des médicaments sans ordonnance et des désinfectants, vitamines, minéraux, remèdes à base de plantes, remèdes homéopathiques. Le promoteur doit aviser l'Unité des essais cliniques de la Direction des produits de santé naturels et sans ordonnance de Santé Canada de tout effet indésirable grave et imprévu (SUADR) relié à un produit de santé naturel qui se serait produit au Canada ou à l'étranger.

- **Effet indésirable (AE)** : Réaction nocive et non voulue à un PSN qui survient lorsque celui-ci est utilisé ou mis à l'essai, quelle qu'en soit la dose, aux fins du diagnostic, du traitement ou de la prévention d'une maladie ou de la modification d'une fonction organique [article 1(1) du Règlement sur les produits de santé naturels].
- **Effet indésirable grave (SAE)** : Réaction nocive et non voulue à un PSN provoquée par celui-ci, quelle qu'en soit la dose, et qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malformation congénitale, une invalidité ou une incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort [article 1(1) du Règlement sur les produits de santé naturels].
- **Effet indésirable grave et imprévu (SUADR)** : Réaction indésirable grave à un PSN dont la nature, la gravité ou la fréquence ne sont pas indiquées dans les mentions de risque figurant sur l'étiquette d'un PSN ni dans la Brochure du chercheur.
- **Essai clinique** : Recherche sur des sujets humains dont l'objet est soit de découvrir ou de vérifier les effets cliniques, pharmacologiques ou pharmacodynamiques d'un PSN, soit de déceler les incidents thérapeutiques liés à l'utilisation de ce produit, soit d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination ou soit d'en établir l'innocuité ou l'efficacité [article 63 du Règlement sur les produits de santé naturels].

2.3. Instrument médical :

Sont considérés dans cette catégorie : les défibrillateurs cardiaques, seringues, lasers chirurgicaux, prothèses de la hanche, instruments de diagnostic employés dans les laboratoires médicaux, lentilles cornéennes et condoms.

- **Les utilisateurs d'instruments médicaux** (que vous soyez chercheur ou promoteur) sont priés de signaler les incidents relatifs aux instruments médicaux directement à Santé Canada en complétant le Formulaire de plainte d'un produit de santé. Les formulaires dûment remplis ainsi que les demandes de renseignements relatifs aux

instruments médicaux doivent être adressés au Centre opérationnel de la Direction générale des produits de santé et des aliments de votre région.

- Pour ce faire utiliser le formulaire de plainte que l'on retrouve sur le site internet de Santé Canada ici : Accueil, Santé Canada, Médicaments et produits de santé, Conformité et application de la loi, Rapport d'incident.
- **Essai expérimental** : Essai portant sur un instrument non homologué ou des indications non approuvées pour un instrument homologué.
- **Événement indésirable (AE)** : Toute manifestation clinique indésirable, maladie ou blessure non intentionnelle, ou tout signe clinique indésirable (y compris un résultat anormal de laboratoire) chez un sujet, utilisateur ou autre personne, en relation ou non avec l'instrument médical sous investigation, ce qui comprend :
 - Les événements liés à l'instrument médical sous investigation ou au comparateur;
 - Les événements liés aux procédures suivies;
 - Se rapporte à une défaillance du matériel, à une dégradation de l'efficacité du matériel, ou à un étiquetage ou un mode d'emploi inadéquat.
- **Événement indésirable grave (SAE)** en est un ayant entraîné :
 - La mort;
 - Une détérioration grave de la santé du sujet qui :
 - A provoqué une maladie ou une blessure mettant en danger la vie du sujet;
 - A provoqué une infirmité permanente du corps ou des fonctions corporelles;
 - A nécessité l'hospitalisation du patient ou la prolongation de son séjour à l'hôpital;
 - A provoqué une intervention médicale ou chirurgicale pour éviter une maladie ou une blessure mettant en danger la vie du sujet ou une infirmité permanente du corps ou des fonctions corporelles;
 - Une souffrance fœtale, une mort fœtale, une anormalité ou une anomalie congénitale.

3. Responsabilités

Déclaration et suivi de toute réaction indésirable, qu'il s'agisse d'incidents liés à un produit biologique, pharmacologique, radiopharmaceutique, à un instrument médical ou à un produit de santé naturel ou une thérapie génique. Nous utiliserons AE et SAE pour toutes ces occurrences et SUADR pour toutes les instances ou il s'agit d'une réaction indésirable grave et imprévue à un médicament ou à un produit de santé naturel.

Le chercheur principal doit :

- Veiller à ce que des soins médicaux appropriés soient prodigués au participant, pour tout AE et SAE lié à l'étude pendant et après sa participation (BPC, 4.3.2);
- Signaler tout SAE au promoteur/promoteur-investigateur ou au fabricant **dès la prise de connaissance** et selon les délais prescrits dans le protocole (souvent dans les 24 heures qui suivent la prise de connaissance). Il est primordial que le lien de causalité entre la réaction grave et le produit ou l'instrument de recherche soit indiqué sur la soumission, même si l'information est partielle. Cette évaluation par le chercheur principal permettra au promoteur/promoteur-investigateur ou au fabricant de respecter ses obligations réglementaires concernant les déclarations à caractère rapide;
- Rapporter les AE et SAE selon son évaluation et les directives définies par la CIH, dans les documents source, le CRF et dans les autres formulaires spécifiques de déclaration. Les

informations relatives aux AE et SAE doivent être inscrites dans les documents source et on doit en assurer le suivi jusqu'à sa résolution, si résolution il y a;

- Déterminer la causalité des AE et SAE;
- Soumettre au CÉR, les SAE survenant dans son établissement (formulaire 3, application Nagano) si les critères suivants sont réunis (selon leur note de service) :
 - Réactions reliées ou possiblement reliées au produit, instrument ou à une procédure de recherche;
 - Susceptibles d'augmenter le risque de préjudice aux participants ainsi qu'au conjoint [e], et à l'enfant à naître, s'il y a lieu;

Selon les délais suivants :

- Pour les SAE qui entraînent la mort ou met la vie en danger, aviser le CÉR dans les sept jours calendrier à compter du moment où le chercheur en prend connaissance. Un rapport détaillé, comprenant une analyse de l'événement et des conséquences, incluant les mesures correctives, doit être soumis au CER dans les huit jours calendrier suivant le premier rapport;
- Dans les autres SAE, aviser le CER dans les quinze jours calendrier suivant le moment où le chercheur en prend connaissance.

Dans tous les autres cas, les SAE feront l'objet d'une évaluation par le comité de sécurité ou de surveillance de l'essai, le cas échéant. Si disponible, le rapport du comité de sécurité ou de surveillance de l'essai doit être soumis au comité d'éthique de la recherche.

- Soumettre au CÉR tous les SAE survenant dans les autres établissements au Québec ou ailleurs (formulaire 4, application Nagano) de l'une des 2 façons ci-dessous (selon leur note de service) :
 - Rapports périodiques préparés par le promoteur comportant une analyse de l'ensemble des incidents rapportés;
 - Réactions graves et inattendues (SUADR) incluant celles nécessitant des changements au protocole, au formulaire d'information et de consentement (FIC), à la brochure de l'investigateur ou suspension de l'étude, etc.;
- Faire un suivi méticuleux auprès des participants de tous les AE ou SAE survenus au cours de l'étude;
- Fournir, en cas de décès, au promoteur, promoteur-investigateur ou au fabricant ainsi qu'au CÉR, toutes les informations requises (rapport d'autopsie, rapports médicaux, etc.) (BPC, 4.11.3);
- Informer dès que possible le CÉR de tout nouveau renseignement sur les éléments susceptibles de nuire à la sécurité des participants ou au déroulement de l'étude (BPC, 3.3.8);
- Aviser le promoteur/promoteur-investigateur et le CÉR de tous les SAE imprévisibles/inattendus survenus après la fin de l'étude selon le protocole et ayant une relation causale raisonnable avec le produit de recherche;
- Dans le cas de projet multicentrique, les événements qui se produisent dans les autres établissements doivent être soumis selon les modalités prévues au CÉR du CIUSSS NIM. La soumission peut se faire par l'équipe du CIUSSS NIM ou directement par l'équipe locale du centre participant selon la demande du chercheur principal.

4. Collecte des données reliées aux AE et SAE

- Le participant doit aviser le personnel de recherche de tout changement à son état physique, survenu pendant et après l'étude selon le protocole. Ces informations doivent être consignées dans les documents sources. Le participant doit être informé de cette responsabilité;
- Pour une meilleure évaluation des AE et SAE et afin d'assurer le bien-être du participant, toutes les informations (analyses de laboratoire, médication concomitante, etc.) devront être recueillies par l'équipe de recherche et disponibles dans les documents sources;
- Tout événement clinique, aggravation ou détérioration d'une condition, survenus après que le participant ait signé le FIC et pendant l'étude, doit être rapporté au chercheur principal. Ces événements doivent être inscrits dans les documents sources et dans le CRF.

5. Évaluation des AE et SAE

Le chercheur principal est responsable de l'évaluation clinique des AEs et SAEs.

Ceci comprend l'évaluation de :

- **L'intensité** : Un événement peut être classé comme **léger, modéré ou sévère**, selon des critères le plus souvent spécifiés au protocole. Les termes, grave et sévère ne sont pas synonymes. Par exemple, une céphalée sévère peut être mineure et cet événement ne demanderait pas une déclaration immédiate au promoteur/promoteur-investigateur et aux agences réglementaires applicables;
- **La gravité** : L'événement est classé comme grave s'il est associé à des effets qui **menacent la vie ou les fonctions physiologiques** du participant. Il est de la responsabilité du promoteur/promoteur-investigateur de déterminer si la réaction indésirable rapportée est grave. Le caractère grave d'une réaction sert de guide pour définir s'il doit être signalé aux autorités réglementaires;
- **L'incidence** : L'événement est classé comme **imprévisible ou inattendu** si, selon sa **nature ou son intensité**, celle-ci n'est pas rapportée dans la brochure de l'investigateur ou le feuillet d'information/sommaire (si le produit commercialisé). Le caractère grave et inattendu d'un incident sert de guide pour définir le type de déclaration à faire aux autorités réglementaires et au CÉR. Il est de la responsabilité du promoteur/promoteur-investigateur de déterminer si la réaction indésirable rapportée est imprévisible ou inattendue;
- **La causalité** : Dans le cas d'études cliniques avec produit de recherche ou produit de santé naturel, le chercheur principal 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.**

6. Réglementation sur la déclaration rapide d'événements

Le promoteur/promoteur-investigateur ainsi que le chercheur devront respecter les exigences réglementaires de Santé Canada concernant la déclaration rapide des événements graves et imprévus.

- **Produits biologiques, pharmaceutiques et radiopharmaceutiques.** Dans les cas de médicaments utilisés dans le cadre d'essais cliniques au Canada, seules les réactions indésirables graves et imprévues (SUADR) doivent être rapportées rapidement à Santé Canada. La déclaration rapide de réactions graves mais prévisibles n'est pas exigée. Les réactions indésirables graves mais prévisibles ne justifient pas une déclaration rapide, pas plus que les incidents thérapeutiques graves observés au cours d'essais cliniques mais qui ne sont pas considérés comme liés au produit à l'étude, que l'incident soit prévu ou non.

- Durant un essai clinique, le **promoteur** doit informer Santé Canada de toutes réactions graves et imprévues observées au Canada ou à l'étranger. Un rapport doit être produit dans les cas suivants :
 - Si l'effet n'entraîne pas la mort et ne met pas la vie en danger, dans les 15 jours suivants le moment où il a pris connaissance de la situation;
 - Si l'effet entraîne la mort ou peut mettre la vie en danger, le plus tôt possible dans les 7 jours suivants le moment où il a pris connaissance de la situation;
 - Dans les 8 jours suivant la notification de l'effet indésirable à Santé Canada, il doit soumettre un rapport aussi détaillé que possible, comprenant une estimation de l'importance et des répercussions des constatations.
- **Instrument médical** : Le chercheur est tenu de signaler tout événement indésirable grave (SAE) au fabricant ou à l'importateur dans les 72 heures suivant sa constatation. Il s'agit notamment des cas où l'incident :
 - Est lié à une défaillance de l'instrument, à une dégradation de son efficacité ou à un étiquetage ou mode d'emploi défectueux;
 - A entraîné la mort ou une détérioration grave de l'état de santé d'un patient, utilisateur ou autre personne, ou serait susceptible de le faire s'il se reproduisait.

Pour tout incident qui se produit au Canada, les fabricants et les importateurs sont tenus de présenter un rapport préliminaire et un rapport final sur l'incident. Le rapport préliminaire doit être présenté :

- Dans les 10 jours suivants le moment où le fabricant ou l'importateur a eu connaissance de l'incident, dans le cas d'un incident qui a entraîné la mort ou une détérioration grave de l'état de santé d'un patient, utilisateur ou autre personne;
- Dans les 30 jours suivants le moment où le fabricant ou l'importateur a eu connaissance de l'incident, dans le cas d'un incident qui n'a pas entraîné la mort ou une détérioration grave de l'état de santé d'un patient, utilisateur ou autre personne, mais qui serait susceptible de le faire s'il se reproduisait.

Les événements indésirables et les incidents attribuables aux instruments médicaux émettant des radiations peuvent être signalés sur une base volontaire au Programme des dispositifs émettant des radiations.

- **Produits de santé naturels (PSN)** : Le promoteur doit aviser l'Unité des essais cliniques de la Direction des produits de santé naturels et sans ordonnance (Santé Canada) de tout effet indésirable grave et imprévu (SUADR) relié à un produit de santé naturel qui se serait produit au Canada ou à l'étranger. Le promoteur doit tenir un registre de tous les incidents thérapeutiques associés au PSN qui ont eu lieu au Canada ou à l'étranger. Ces registres doivent inclure tous les renseignements pertinents à la forme posologique, à l'usage ou des fins recommandés du produit au moment où l'incident thérapeutique est survenu. Ces registres doivent être conservés pendant 25 ans.
 - S'il existe des motifs raisonnables d'inquiétude, y compris si l'essai met en risque la santé d'un sujet ou d'une autre personne, les registres doivent être soumis à la Santé Canada dans les deux jours qui suivent la date de la réception de la demande.
 - Dans les autres cas, les registres doivent être présentés dans les sept jours qui suivent la réception de la demande.
 - Au cours de l'essai, le promoteur doit aviser l'unité Santé Canada de tout effet indésirable grave et imprévu (SUADR) au PSN qui se serait produit au Canada ou à l'étranger.

- Si l'effet indésirable grave et imprévu entraîne la mort ou met la vie du sujet en danger, la DPSN doit en être avisée immédiatement si possible, dans les sept jours suivants le moment où le promoteur en a eu connaissance.
- Si l'effet indésirable grave et imprévu n'entraîne pas la mort ni ne met la vie du sujet en danger, Santé Canada doit en être avisée immédiatement si possible, dans les quinze jours suivant le moment où le promoteur en a eu connaissance.
- Dans les huit jours suivant le moment où il a informé Santé Canada qu'un effet indésirable grave et imprévu au PSN s'était produit, le promoteur doit remettre un rapport exhaustif, y compris une analyse de l'importance et des répercussions des constatations. Le rapport final doit inclure tout autre cas antérieur pertinent survenu avec le même produit de santé ou un produit semblable.
- Les incidents thérapeutiques graves qui ne sont pas apparentés au PSN de recherche n'exigent pas de déclaration rapide auprès de Santé Canada. Dans les situations où la cause de l'incident thérapeutique est incertaine, la déclaration doit être soumise rapidement et le problème attribuable à la cause de l'incident doit être exposé dans une lettre d'envoi.
- D'autres situations que celles décrites ci-dessus peuvent exiger d'être communiquées rapidement. Dans chaque situation, on doit tenir compte de considérations d'ordre médical et scientifique. Par exemple, la découverte de renseignements qui pourraient influencer sur l'appréciation des risques et des avantages d'un PSN ou qui seraient insuffisants pour considérer des changements dans la dose administrée ou dans la conduite générale de l'EC, devrait être communiquée rapidement. Des exemples spécifiques comprennent :
 - Une augmentation importante sur le plan clinique de la fréquence d'un effet indésirable grave et imprévu à un PSN au sein d'une population.
 - Un danger important au sein d'une population de sujets, comme l'absence d'efficacité d'un PSN utilisé pour traiter une maladie grave.
 - Une découverte importante sur l'innocuité d'un produit issue d'une étude sur les animaux nouvellement achevée.

6.1. Pour les SAE qui ne sont pas fatals et qui ne menacent pas la vie :

- Dans le cas des produits biologiques, pharmaceutiques, radiopharmaceutiques et produits de santé naturels, le promoteur/promoteur-investigateur doit envoyer un rapport préliminaire à Santé Canada dans les 15 jours calendrier qui suivent la prise de connaissance de l'événement;
- Dans le cas d'instruments médicaux, le fabricant ou l'importateur doit envoyer un rapport préliminaire à Santé Canada dans les 30 jours calendrier qui suivent la connaissance d'un incident 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 participant, 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 incident 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;
- Si un problème 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.

6.2. Gestion des AE et SAE survenus au cours d'études sans produit de recherche :

- Les BPC, normes de qualité éthique et scientifique internationales, s'appliquent à la conception et à la réalisation d'études auxquelles prennent part des participants humains ainsi qu'à l'enregistrement et à la présentation des données relatives à ces études. Le respect de ces normes garantit que les droits, la sécurité et le bien-être des participants aux études sont protégés conformément aux principes découlant de la déclaration d'Helsinki, et que les données sur les études cliniques sont fiables;
- Il est recommandé dans le cas d'une étude clinique sans produit de recherche que le promoteur-investigateur et le chercheur principal suivent les mêmes procédures de collecte de données cliniques reliées aux incidents thérapeutiques graves ou non, d'évaluation des incidents et de déclaration à son CÉR et aux agences réglementaires, s'il y a lieu.

7. Références

Santé Canada, Règlement sur les aliments et drogues, partie C, titre 5, « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains » (annexe 1024), 20 juin 2001.

Gouvernement du Canada, Règlement sur les instruments médicaux, DORS/98-282, 7 mai 1998; dernière modification effectuée le 13 février 2017, règlement à jour en date du 20 mars 2017.

Gouvernement du Canada, Règlement sur les produits de santé naturels, partie 4 : Essais cliniques sur des sujets humains, DORS/2003-196, 5 juin 2003; dernière modification effectuée le 1er juin 2008; règlement à jour en date du 20 mars 2017.

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), ICH Harmonised Guideline, Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice, E6(R2), 9 novembre 2016.

Instituts de recherche en santé du Canada Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada, Conseil de recherches en sciences humaines du Canada, Énoncé de politique des Trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains, décembre 2014.

Ministère de la Justice. Loi sur la protection des renseignements personnels et les documents électroniques (LPRDPE), dernière modification effectuée le 23 juin 2015, loi à jour en date du 31 décembre 2016.

États-Unis. Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations, Title 21, Volume 1 :

- Part 11, « Electronic Records; Electronic Signatures » (21CFR11);
- Part 50, « Protection of Human Subjects » (21CFR50);
- Part 54, « Financial Disclosure by Clinical Investigators » (21CFR54);
- Part 56, « Institutional Review Boards » (21CFR56);
- Part 312, « Investigational New Drug Application » (21CFR312);
- Part 314, « Applications for FDA Approval to Market a New Drug » (21CFR314).

États-Unis. Department of Health and Human Services. Code of Federal Regulations, Title 45, Part 46, « Protection of Human Subjects » (45CFR46).

États-Unis. Department of Health and Human Services, Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Investigations, may 2007.