

Titre	Gestion des réactions indésirables/indésirables graves et des incidents thérapeutiques/thérapeutiques graves
Codification	MON17FR01
Pages	10
Entrée en vigueur jj/mmm/aaaa	15/jan/2015

Historique des versions validées

Date jj/mmm/aaaa	Version	Pages	Description de la modification
15/jan/2015	17FR01	10	Approbation initiale

Approbation du MON de site

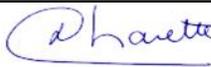
Nom et titre (en lettres moulées)	Signature	Date jj/mmm/aaaa
Nelson Charette, directeur général adjoint		15/jan/2015

Table des matières

1. Politique
2. Objectifs
3. Responsabilités du site
 - 3.1. Directeur du centre de recherche
 - 3.2. Promoteur-investigateur ou investigateur/chercheur qualifié
 - 3.3. Responsable des MON de site
4. Procédures
 - 4.1 Généralités
 - 4.2 Gestion des RI et RIG survenus au cours d'essais sans produit de recherche
 - 4.3 Collecte des données cliniques reliées à des IT/ITG ou RI/RIG
 - 4.4 Évaluation des IT/ITG ou RI/RIG
 - 4.5 Déclaration et suivi des IT/ITG ou RI/RIG
5. Références
6. Annexe
 - Annexe 1 – Instructions spécifiques au site

1. Politique

Dans le cadre des principes inhérents aux *Bonnes pratiques cliniques* (BPC) de la *Conférence internationale sur l'harmonisation* (CIH), ce mode opératoire normalisé décrit comment gérer un incident thérapeutique (IT) ou un incident thérapeutique grave (ITG), une réaction indésirable (RI) ou une réaction indésirable grave (RIG) et comment le déclarer au comité d'éthique de la recherche (CÉR) et aux organismes réglementaires s'il y a lieu.

Ce mode opératoire normalisé s'adresse à tout le personnel de l'établissement travaillant en recherche clinique et doit être observé par tous ceux qui travaillent à la réalisation d'essais cliniques avec sujets humains.

2. Objectifs

Afin d'assurer l'intégrité du sujet lors de sa participation à un essai clinique, l'investigateur/chercheur qualifié 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 IT/ITG ou RI/RIG survenus pendant un essai clinique avec ou sans médicaments ou instruments médicaux.

Ce MON spécifie aussi les définitions des IT/ITG ou RI/RIG, les responsabilités du promoteur-investigateur et de l'investigateur/chercheur qualifié ainsi que les échéanciers de déclaration de ces IT/ITG ou RI/RIG.

3. Responsabilités du site

3.1 Le directeur de la recherche ou son délégué est responsable :

- 3.1.1 d'approuver ce MON de site, ou sa mise à jour, qui sera utilisé dans son établissement selon le processus interne de validation des procédures de l'établissement;
- 3.1.2 d'informer les membres du comité d'éthique de la recherche que ce MON de site est en application dans son établissement;
- 3.1.3 d'implanter et de gérer ce mode opératoire normalisé de site dans son établissement.

3.2 Le promoteur-investigateur ou l'investigateur/chercheur qualifié est responsable :

- 3.2.1 d'assurer que, durant l'essai clinique qu'il supervise, son équipe de recherche se conforme à ce mode opératoire normalisé de site de son établissement.

3.3 Sous la supervision du directeur de la recherche ou de son délégué, le responsable des MON de site est responsable :

- 3.3.1 lors de l'implantation de ce MON de site, de voir à la formation des membres du personnel de recherche clinique de son établissement quant aux procédures et de s'assurer de leur adhésion à ce mode opératoire normalisé de site;
- 3.3.2 lors d'une modification de ce MON de site, de voir à la formation des membres du personnel de recherche clinique de son établissement quant aux modifications et de s'assurer de leur adhésion aux changements apportés.

4. Procédures

4.1 Généralités

- 4.1.1 L'investigateur/chercheur qualifié doit veiller à ce que des soins médicaux appropriés soient fournis au sujet durant et après sa participation à l'essai, pour tout incident thérapeutique lié à l'essai, CIH 4.3.2.
- 4.1.2 L'investigateur/chercheur qualifié doit tenir le sujet informé des maladies intercurrentes nécessitant des soins médicaux, CIH 4.3.2.
- 4.1.3 L'investigateur/chercheur qualifié doit informer rapidement le CÉR de toute réaction indésirable à un médicament qui est grave et inattendue et également des nouveaux renseignements sur des éléments susceptibles de nuire à la sécurité des sujets ou au déroulement de l'essai, CIH 3.3.8.

- 4.1.4 L'investigateur/chercheur qualifié doit respecter les exigences réglementaires applicables concernant l'obligation de signaler, aux organismes de réglementation et au CÉR, les réactions indésirables graves à un médicament, CIH 4.11.1.
- 4.1.5 L'investigateur/chercheur qualifié doit fournir, en cas de décès, au promoteur, promoteur-investigateur et au comité d'éthique toute information additionnelle requise (rapports d'autopsie, rapports médicaux, etc.), CIH 4.11.3.
- 4.1.6 L'investigateur/chercheur qualifié doit signaler au promoteur/promoteur-investigateur conformément au protocole, les IT ou anomalies de laboratoire mentionnées dans le protocole comme étant fondamentaux pour l'évaluation de la sécurité, CIH 4.11.2.
- 4.1.7 L'investigateur/chercheur qualifié doit signaler immédiatement au promoteur ou promoteur investigateur tous les ITG sauf ceux qui selon le protocole ou un autre document (brochure de l'investigateur, etc.) n'ont pas besoin d'être signalés de toute urgence. Ces rapports urgents doivent être suivis rapidement par des rapports détaillés écrits, CIH 4.11.1.
- 4.1.8 L'investigateur/chercheur qualifié doit consigner, d'une façon précise et régulière, **tous** les incidents thérapeutiques dans les documents de base et dans le formulaire d'exposé de cas (FEC).
- 4.1.9 Afin d'être conforme avec les directives de la CIH, 2.3 et 2.7, il importe d'harmoniser le processus de collecte, d'évaluation et de communication des données sur les IT/ITG ou RI/RIG.
- I. Les droits, la sécurité et le bien-être des sujets ont préséance et doivent l'emporter sur les intérêts de la science et de la société, CIH 2.3.
 - II. Les soins médicaux dispensés aux sujets ainsi que les décisions prises en leur nom doivent toujours être supervisés par un médecin qualifié, CIH 2.7.

Pour faciliter la compréhension du texte, les définitions de la CIH pour les essais cliniques avec produit de recherche seront utilisées. Ces définitions sont données dans l'addendum des MON, *Liste des acronymes et terminologie*.

4.2 **Gestion des réactions indésirables (RI) et réactions indésirables graves (RIG) survenues au cours d'essais sans produit de recherche**

Les *Bonnes pratiques cliniques*, normes de qualité éthique et scientifique internationale, s'appliquent à la conception et à la réalisation d'essais auxquels participent des sujets humains ainsi qu'à l'enregistrement et à la présentation des données relatives à ces essais. Le respect de ces normes garantit que les droits, la sécurité et le bien-être des sujets participant aux essais sont protégés conformément aux principes découlant de la déclaration d'Helsinki, et que les données sur les essais cliniques sont fiables. Les principes établis de la CIH doivent être appliqués à tout essai clinique susceptible d'avoir une incidence sur la sécurité et le bien-être des sujets humains; référence *Introduction* de la CIH.

Il est recommandé dans le cas d'essais cliniques sans produit de recherche, que le promoteur investigateur et l'investigateur/chercheur qualifié suivent les mêmes procédures de collecte de données cliniques reliées aux réactions indésirables et réactions indésirables graves, d'évaluation des incidents et de déclaration à son CÉR et aux agences réglementaires s'il y a lieu.

4.3 Collecte des données cliniques reliées aux IT/ITG ou RI/RIG

- 4.3.1 Le sujet devrait être informé qu'il est responsable de rapporter tout changement à son état physique, survenu pendant et après la durée de l'essai. Il est recommandé de documenter ces informations dans les documents de base.
- 4.3.2 Dans le cas d'un sujet inapte ou mineur, l'investigateur/chercheur qualifié ou le personnel de recherche relié à l'essai clinique doit recueillir, auprès du représentant légal, toutes les informations entourant l'IT ou la RI.
- 4.3.3 Quel que soit l'IT ou RI rapporté par le sujet, le personnel de recherche relié à l'essai clinique devra en discuter avec l'investigateur/chercheur qualifié qui est responsable de déterminer la causalité de l'IT ou RI.
- 4.3.4 Afin d'assurer le bien-être du sujet et pour une meilleure évaluation de l'IT ou RI, toutes les informations (analyses de laboratoire, médication concomitante, etc.) devront être collectées par l'équipe de recherche responsable du sujet concerné.
- 4.3.5 Tout événement clinique ou toute aggravation ou détérioration d'une condition clinique survenu après que le sujet ait été inclus dans un essai clinique doit être rapporté à l'investigateur/chercheur qualifié, répertorié dans les documents de base et le formulaire d'exposé de cas à moins d'être spécifié autrement dans le protocole.
- 4.3.6 Toute anomalie de laboratoire doit être transmise à l'investigateur/chercheur qualifié pour évaluation. Les anomalies de laboratoire jugées cliniquement significatives doivent être documentées tel que défini dans le protocole.

4.4 Évaluation des IT/ITG ou RI/RIG

En fonction des données recueillies, l'investigateur/chercheur qualifié devra procéder à l'évaluation clinique de l'événement et fournir, au sujet, les soins médicaux appropriés. Ceci comprend l'évaluation de :

- 4.4.1 **l'intensité** : l'intensité d'un événement peut être classée comme *légère, modérée ou sévère*, selon des critères le plus souvent spécifiés au protocole, par exemple, une hépatite, légère, modérée ou sévère. Cependant, l'importance médicale de l'événement en soi, par exemple, une céphalée sévère peut être mineure, cet événement ne demandant pas une déclaration immédiate au promoteur/promoteur-investigateur et agences réglementaires applicables s'il y a lieu. Les termes grave et sévère ne sont donc pas synonymes.

- 4.4.2 **la gravité** : l'événement 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 incident sert de guide pour définir s'il doit être signalé. La définition d'un événement grave est retrouvée à l'addendum des MON, liste des acronymes et terminologie.
- 4.4.3 **l'incidence** : L'incident thérapeutique 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 incident sert de guide pour définir le type de déclaration à faire aux réglementaires et au comité d'éthique. Il est de la responsabilité du promoteur/promoteur-investigateur de déterminer si l'évènement thérapeutique rapporté est imprévisible ou inattendu.
- 4.4.4 **la causalité** : Dans le cas d'essais cliniques avec produit de recherche, l'investigateur 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.

4.5 Déclaration et suivi des IT/ITG ou RI/RIG

L'investigateur/chercheur qualifié est responsable

- 4.5.1 de rapporter l'IT/ITG ou la RI/RIG, selon son évaluation et les directives définies par la CIH, 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;
- 4.5.2 de soumettre, lors de la prise de connaissance d'un ITG/RIG et selon les délais prescrits dans le protocole, cet ITG/RIG au promoteur/promoteur-investigateur. Il est primordial que le lien de causalité entre l'évènement grave et le produit de recherche soit indiqué sur la soumission, même si l'information est partielle. Cette évaluation par l'investigateur/chercheur qualifié permettra au promoteur/promoteur-investigateur de respecter ses obligations réglementaires concernant les déclarations à caractère rapide;
- 4.5.3 de soumettre immédiatement, au CÉR, tous les rapports initiaux et de suivi des ITG/RIG à déclaration rapide envoyés par le promoteur/promoteur-investigateur, c'est-à-dire ceux qui ont été évalués inattendus/imprévus et pour lesquels une relation de cause à effet entre le produit de recherche et l'ITG ne peut être éliminée. Les rapports d'ITG/RIG, autres qu'à déclaration rapide, survenus dans d'autres sites doivent également être soumis au comité d'éthique, s'il y a lieu;
- 4.5.4 de soumettre, au CÉR, tous les ITG/RIG survenant dans son site, au moins annuellement ou selon la fréquence recommandée par le comité d'éthique. Généralement les IT/RI ne sont pas rapportés au comité d'éthique. Chaque site doit respecter les règles de son comité d'éthique à cet effet;

- 4.5.5 de faire le suivi de tous les IT/ITG ou RI/RIG survenus au cours de l'essai. Le suivi des ITG/RIG doit être communiqué au promoteur/promoteur-investigateur conformément au protocole et aussi soumis au comité d'éthique selon leurs exigences;
- 4.5.6 d'aviser, selon les modalités décrites dans le protocole, le promoteur/promoteur-investigateur de tout ITG/RIG imprévisible/inattendu survenu après la fin de l'essai et ayant une relation causale raisonnable avec le produit de recherche.

Le promoteur/promoteur-investigateur devra, dans le cas d'essais cliniques, respecter les exigences réglementaires de Santé Canada concernant la déclaration rapide des ITG/RIG imprévisibles et pour lesquels un doute raisonnable de relation de cause à effet au produit de recherche ne peut être éliminé.

4.5.7 Pour les ITG/RIG **fatals et menaçant la vie** :

- a) Dans le cas de médicaments, dans les **7 jours** qui suivent la prise de connaissance de l'événement;
- b) Le promoteur/promoteur-investigateur doit faire un rapport exhaustif du ITG/RIG, 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 incident 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 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. Règlement sur les instruments médicaux 59 (2) et 60 (1b).

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

4.5.8 Pour les ITG/RIG qui **ne sont pas fatals** :

- a) Dans le cas de médicaments, dans les **15 jours** qui suivent la prise de connaissance de l'événement;
- b) Dans le cas d'instruments médicaux, dans les **30 jours** 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 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 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. Règlement sur les instruments médicaux 59 (2) et 60 (1b).

Outre les rapports concernant l'incident, le promoteur/promoteur-investigateur doit, dans les 30 jours suivant une demande du ministre (Santé Canada) à cet effet, soumettre un rapport sommaire de tous les incidents qui ont fait l'objet de tels rapports et qui sont survenus au cours des douze mois précédant la demande ou durant toute 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.

5. Références

CIH, 1^{er} 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)*.

Fonds de recherche du Québec – Santé, *Modes opératoires normalisés pour assurer les bonnes pratiques cliniques*, 2006.

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*.

ANNEXE 1 INSTRUCTIONS SPÉCIFIQUES AU SITE

1. Définitions

Incident thérapeutique (IT) : Toute manifestation fâcheuse, d'ordre médical, chez un participant à une étude clinique, à qui on a administré un procédé expérimental, et qui n'a pas nécessairement de lien de causalité avec le traitement. Un effet indésirable peut donc être un signe défavorable et imprévu (y compris un résultat de laboratoire anormal), un symptôme ou une maladie associée dans le temps à l'utilisation d'un produit médical (de recherche) et qui peut être lié ou non à l'utilisation de ce produit (BPC/CIH 1.2).

Incident thérapeutique grave (ITG) : Toute manifestation fâcheuse d'ordre médical à une dose quelconque qui entraîne le décès du participant; met sa vie en danger; nécessite son hospitalisation ou la prolongation de son hospitalisation; entraîne une invalidité/incapacité permanente ou importante; ou se traduit par une anomalie/malformation permanente, importante ou congénitale (BPC/CIH 1.50).

Réaction indésirable (RI) : Au cours d'expériences cliniques préalables à une approbation réalisées avec un nouveau produit médical ou portant sur les nouvelles utilisations que l'on fait de ce produit, particulièrement dans les cas où les doses thérapeutiques ne sont pas encore déterminées, toute réaction nocive ou imprévue suscitée par une dose quelconque d'un produit médical doit être considérée comme une réaction indésirable à un médicament. Si un produit médical suscite une telle réaction, c'est qu'il existe au moins une possibilité raisonnable qu'un lien de causalité entre ce produit et un effet indésirable puisse être établi, c'est-à-dire que cette possibilité ne peut être écartée. (BPC/CIH 1.1).

Réaction indésirable et inattendue à un médicament (RIM) : Réaction indésirable dont la nature ou la gravité ne correspond pas aux renseignements pertinents sur le produit (brochure du chercheur pour un produit de recherche non approuvé ou feuillet d'information/sommaire faisant état des caractéristiques d'un produit approuvé) (BPC/CIH 1.60).

2. Collectes des données de IT/ITS et des RI/RIM et déclaration au promoteur

Tous les IT/ITG et RI/RIM survenant pendant et après le projet doivent être documentés. L'investigateur principal doit procéder à l'évaluation clinique de l'événement, en fonction de son intensité, sa gravité, son incidence et sa causalité, et fournir au participant les soins médicaux appropriés.

Pour permettre d'améliorer la connaissance du profil du produit en investigation et garantir la sécurité et le bien-être des participants, l'investigateur principal doit déclarer tous les événements au promoteur selon les indications contenues dans le protocole et en conformité avec les exigences des *Bonnes pratiques cliniques* de la CIH.

3. Déclaration des IT/ITG et des RI/RIM au comité d'éthique de la recherche

La déclaration de ces événements doit respecter les exigences et règlement du CÉR évaluateur. Ce dernier est désigné selon les modalités consignées « Cadre de référence des établissements publics du réseau de la santé et des services sociaux pour l'autorisation d'une recherche menée dans plus d'un établissement », disponibles à l'adresse suivante :

<http://ethique.msss.gouv.qc.ca/lethique-de-la-recherche/recherche-multicentrique/cadre-de-reference-2014.html>

Instructions s'appliquant lorsque le CÉR du CSSS de Rimouski-Neigette est désigné CÉR évaluateur :

Seuls les incidents thérapeutiques graves et les réactions indésirables inattendues (ITG/RIM) sont rapportés au CÉR.

Les ITG/RIM survenus chez des participants du CSSS de Rimouski-Neigette sont rapportés au CÉR :

- Par écrit, dès la prise de connaissance de l'événement par l'investigateur principal;
- Une copie du rapport transmis au promoteur ou une synthèse appropriée de l'événement est jointe à cette déclaration.

Notez qu'un ITG/RIM dont l'issue n'est pas connue au moment de la déclaration doit faire l'objet d'une mise à jour auprès du CÉR au terme de l'événement, ou selon les instructions spécifiques émises par le président du CÉR.

Les ITG/RIM survenus chez des participants non rattachés au CSSS de Rimouski-Neigette sont rapportés au CÉR :

- Périodiquement, soit environ tous les 4 à 6 mois, dans un rapport résumé fourni par le promoteur.

Un membre du CÉR désigné par le président confirme la réception de la déclaration des IT/ITG et des RI/RIM en apposant sa signature datée et l'estampe du CÉR à la lettre de transmission de la déclaration. La copie de la lettre signée et datée par le CÉR transmis à l'investigateur principal fait office d'accusé réception.