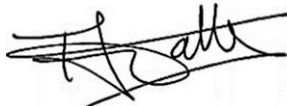


Titre	Gestion des réactions indésirables et des incidences thérapeutiques
Codification	MON 09
Pages	9

Historique des versions validées

Date de révision (jj/mmm/aaaa)	Version	Pages	Description de la modification	Date d'entrée en vigueur (jj/mmm/aaaa)
	00	10	Création initiale du MON09 par le CIUSSS MCQ	05/NOV/2019
20/OCT/2022	01	9	Mise à jour du MON09	05/DEC/2022

Approbation du MON

Nom et titre de la personne ayant approuvé le MON	Signature	Date jj/mmm/aaaa
Eva Mathieu , chef de service de l'infrastructure en prévention et promotion de la santé		30/NOV/2022

1. Objectif

Ce mode opératoire normalisé (MON) décrit les différents processus entourant la gestion, la documentation et le suivi des incidents thérapeutiques et des réactions indésirables, graves ou non, pouvant survenir pendant et après un projet clinique (avec ou sans produit de recherche). Il définit également les exigences en matière de déclaration auprès du promoteur, des organismes réglementaires et du Comité d'éthique de la recherche (CÉR) évaluateur, s'il y a lieu.

2. Portée

Ce MON s'applique à tout projet de recherche impliquant des participants humains. Il doit être respecté et suivi par toute personne impliquée dans la conduite de ces projets, c'est-à-dire par les membres des équipes de recherche, les chercheurs, les professionnels et les étudiants qui participent au processus de gestion des incidents thérapeutiques (IT) et des réactions indésirables (RI) et qui doivent rapporter au chercheur principal/chercheur qualifié tous les IT et RI, peu importe leur gravité, et que ceux-ci soient prévisibles ou non.

3. Responsabilités

3.1 Le **chercheur principal/chercheur qualifié** est responsable de :

- 3.1.1 s'assurer de façon continue, que le participant soit bien informé de l'importance de respecter les consignes relatives au produit de recherche, s'il y a lieu, et de rapporter tout problème ou changement noté à son état physique survenant pendant et après l'essai clinique.
- 3.1.2 tenir le participant informé des maladies intercurrentes nécessitant des soins médicaux (Conseil international d'harmonisation (CIH) 4.3.2).
- 3.1.3 consigner par écrit tous les événements indésirables, incluant les anomalies de laboratoire mentionnées dans le protocole comme étant fondamentales pour les évaluations de l'innocuité du produit à l'étude (CIH 4.11.2).
- 3.1.4 veiller à ce que des soins médicaux appropriés soient fournis au participant durant et après sa participation à l'étude, en relation avec tout événement indésirable lié à l'étude (CIH 4.3.2).
- 3.1.5 rapporter au promoteur tout événement indésirable en respectant les délais établis selon la gravité de l'événement et son caractère, prévisible ou non.
- 3.1.6 rapporter au CÉR évaluateur, selon les exigences de ce dernier, tous les événements indésirables graves (CIH 3.3.8).

Le chercheur principal/chercheur qualifié peut déléguer certaines des tâches qui lui incombent relativement à la mise en application de ce MON. Cette délégation doit toutefois être documentée et conservée avec la documentation essentielle liée à l'étude.

3.2 Le **promoteur** est responsable de :

- 3.2.1 l'évaluation continue de l'innocuité du produit à l'étude.
- 3.2.2 rapporter aux organismes réglementaires et aux autres sites, si applicable, toutes les réactions indésirables à un médicament, qui sont à la fois graves et inattendues.

La Direction de l'enseignement universitaire, de la recherche et de l'innovation du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec (CIUSSS MCQ) est responsable de s'assurer que toutes les activités de recherche clinique pratiquées au sein de l'établissement se fassent dans un contexte optimal de réalisation et de sécurité.

4. Définitions

Événement indésirable : Toute manifestation médicale importune qui est observée à la suite de l'administration d'un produit médicamenteux, sans qu'il y ait nécessairement de lien causal entre la manifestation et l'administration du produit. Un événement indésirable peut donc correspondre à tout signe défavorable et non intentionnel (y compris un résultat de laboratoire anormal, par exemple), symptôme ou maladie, temporellement associé à l'usage d'un produit médicamenteux, qu'il soit ou non considéré comme relié à ce produit (Santé Canada, 2018).

Incident thérapeutique (IT) : Événement indésirable affectant la santé d'un participant à un essai clinique à qui une drogue a été administrée, qui peut ou non être causé par l'administration de la drogue, y compris tout effet indésirable à une drogue (Santé Canada, 2016).

Incidence thérapeutique grave (ITG)/Réaction indésirable grave (RIG) : Réaction indésirable à une drogue 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 (Santé Canada, 2015).

Réaction indésirable (RI) : Réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui survient lorsque la drogue est utilisée selon les doses normales ou selon des doses expérimentales, aux fins du diagnostic, du traitement ou de la prévention d'une maladie ou de la modification d'une fonction organique (Santé Canada, 2018).

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 (Santé Canada, 2015).

5. Procédures

5.1. Directives générales

5.1.1 Il est important d'harmoniser le processus de collecte, d'évaluation et de communication des données sur les événements indésirables. À cet effet, les procédures pour consigner et signaler les réactions indésirables et les incidents thérapeutiques doivent être décrites dans le protocole de recherche.

5.1.2 Le protocole de recherche doit également spécifier les types de suivis offerts aux participants ayant subi des événements indésirables et la durée de ces suivis.

5.1.3 Le chercheur principal/chercheur qualifié doit respecter les exigences réglementaires applicables concernant l'obligation de signaler les ITG et RIG au CÉR évaluateur (et aux organismes réglementaires s'il est le promoteur) (Conférence internationale d'harmonisation (CIH)/Bonnes pratiques cliniques (BPC) 4.11.1).

- 5.1.4 Les soins médicaux dispensés aux participants ainsi que les décisions prises en leur nom doivent toujours être supervisés par un médecin qualifié (CIH/BPC 2.7).
- 5.2. Collecte des données cliniques reliées aux événements indésirables
- 5.2.1 Le participant doit être informé qu'il est responsable de rapporter tout changement de son état physique pendant l'étude et, généralement, jusqu'à 30 jours après l'étude. Dans le cas d'un participant inapte ou mineur, le chercheur principal/chercheur qualifié ou la personne déléguée doit recueillir, auprès du tiers autorisé, toutes les informations entourant l'IT ou la RI.
- 5.2.2 Toutes les informations reliées aux événements indésirables recueillies auprès du participant ou de son tiers autorisé si applicable, incluant tout événement clinique ou toute aggravation ou détérioration d'une condition clinique, doivent être rapportées au chercheur principal/chercheur qualifié et consignées, d'une manière précise et standardisée dans les documents sources, dans le formulaire d'exposé de cas (FEC), et dans les formulaires spécifiques de déclaration, s'il y a lieu, à moins d'être spécifié autrement dans le protocole. Tous les événements indésirables survenant pendant et après le projet doivent être documentés.
- 5.2.3 Tout doit être mis en place afin de colliger systématiquement toutes les informations nécessaires telles que la chronologie de l'événement, les anomalies de laboratoire jugées cliniquement significatives, les données de comorbidité, la médication concomitante, le lien de causalité à l'égard du produit de recherche, le diagnostic ou les symptômes éprouvés si aucun diagnostic n'a été établi.

Ces données permettront d'établir le degré d'intensité de l'incident et l'imputabilité (causalité à l'égard du produit à l'étude) au traitement, si applicable. Elles faciliteront la rédaction des rapports de déclaration adressés au promoteur et aux instances appropriées.

- 5.3. Évaluation des événements indésirables
- 5.3.1 Tous les événements indésirables, peu importe leur gravité, de même que toute anomalie de laboratoire, doivent être rapportés au chercheur principal/chercheur qualifié pour évaluation.
- 5.3.2 En fonction des données recueillies, le chercheur principal/chercheur qualifié doit procéder à l'évaluation clinique de l'événement et fournir au participant les soins médicaux appropriés. Ceci comprend l'évaluation et la documentation de :
- a) **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 peut être mineure (p.ex. une céphalée sévère). Cet événement ne demande pas une déclaration immédiate au promoteur, au CÉR de l'établissement ou aux agences réglementaires applicables, s'il y a lieu. Les termes grave et sévère ne sont pas synonymes;

- b) **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. Le caractère grave d'un événement sert de guide pour définir s'il doit être signalé aux organismes réglementaires et au CÉR évaluateur;
- c) **l'incidence** : l'événement 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/monographie (pour un produit approuvé). Le caractère grave et inattendu d'un événement sert de guide pour définir le type de déclaration à faire aux autorités réglementaires et au CÉR évaluateur. Il est de la responsabilité du promoteur de déterminer si l'événement rapporté est imprévisible et inattendu;
- d) **la causalité** : dans le cas d'essais cliniques avec produit de recherche, le chercheur principal/chercheur qualifié 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, mais si le produit à l'étude est interrompu pour ensuite le réintroduire, un lien de causalité pourrait se préciser.

5.4. Déclaration et suivi des événements indésirables

La déclaration des événements indésirables permet d'améliorer la connaissance du profil du produit de recherche et le bien-être des participants, qui sont des principes fondamentaux des bonnes pratiques cliniques (BPC).

Déclaration au promoteur

5.4.1. Le **chercheur principal/chercheur qualifié** doit :

- a) signaler dans les 24 heures, après avoir pris connaissance de l'événement, tous les ITG/RIG, sauf ceux qui, selon le protocole ou tout autre document comme la brochure de l'investigateur, n'ont pas besoin d'être signalés de toute urgence. Ces rapports urgents, souvent préliminaires, doivent être suivis rapidement par des rapports détaillés écrits;
- b) signaler, conformément aux exigences en matière de rapports et aux délais spécifiés au protocole, les IT/RI, les suivis de tout IT/RI ou anomalies de laboratoire mentionnées comme étant fondamentales dans le protocole pour l'évaluation de l'innocuité;
- c) fournir, en cas de décès, toute information additionnelle requise (rapports d'autopsie, rapports médicaux, etc.).

5.4.2. Le lien de causalité entre l'ITG/RIG et le produit de recherche doit être indiqué sur le rapport, même si l'information est partielle. Cette évaluation par le chercheur principal/chercheur qualifié permettra au promoteur de respecter ses obligations réglementaires concernant les déclarations à caractère rapide.

- 5.4.3. Tous les ITG/RIG survenus après la fin de l'essai clinique et ayant une relation causale raisonnable avec le produit de recherche doivent également être déclarés au promoteur selon les modalités décrites dans le protocole de recherche.
- 5.4.4. Toutes les déclarations doivent être consignées, de manière précise et régulière, dans les documents essentiels liés à l'étude.
- 5.4.5. Le promoteur est chargé de présenter les déclarations aux organismes d'réglementation.

Déclaration au CÉR évaluateur

- 5.4.6. La déclaration au CÉR évaluateur doit se faire selon les critères et directives établies par ce dernier. Il incombe au chercheur principal de se renseigner sur ces critères et directives.
- 5.4.7. La déclaration initiale doit se faire dans :
 - a) les 7 jours du calendrier suivant la prise de connaissance lorsqu'il s'agit d'un événement ayant entraîné la mort;
 - b) un délai de 15 jours de calendrier suivant la prise de connaissance de l'événement indésirable, autre que ceux ayant causé la mort.
- 5.4.8. Les déclarations doivent se faire via le logiciel Nagano.

N.B. Les ITG/RIG survenus chez des participants rattachés à un site dont le CÉR de l'établissement n'est pas l'évaluateur ne doivent pas être soumis au CÉR de l'établissement. Cette information sera portée à l'attention du CÉR de l'établissement uniquement par le biais :

- a) d'un amendement à la brochure d'investigateur/monographie;
- b) d'un amendement au protocole ou au formulaire d'information et de consentement (FIC);
- c) d'une lettre contenant un rapport détaillé d'une réaction grave et inattendue qui nécessite une modification du protocole ou du FIC ou nécessitant la mise en place d'une mesure de sécurité en réponse avec l'événement.

Dans le cas où le CÉR de l'établissement n'est pas le CÉR évaluateur du projet, l'équipe de recherche doit se référer aux procédures du CÉR évaluateur pour connaître ce qui doit être transmis et de quelle manière.

Déclaration aux organismes réglementaires

- 5.4.9. Le promoteur doit, dans le cas d'essais cliniques, respecter les exigences réglementaires de Santé Canada concernant la déclaration rapide des ITG/RIG.
- 5.4.10. Tous les IT ou RI qui sont à la fois graves, inattendus et pour lesquels une relation avec le produit de recherche ne peut être exclue doivent faire l'objet d'une déclaration rapide.

- 5.4.11. Les délais prescrits pour la déclaration des ITG/RIG **menaçant la vie ou fatals**, par le promoteur :
- a) Essais cliniques avec médicaments :
 - i. dans les **7 jours civils** suivant la prise de connaissance de l'événement;
 - ii. un rapport exhaustif de la situation doit suivre dans les **8 jours civils** suivant la première communication à Santé Canada.
 - b) Essais cliniques avec instruments médicaux :
 - i. dans les **10 jours civils** suivant la prise de connaissance d'un incident thérapeutique grave.
- 5.4.12. Les délais prescrits pour la déclaration des ITG/RIG non fatals et **qui ne menacent pas** la vie :
- a) Essais cliniques avec médicaments :
 - i. dans les **15 jours civils** suivant la prise de connaissance de l'événement.
 - b) Essais cliniques avec instruments médicaux :
 - i. dans les **30 jours civils** suivant la prise de 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, d'un utilisateur ou d'une autre personne, mais qui serait susceptible de le faire s'il se reproduisait.
- 5.4.13. L'obligation de faire rapport à Santé Canada dans les plus brefs délais d'un incident avec un instrument médical qui s'est produit à l'étranger ne s'applique que si le fabricant a avisé l'organisme réglementaire du pays en cause de son intention de prendre des mesures correctives ou si cet organisme lui a demandé de prendre de telles mesures.
- 5.4.14. 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 des BPC de la CIH.
- 5.4.15. Les événements graves, prévisibles ou non, qui sont observés au cours d'essais cliniques, mais qui ne sont pas considérés comme liés au produit à l'étude, ne doivent pas faire l'objet d'une déclaration rapide. De la même façon, les effets indésirables non sérieux, prévisibles ou non, ne doivent normalement pas faire l'objet d'une déclaration rapide, sauf exception.
- 5.4.16. Certaines situations peuvent toutefois exiger une déclaration rapide aux organismes de réglementation. En général, lorsque l'information recueillie pourrait influencer sur l'évaluation avantages-risques d'un produit de recherche ou justifier l'apport de changements dans l'administration de ce produit ou dans la manière globale de réaliser les essais cliniques, une déclaration rapide s'impose. Par exemple :
- a) pour une réaction indésirable grave mais *prévisible*, un accroissement du taux de survenue jugé cliniquement important;
 - b) un danger marqué pour la population de patients, comme l'inefficacité d'un produit utilisé pour traiter une maladie menaçant la vie;

- c) un résultat important ayant trait à l'innocuité du produit, provenant d'une étude animale ou humaine toute récente.

N.B. Le formulaire du *Council for International Organization of Medical Sciences* (CIOMS) est la norme généralement acceptée pour la déclaration rapide d'une ITG/RIG. Ce formulaire est disponible à l'adresse :

<https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/05/cioms-form1.pdf>

Cependant, toute déclaration rapide, qu'elle soit présentée sous forme de tableau ou de texte suivi, doit comprendre certaines données ou certains éléments d'information de base, peu importe le formulaire ou le format utilisé. La liste des données qu'il est souhaitable d'inclure dans la déclaration figure dans l'Annexe 1 de la ligne directrice de la CIH, thème E2A. Vous pouvez consulter cette ligne directrice à l'adresse suivante :

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/efficacite/intention-industrie-gestion-donnees-cliniques-innocuite-medicaments-definitions-normes-relatives-declaration-rapide-theme.html>

5.5. Processus de consentement continu

5.5.1. Le chercheur principal/chercheur qualifié a la responsabilité d'informer les participants et le CÉR de toute modification apportée au projet de recherche pouvant avoir une incidence pour le participant, notamment lorsque ces modifications sont liées aux risques ou aux bénéfices potentiels. Le participant peut réévaluer son désir de poursuivre sa participation à la lumière de la nouvelle information qui lui a été communiquée.

5.5.2. La connaissance d'un événement indésirable nouvellement documentée s'inscrit dans le principe de consentement continu. Le chercheur principal/chercheur qualifié indiquera au CÉR la méthode la plus appropriée, selon lui d'en informer le participant et le CÉR l'évaluera. Les méthodes habituellement utilisées sont :

- a) que les participants déjà enrôlés soient informés par le biais d'une lettre ou;
- b) qu'ils signent un nouveau FIC incluant cette nouvelle information.

5.6. Gestion des IT/ITG dans les études sans produit de recherche

5.6.1. Dans les projets cliniques sans produit de recherche à l'étude, les procédures décrites aux points précédents devraient être suivies pour :

- a) assurer une standardisation dans la collecte de données cliniques;
- b) évaluer le degré d'intensité et le lien de causalité avec le projet;
- c) établir un suivi adéquat auprès du participant;
- d) s'assurer que tous les incidents sont déclarés au promoteur, si applicable;
- e) s'assurer que les événements indésirables graves, reliés à l'étude et imprévus sont rapportés au CÉR.

6. Références

Centre de recherche du CHUQ (2018). *Modes opératoires normalisés*. Québec : Centre de recherche du CHUQ.

Centre de recherche du CHUS (2018). *Modes opératoires normalisés*. Sherbrooke : Centre de recherche du CHUS.

CIUSSS MCQ (2022). *Cadre réglementaire des activités de recherche*. Direction de l'enseignement universitaire, de la recherche et de l'innovation. Trois-Rivières : CIUSSS MCQ.

Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH) (2017). *Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : Définitions et normes relatives à la déclaration rapide, E2A*.

Conseil de recherches en sciences humaines du Canada, Conseil de recherche en sciences naturelles et en génie du Canada, Institut de recherche en santé du Canada (2018). *Énoncé de la politique des trois-conseils : éthique de la recherche avec des êtres humains (EPTC2)*. Ottawa : gouvernement du Canada.

Food and Drug Administration (FDA). (2022). *Code of Federal Regulation (CFR). Volume 1, Titre 21*. États-Unis.

Santé Canada (2021). *Lignes directrices sur la déclaration obligatoire des incidents liés aux matériels médicaux*. Ottawa : Gouvernement du Canada.

Santé Canada (2019). *Déclaration obligatoire des réactions indésirables graves à un médicament et des incidents liés aux instruments médicaux par les hôpitaux. Document d'orientation*. Ottawa : gouvernement du Canada.

Santé Canada (2016). *Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques*. Ottawa : gouvernement du Canada.

Santé Canada (2019). *Règlement sur les aliments et drogues, partie C, titre 5, « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains »*. Ottawa : gouvernement du Canada

Santé Canada (2019). *Ligne directrice de la Conférence internationale d'harmonisation (CIH) : Les bonnes pratiques cliniques : Addenda intégré de IÉ6(RI) ICH thème E6(R2)*. Ottawa : gouvernement du Canada.

Santé Canada (2018). *Déclaration des effets indésirables des produits de santé commercialisés- Document d'orientation à l'intention de l'industrie*. Ottawa : gouvernement du Canada.