



# Format et contenu des évaluations des avantages et des risques après la mise en marché au Canada

Document d'orientation



**Santé Canada est le ministère fédéral responsable d'aider les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé.** Santé Canada s'est engagé à améliorer la vie de tous les Canadiens et à faire du Canada l'un des pays où les gens sont le plus en santé au monde, comme en témoignent la longévité, les habitudes de vie et l'utilisation efficace du système public de soins de santé.

Also available in English under the title:

Format and content for post-market drug benefit-risk assessment in Canada - Guidance document

Pour obtenir plus d'information, veuillez communiquer avec :

Santé Canada

Indice de l'adresse 0900C2

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Tél. : 613-957-2991

Sans frais : 1-866-225-0709

Télééc. : 613-941-5366

ATS : 1-800-465-7735

Courriel : [hc.publications-publications.sc@canada.ca](mailto:hc.publications-publications.sc@canada.ca)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2019

Date de publication : février 2019

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier.

Cat. : H164-255/2019F-PDF

ISBN : 978-0-660-28705-8

Pub. : 180753

## Avant-propos

Les documents d'orientation sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur **la façon** de se conformer aux politiques et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles aident également le personnel à appliquer les mandats et objectifs de Santé Canada d'une façon équitable, uniforme et efficace.

Les documents d'orientation sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document **pourraient** être remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification scientifique adéquate. Il faudrait examiner ces autres approches au préalable en consultation avec le programme touché pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Dans la foulée de ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaires, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans ce document, afin que le Ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à étayer clairement ses décisions.

Ce document devrait être lu en parallèle avec l'avis qui l'accompagne et les sections pertinentes des autres lignes directrices applicables de Santé Canada.



# Table des matières

<b>1 Introduction.....</b>	<b>1</b>
1.1 Objectif .....	1
1.2 Portée .....	1
1.3 Contexte.....	1
1.3.1 Évaluation des avantages et des risques dans le cadre du cycle de vie du produit.....	1
1.3.2 Objectif d'une évaluation des avantages et des risques .....	1
1.3.3 Contexte réglementaire .....	2
<b>2 Préparation d'une évaluation des avantages et des risques après la mise en marché .....</b>	<b>3</b>
2.1 Renseignements généraux.....	3
2.1.1 Objectif .....	3
2.1.2 Information sur le produit .....	3
2.1.3 Parcours réglementaire.....	3
2.1.3.1 Mesures d'atténuation des risques actuelles .....	3
2.1.4 Estimations de l'exposition.....	4
2.1.5 Renseignements sur la maladie ou les troubles médicaux .....	4
2.1.6 Autres options thérapeutiques.....	4
2.2 Évaluation des avantages.....	4
2.2.1 Caractérisation des avantages .....	4
2.2.2 Discussion des avantages comparatifs .....	5
2.3 Évaluation du risque .....	6
2.3.1 Caractérisation du risque identifié .....	6
2.3.2 Considérations de l'enjeu (risque identifié).....	7
2.3.3 Discussion des risques comparatifs.....	8
2.4 Évaluation du profil des avantages et des risques.....	8
2.4.1 Résumé et analyse du profil des avantages et des risques du risque identifié.....	8
2.4.2 Analyse quantitative des avantages et des risques .....	8
2.4.3 Analyse des avantages et des risques en contexte.....	8
2.5 Conclusions et mesures d'atténuation des risques .....	9
2.5.1 Conclusions.....	9
2.5.2 Mesures d'atténuation des risques .....	9
<b>3 Pour plus d'information .....</b>	<b>11</b>
<b>Annexe 1 : Sections qui peuvent être utilisées ou réutilisées à partir des mises à jours des rapports périodiques d'innocuité et des rapports périodiques d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR) .....</b>	<b>13</b>
<b>Annexe 2 : Définitions et abréviations.....</b>	<b>15</b>
<b>Annexe 3: Références.....</b>	<b>17</b>



# 1 Introduction

## 1.1 Objectif

L'objectif du présent document d'orientation est d'aider les détenteurs d'une autorisation de mise en marché (DAMM) à effectuer l'évaluation des avantages et des risques après la mise en marché d'un produit de santé commercialisé lorsqu'une telle évaluation leur est demandée.

Remarque : Le contenu du présent document diffère de celui des lignes directrices sur le Rapport périodique de pharmacovigilance (RPPV) ou le Rapport périodique de réévaluation des avantages et des risques (RPEAR), même s'il y a des sections qui peuvent être utilisées ou réutilisées à partir du RPPV ou du RPEAR (voir l'annexe 1).

## 1.2 Portée

Le présent document concerne les gammes de produits thérapeutiques suivantes : produits pharmaceutiques sur ordonnance et en vente libre, produits biologiques, produits radiopharmaceutiques et vaccins. Les dispositifs médicaux et les produits de santé naturels sont exclus du présent document, puisque leur cadre réglementaire diffère de celui des médicaments pharmaceutiques.

## 1.3 Contexte

Afin d'améliorer la cohérence et la transparence, et pour faciliter le processus décisionnel, Santé Canada a élaboré le présent document, Format et contenu pour les évaluations des avantages et des risques après la mise en marché au Canada, qui propose une approche plus exhaustive et mieux structurée pour la présentation des évaluations des avantages et des risques. Il donne un aperçu de la façon de répondre à une demande d'évaluation des avantages et des risques de Santé Canada formulée aux termes de la section C.01.013 du *Règlement sur les aliments et drogues* ou de la section 21.31 de la *Loi sur les aliments et drogues* et la section C.01.052 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

### 1.3.1 Évaluation des avantages et des risques dans le cadre du cycle de vie du produit

L'évaluation des avantages et des risques, tel que décrit dans le document d'orientation, est habituellement enclenchée par de nombreux facteurs et pourrait entraîner des changements significatifs au statut commercial du produit (retrait du produit par un DAMM ou l'annulation d'une identification numérique de drogue par le Ministère selon C.01.014.6 (2)(b)) ou des mesures d'atténuation des risques tels que, un changement à l'étiquette et/ou une communication des risques au public et aux professionnels de la santé. Les nouveaux renseignements obtenus au moyen de l'évaluation des avantages et des risques contribueront à maximiser l'innocuité et l'efficacité du produit pendant toute la durée de son cycle de vie.

### 1.3.2 Objectif d'une évaluation des avantages et des risques

L'évaluation des avantages et des risques a pour but de déterminer s'il existe des preuves suffisantes démontrant que les avantages d'un produit thérapeutique continuent d'emporter sur les risques. La suffisance des preuves que les avantages et les risques d'un produit demeurent positifs sera soulignée par Santé Canada dans le cadre de la demande ou du processus d'évaluation des avantages et des risques.

### 1.3.3 Contexte réglementaire

Une évaluation des avantages et des risques pourrait être requise de façon volontaire ou sous la *Loi sur les aliments et drogues*; par exemple, sous la section suivante :

#### **Loi sur les aliments et drogues :**

(<https://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/F-27/>)

Article : **21.31**

#### **Règlements sur les aliments et drogues :**

([https://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C\\_ch.\\_870/index.html](https://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C_ch._870/index.html))

Article : **C.01.052**

Une explication sur l'émission des Ordres ministériels peut être trouvée dans les [Modifications à la Loi sur les aliments et drogues : Guide pour l'application des nouveaux pouvoirs](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/legislation-lignes-directrices/modifications-loi-aliments-drogues-guide-application-nouveaux-pouvoirs-pouvoir-exiger-communiquer-renseignements-pouvoir-exiger-modification-etiquette.html) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/legislation-lignes-directrices/modifications-loi-aliments-drogues-guide-application-nouveaux-pouvoirs-pouvoir-exiger-communiquer-renseignements-pouvoir-exiger-modification-etiquette.html>). La procédure inclut normalement une discussion avec le fabricant, incluant une opportunité de conformer volontairement avant qu'une ordonnance soit émise.

Et article : **C.01.013.**

Une demande par le Ministère sous C.01.013 est normalement demandée après une discussion avec le fabricant de la drogue en question.



## 2 Préparation d'une évaluation des avantages et des risques après la mise en marché

Le présent document explique comment organiser les renseignements qui sont généralement requis par Santé Canada dans le cadre d'une évaluation des avantages et des risques. Selon la situation, Santé Canada pourrait demander d'autres informations. Le fabricant auquel la demande est soumise n'est responsable que de fournir des preuves supportant une évaluation des avantages et des risques de son propre produit. Si Santé Canada veut évaluer les avantages et les risques d'un groupe de produit plus large (p.ex. un groupe de drogues avec le même ingrédient actif(s)) chaque fabricant sera sujet aux mêmes exigences pour leur propre produit. L'information ci-dessous souligne les renseignements recommandés pour chaque section de l'évaluation.

### 2.1 Renseignements généraux

Cette section décrit les renseignements généraux du produit, incluant son emploi, des interventions précédentes liées à l'innocuité s'il y a lieu, ainsi que des maladies ou troubles pour lesquels le produit est utilisé. Cette section décrit ou cite également d'autres options thérapeutiques de produit faisant l'objet d'une comparaison ou d'une discussion dans l'évaluation des avantages et des risques, ainsi que leur place dans le traitement du patient.

#### 2.1.1 Objectif

Cette section donne un aperçu des enjeux principaux qui sont à l'origine de la demande pour une évaluation des avantages et des risques.

#### 2.1.2 Information sur le produit

Cette section décrit le produit visé par l'évaluation. Cette information pourrait comprendre les indications autorisées au Canada, l'information sur la classe du produit, la formulation et/ou de l'information pertinente dans l'étiquette par rapport au risque d'innocuité sous révision (Contre-indications, Effets indésirables, etc.). Il importe également d'y ajouter les autres indications autorisées par d'autres organismes réglementaires.

#### 2.1.3 Parcours réglementaire

Cette section décrit le parcours réglementaire du produit, y compris son statut réglementaire et de commercialisation actuel (au Canada et dans d'autres organismes réglementaires), ainsi que la date de sa mise sur le marché (au Canada et à l'étranger).

##### 2.1.3.1 Mesures d'atténuation des risques actuelles

Cette section fournit des renseignements sur les mesures d'atténuation antérieures et qui était en place lorsque l'évaluation des avantages et des risques a été déclenchée. Ces renseignements peuvent comprendre mais ne se limite pas à l'étiquetage dans la monographie de produit canadienne la plus récente, tout matériel didactique disponible et toute communication des risques qui aurait pu être émise.

S'il y a lieu, il faudrait souligner les différences principales entre l'étiquetage du Canada et autres membres de l'International Council for Harmonisation (ICH). Les enjeux pertinents abordés lors d'interventions réglementaires antérieures au Canada et à l'étranger, devraient être énumérés.

## 2.1.4 Estimations de l'exposition

Cette section comprend de l'information sur l'exposition :

- Pour les organismes internationaux, ainsi que des données propres et spécifiques au Canada si celles-ci sont disponibles
- Une explication sur la manière dont l'exposition a été calculée doit comprendre les informations suivantes :
  - les bases de données qui ont été utilisées;
  - la façon dont elles ont été utilisées;
  - la période de temps (les dates de début et de fin) sur laquelle s'étendent les données utilisées pour le calcul.
- Une comparaison entre le taux d'exposition au Canada et celui des autres pays en indiquant les variables confondantes et les biais ayant pu influencer ce taux.

## 2.1.5 Renseignements sur la maladie ou les troubles médicaux

Cette section décrit les maladies ou les troubles médicaux à l'origine de l'utilisation du produit. L'information, si disponible, devrait être particulière au Canada. Cette section pourrait comprendre, par exemple, les éléments suivants :

- Signes et symptômes;
- Population à laquelle l'indication s'applique;
- Pathophysiologie;
- Épidémiologie (notamment les facteurs de risque ainsi que les taux d'incidence et de prévalence au Canada et à l'étranger).

Cette section devrait également comprendre une brève description de la façon dont la maladie ou le trouble est pris en charge, y compris les options de traitement pour les patients ou les populations, ainsi que les incertitudes quant aux troubles et ses traitements.

## 2.1.6 Autres options thérapeutiques

Cette section comprend des renseignements généraux sur d'autres traitements médicaux pertinents, y compris les avantages et les risques tels que décrits sur leurs étiquettes de produit. Ces renseignements sont utilisés aux fins de comparaison dans le cadre de l'évaluation des avantages et des risques. Les obstacles quant à l'utilisation sûre et efficace ou la préférence du patient sont des sujets qui peuvent être inclus si disponible. Ces renseignements doivent être inclus pour les traitements médicaux pertinents dont l'utilisation est autorisée au Canada. Tout traitement dont l'usage est hors des indications doit également faire l'objet de discussions afin de fournir un contexte additionnel. Le fabricant peut consulter les lignes directrices de traitement pertinentes émises par les associations médicales canadiennes lorsque disponible.

## 2.2 Évaluation des avantages

### 2.2.1 Caractérisation des avantages

Cette section indique :

- Les avantages prévus du produit pour les indications autorisées;
  - Par exemple : pour prévenir une maladie, pour traiter une condition aiguë et réduire le risque de résultats graves, pour réduire ou stabiliser un trouble chronique.
- Toute répercussion potentielle pour des conditions liées, subséquentes ou plus graves.
- Les renseignements sur l'efficacité potentielle et réelle du produit selon les preuves connues avant et après la mise en marché;

- Cela devrait comprendre des renseignements sur la puissance de la preuve de l'efficacité potentielle, par exemple : les données tirées des études cliniques, des revues systématiques et des méta-analyses (d'essais cliniques ou d'études observationnelles), et/ou des études sur l'efficacité réelle du produit thérapeutique. Des références telles que Cochrane peuvent être utilisées en discutant la qualité et la richesse des preuves.
- Les renseignements sur l'efficacité réelle du produit à partir des données connues après la mise en marché.

Inclure les éléments suivants, énumérés sans ordre particulier, dans cette section :

- La population à laquelle l'indication s'applique;
- Les propriétés pharmacologiques connues et pertinentes du produit et de ses métabolites;
- L'identification des tendances, les schémas et/ou des corrélations des avantages à l'étude;
- La cohérence des données;
- L'identification des biais et des variables confondantes;
- Des comparaisons entre l'efficacité prévue et l'efficacité réelle;
- Le rôle du produit à fournir un avantage dans le contexte de la pratique de la médecine au Canada;
- L'efficacité primaire et secondaire, résultats thérapeutiques (critères);
- Les avantages prévus ou potentiels;
- L'amélioration des résultats déclarés par le patient;
- L'amélioration de l'adhésion, de la persistance et/ou de la facilité d'utilisation.

### 2.2.2 Discussion des avantages comparatifs

Si l'information est disponible, cette section pourrait servir à fournir de l'information contextuel relative à l'évaluation des avantages et des risques, en comparant l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle du produit (ou de la classe, le cas échéant) avec:

- les conséquences d'une absence d'intervention;
- d'autres interventions ou traitements conventionnels.

Il faudrait inclure une description des preuves, que ce soit avant ou après la mise en marché, des avantages comparatifs de l'efficacité potentielle et réelle pour les indications autorisées. En plus des essais cliniques des phases I à III, la description pourrait comprendre :

- les essais cliniques de la phase IV (le cas échéant);
- les revues systématiques et les méta-analyses des études observationnelles;
- les études observationnelles comparatives de l'efficacité thérapeutique;
- le processus de la sélection des données;
- la qualité des preuves.

Les études reliées aux produits qui ne sont pas inclus dans l'analyse doivent être explicitement identifiées, et la justification de leur exclusion doit être clairement présentée.

Si disponible, il faut fournir des données comparatives sur l'efficacité réelle du produit. Les données devraient inclure des preuves du caractère unique du produit ou des preuves d'une population limitée pour laquelle un produit est bénéfique par rapport aux produits de comparaison ou à d'autres traitements disponibles. Par exemple :

- le plan d'étude et les méthodologies;
- l'importance statistique et clinique des résultats;
- la suffisance de la méthode et de l'analyse statistiques;
- les éléments de cohérences et d'incohérences entre les données sur l'efficacité réelle et celles sur l'efficacité potentielle des soumissions avant la mise en marché;
- la relation entre les avantages à long terme et ceux à court terme;

- l'efficacité potentielle versus l'efficacité réelle;
- la relation d'exposition-réponse;
- la méthodologie ayant servi à synthétiser les données de recherche;
- la conformité aux pratiques exemplaires (p.ex. Cochrane) pour effectuer des revues systématiques d'études observationnelles;
- la suffisance de méthodologies utilisées pour le regroupement des données provenant de différents plans de recherche d'études observationnelles;
- les méthodologies utilisées pour le regroupement des données d'observation et des données provenant d'études cliniques randomisées.

D'autres facteurs à considérer dans l'analyse des avantages comparatifs comprennent sont:

- les réactions indésirables à un médicament ou des signaux confirmés;
- les risques importants identifiés;
- les risques potentiels importants / les effets de la classe pharmacologique;
- la diminution des résultats positifs déclarés par le patient;
- la diminution de l'adhésion, de la persistance et/ou de la facilité d'utilisation;
- l'absence d'efficacité.

## 2.3 Évaluation du risque

### 2.3.1 Caractérisation du risque identifié

Cette section permet d'identifier les enjeux à discuter, en mettant l'accent sur l'enjeu ayant déclenché l'évaluation des avantages et des risques. Pour l'enjeu (le risque identifié), il faut fournir un bref résumé médical, y compris de l'information pertinente sur l'épidémiologie, les caractéristiques cliniques, la gravité sur le plan médical, les résultats connexes (réversibilité, morbidité, mortalité), la durée, la capacité de prévention, la prédictibilité, la mesurabilité, la capacité de surveiller le risque, les incertitudes dans l'évaluation des avantages et des risques et les facteurs de risque connus s'ils n'ont pas déjà été mentionnés. Il importe également d'identifier toute information inconnue ou manquante.

Les données probantes concernant l'enjeu (le risque identifié) doivent être décrites et analysées de manière critique, en commençant par les données les plus pertinentes. Le type de données peut dépendre de la nature, de l'incidence et de la gravité de l'événement indésirable. Lorsque plusieurs types de données sont disponibles, il est recommandé de présenter les données de meilleure qualité en premier, suivi de celles de qualité inférieure. Il faut discuter de la validité des preuves, qui pourrait inclure ce qui suit :

- a) Méta-analyses et revues systématiques :
  - La source et le type de données. Décrire brièvement les stratégies et les termes de recherche employées pour extraire les données publiées;
  - Le plan d'étude et les méthodologies utilisées, y compris la source des données, les critères de sélection, les facteurs de pondération, les différences de risque ou de taux (le cas échéant), etc.;
  - L'importance statistique et clinique des résultats (si possible et pertinent);
  - Les limites du plan d'étude, de la mise en œuvre ou de l'interprétation.
- b) Données provenant des essais cliniques, surtout celles provenant des études de phase IV :
  - La source et le type de données. Décrire brièvement les stratégies et les termes de recherche employées et pour extraire les données publiées;
  - Le plan d'étude et les méthodologies, y compris la qualité de l'étude, avec des renseignements tels que les critères utilisés, la durée du traitement et du suivi ainsi que le taux d'abandon;
  - L'incidence et la prévalence de l'enjeu d'innocuité dans les essais cliniques versus le traitement placebo ou d'autres traitements;
  - L'importance statistique et clinique des résultats;
  - La cohérence entre les études;

- Le processus de sélection de l'étude;
  - Les limites des données des essais cliniques (p. ex. taille des échantillons, les populations exclues, la durée du suivi).
- c) Études observationnelles :
- La source et le type de données. Décrire brièvement les stratégies et les termes de recherche employées pour extraire les données publiées;
  - Le plan d'étude et la méthodologie, y compris la qualité de l'étude et des renseignements tels que les critères utilisés, ainsi que la durée du traitement et du suivi;
  - L'incidence et la prévalence de l'enjeu d'innocuité;
  - L'importance scientifique ou clinique de la quantification du risque;
  - La validité clinique et scientifique des études, y compris les méthodes d'ajustement de biais potentiels et variables de confusion, telles que les données manquantes.
- d) Déclarations d'effets à un médicament :
- La source et le type de données : déclarations d'effets indésirables à un médicament signalés spontanément après la mise en marché, regroupés selon les classes par système et organe («System Organ Class», ou «SOC») ou le système de classification Terminologie du Dictionnaire médical des affaires réglementaires («MedDRA») le cas échéant;
  - La période de signalement, les stratégies de recherche et/ou termes de demande normalisée de MedDRA (DNM);
  - Le nombre, la nature et les résultats des cas graves (pertinents);
  - Les tendances, et les schémas et/ou la corrélation des effets indésirables à un médicament au sein des sous-groupes pertinents (p. ex. âge, sexe, dose, facteurs de risque prédisposant, latence, durée du traitement, données démographiques, produits thérapeutiques concomitants, troubles médicaux préexistants, surdose et/ou interactions avec un aliment ou un produit thérapeutique, et incidence/prévalence dans la population non exposée);
  - Le résumé des cas principaux;
  - L'évaluation de la causalité des cas sélectionnés;
  - Des analyses quantitatives de l'association, lorsqu'elles sont réalisables (p. ex. taux de déclaration, le ratio proportionnel de déclarations, rapport de cote sur les déclarations, la composante d'information [IC] et IC025, etc.);
  - Les limitations des déclarations d'effets indésirables à un médicament et des analyses quantitatives (p. ex. qualité des déclarations, taux de déclarations, informations manquantes, hypothèses fondées sur l'exploration des données, validité).

### 2.3.2 Considérations de l'enjeu (risque identifié)

Cette section résume les données relatives à l'enjeu d'innocuité. Les discussions peuvent comprendre les points suivants :

- les propriétés pharmacologiques pertinentes du produit ainsi que ses métabolites (p. ex. mécanisme(s) d'action connus ou proposés, effet de classe possible);
- le surdosage du produit;
- les populations susceptibles ou vulnérables, y compris les données pharmacogénomiques;
- les données pertinentes sur l'exposition et l'utilisation;
- l'usage autorisé versus l'usage hors indication;
- les enjeux de pratique ou de traitement liés au produit;
- la puissance quantitative de l'association entre l'utilisation du produit et les problèmes d'innocuité identifiés.
- Évaluer la force et la qualité des preuves. Les références, telles que Cochrane ou GRADE, peuvent être utilisées, le cas échéant.

### 2.3.3 Discussion des risques comparatifs

Cette section fournit de l'information contextuelle portant sur l'analyse des avantages et des risques en comparant les enjeux (risque identifié) du produit (ou de la classe, s'il y a lieu) aux problèmes de risque (si l'information est disponible) associés avec les éléments suivant :

- d'autres traitements conventionnels;
- des traitements chirurgicaux ou d'autres interventions;
- les conséquences d'une absence d'intervention;
- d'autres facteurs.

## 2.4 Évaluation du profil des avantages et des risques

### 2.4.1 Résumé et analyse du profil des avantages et des risques du risque identifié

Cette section fournit le contexte et la justification par rapport à la décision globale du profil des avantages et des risques du produit. Cette section devrait comprendre un résumé des avantages et des risques principaux du produit par ordre de priorité et, le cas échéant, quelques explications à l'appui. Elle doit également comparer les avantages et les risques du produit lorsqu'il est utilisé selon les indications autorisées pour chaque enjeu, tirant de sources telles que les suivantes :

- les méta-analyses et les revues systématiques;
- les données provenant d'essais cliniques, y compris des études de phase IV;
- les études observationnelles;
- les déclarations d'effets indésirables à un médicament (les sources internationales en premier lieu, suivi par les sources canadiennes).

La qualité des preuves devrait se refléter dans cette section (p. ex. si une étude de phase IV bien conçue est comparée à une méta-analyse mal conçue). La discussion devrait comprendre la distinction entre les données et les jugements de valeur utilisés pour interpréter le degré des avantages versus le degré de risque, ainsi que l'impact des incertitudes sur l'évaluation. Les références (p.ex. Cochrane) peuvent être utilisées, le cas échéant.

### 2.4.2 Analyse quantitative des avantages et des risques

Des méthodologies quantitatives ou semi-quantitatives spécifiques ne sont pas requises actuellement pour l'évaluation des avantages et des risques. Par contre, elles peuvent être ajoutées aux soumissions afin de soutenir l'évaluation des avantages et des risques. Il convient d'inclure en annexe une description détaillée des méthodologies, des logiciels, les références et les données analysées. Il convient aussi de discuter les résultats de toutes méthodologies quantitatives ou semi-quantitatives utilisées pour effectuer l'évaluation des avantages et des risques du produit. Il est aussi encouragé d'inclure une brève justification pour expliquer la raison que chaque méthodologie a été utilisée.

### 2.4.3 Analyse des avantages et des risques en contexte

Cette section devrait décrire l'évolution des avantages et des risques connus du produit au moment de l'autorisation, en comparaison aux connaissances actuelles (p. ex. nouvelles données de risques ou comparaison avec de nouveaux médicaments). Il faut utiliser dans la mesure du possible des paramètres et mesures des résultats similaires. Les facteurs à considérer peuvent comprendre ce qui suit :

- les avantages et les risques dans le contexte des pratiques médicales actuelles;
- l'évolution des connaissances par rapport aux avantages et risques du produit;
- les limitations de l'évaluation des avantages et des risques (p. ex. les incertitudes importantes ou des inconnues).

## 2.5 Conclusions et mesures d'atténuation des risques

### 2.5.1 Conclusions

Résumer la conclusion élaborée à travers l'analyse des avantages et des risques du produit avec une justification brève, qui indique s'il y a eu des changements au profil des avantages et des risques du produit.

### 2.5.2 Mesures d'atténuation des risques

S'il y a lieu, cette section décrit les mesures d'atténuation des risques si le profil des avantages et des risques a changé.





### 3 Pour plus d'information

Si vous avez des questions ou des commentaires concernant ce document, vous pouvez contacter :

Santé Canada  
Direction générale des produits de santé et des aliments  
Direction des produits de santé commercialisés  
Indice de l'adresse 1912C  
Ottawa, Ontario  
K1A 0K9  
Courriel : [hc.mhpd-dpsc.sc@canada.ca](mailto:hc.mhpd-dpsc.sc@canada.ca)  
Téléphone : 613-954-6522  
Télécopieur : 613-941-5366  
Téléimprimeur : 1-800-465-7735 (Service Canada)



## Annexe 1 : Sections qui peuvent être utilisées ou réutilisées à partir des mises à jours des rapports périodiques d'innocuité et des rapports périodiques d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR)

Évaluation des avantages et des risques	Mises à jours des rapports périodiques d'innocuité	Rapport périodique d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR) <sup>1</sup>
Renseignements généraux : renseignements sur le produit, son utilisation, l'estimation de l'exposition, les interventions d'innocuité antérieures, les maladies et troubles, et les autres options de traitement	Sections : 1, 3, 4, 5	Sections : 1, 3, 4, 5
*Caractérisation de l'enjeu d'innocuité : analyse et preuves de l'enjeu d'innocuité, y compris le contexte médical	Non compris	Non compris
Évaluation et caractérisation des avantages : preuves de l'efficacité réelle et potentielle, propriétés pharmacologiques pertinentes du produit et des métabolites, comparaison avec d'autres traitements alternatifs soutenue par des données d'essais cliniques et des études observationnelles	Non compris	Section 17 (demande une analyse plus poussée)
Évaluation et caractérisation des risques : risques associés qui ont été identifiés avant et après la mise en marché	Non compris	Sections : 13, 15, 16
Évaluation du profil des avantages et des risques : contient le contexte et la justification pour la décision finale sur le profil des avantages et des risques du produit, l'analyse quantitative ou semi-quantitative est requise	Non compris	Section 18 (demande une analyse plus poussée)
Conclusions finales et mesures d'atténuation des risques: mesures de suivi incluant une analyse des répercussions	Non compris	Section 19 (demande une analyse plus poussée)

\*Les renseignements sur le produit peuvent se trouver dans le Plan de gestion des risques (PGR)



## Annexe 2 : Définitions et abréviations

**Avantage<sup>2</sup>** : Effets favorisant le bien-être physique, émotionnel ou économique.

**Causalité** : Évaluation médicale de la relation entre un événement indésirable et un produit thérapeutique.

**Détenteurs d'une autorisation de mise en marché (DAMM)<sup>3</sup>** : Également appelé le fabricant, le DAMM est l'entité juridique détentrice de l'avis de conformité, de l'identification numérique des drogues (DIN) ou qui a obtenu l'autorisation d'entreprendre des essais cliniques au Canada.

**Efficacité potentielle<sup>4</sup>** : La capacité d'un médicament ou d'une technique médicale de produire l'effet bénéfique escompté chez les personnes d'une population définie présentant un problème médical donné, dans des conditions d'utilisation idéales.

**Efficacité réelle<sup>4</sup>** : Effet qu'un médicament ou une technique médicale est censé produire ou qui lui est attribué lorsqu'il est utilisé comme prescrit, recommandé ou en conformité avec les mentions sur l'étiquette. Remarque : l'efficacité réelle s'entend de la mesure dans laquelle un médicament produit l'effet prévu dans le milieu clinique habituel (« le monde réel ») et témoigne de son incidence dans la communauté (avantages observés à l'échelon de la population.).

**Évaluation des avantages et des risques** : Méthode d'évaluation de l'utilité d'un médicament pour une indication particulière, compte tenu des avantages et des risques associés à celui-ci dans des conditions normales d'utilisation.

**Événement indésirable<sup>5</sup>** : Toute manifestation médicale importune qui est observée chez un patient à la suite de l'administration d'un produit de santé, sans qu'il y ait nécessairement de lien avec le traitement. Un événement indésirable peut donc être tout signe défavorable et non intentionnel (p. ex. un résultat de laboratoire anormal), symptôme ou maladie, accompagnant temporellement l'usage d'un médicament, qu'il soit ou non considéré comme étant lié à ce produit.

**Indication d'emploi** : Énoncé qui circonscrit l'emploi d'un produit thérapeutique en décrivant, notamment, l'état pathologique, les affections ou symptômes et, s'il y a lieu, la population visée par le produit autorisé par Santé Canada. L'indication d'emploi fait partie des conditions détaillées de l'Autorisation de mise en marché dans la monographie de produit (MP) accompagnant l'Avis de conformité (AC) ou dans le document attribuant une identification numérique des drogues (DIN) et sur l'étiquette du produit.

**Produit thérapeutique** : Pour les fins du présent document d'orientation, le terme « produit thérapeutique » désigne tout médicament, technique médicale, produit médicinal, produit thérapeutique, produit ou traitement prophylactique.

**Réaction indésirable à un médicament<sup>5</sup>** : Aux fins de ce document d'orientation, une réaction indésirable à un médicament est une réaction nocive et non intentionnelle à un médicament qui survient lorsque le médicament est utilisé 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.

**Risque<sup>2</sup>** : Mesure du préjudice éventuel pour la santé humaine pouvant découler de l'exposition à un produit dans certaines conditions d'emploi, en conjonction avec la probabilité que le préjudice se produise.

### Abréviations

VI :	Volet information
DAMM :	Détenteur d'une autorisation de mise sur le marché
DNM :	Demande normalisée de MedDRA ou « standardised MedDRA queries (SMQ) »
SOC :	Classe par système et organe ou « system Organ Class »
MedDRA :	Le dictionnaire médical des affaires réglementaires



## Annexe 3: Références

- 1 **International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.** ICH guideline E2C (R2) Periodic benefit-risk evaluation report (PBRER). Genève: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2012.
- 2 **Santé Canada.** [Cadre décisionnel de Santé Canada pour la détermination, l'évaluation et la gestion des risques pour la santé - Le 1er août 2000.](#) [en ligne] le 25 février 2011. [cité : le 19 octobre 2018.] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/organisation/a-propos-sante-canada/rapports-publications/direction-generale-produits-sante-aliments/cadre-decisionnel-sante-canada-determination-evaluation-gestion-risques-sante.html>
- 3 **Santé Canada.** [Document d'orientation à l'intention de l'industrie - Diffusion par les détenteurs d'une autorisation de mise sur le marché de communications aux professionnels de la santé et de communications au public.](#) [en ligne] le 28 mai 2010. [cité : le 19 octobre 2018.] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/rapports-publications/medeffet-canada/document-orientation-intention-industrie-diffusion-detenteurs-autorisation-mise-marche-communications-professionnels-sante-communications-public-sante.html>
- 4 **CIOMS IV.** [Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals.](#) Suisse: Council 548 for International Organizations of Medical Sciences, 1998. <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/benefit-risk.pdf>
- 5 **Santé Canada.** [Déclaration des effets indésirables des produits de santé commercialisés - Document d'orientation à l'intention de l'industrie.](#) [en ligne] le 23 mai 2018. [cité : le 19 octobre 2018] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/rapports-publications/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables-produits-sante-commercialises-orientation-industrie.html>