



# 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

ICH thème E2A

Publication autorisée par le  
ministre de la Santé

1995

**Direction générale des produits de santé et des aliments**

Notre Mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.

*Santé Canada*

Le mandat de la DGPSA est d'adopter une approche intégrée à la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments:

- en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et des Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de la santé et des aliments;
- et en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé.

*Direction générale des produits de santé et des aliments*

## **LAISSEZ VOTRE ORDINATEUR FAIRE LES RECHERCHES!**

...Vous voulez savoir comment commercialiser un nouveau médicament?

...Vous souhaitez obtenir des renseignements au sujet du processus de réglementation des médicaments?

...Vous voulez connaître quels sont les médicaments les plus récemment autorisés au Canada?

...Vous souhaitez avoir un accès direct à nos formulaires et à nos politiques?

...Vous voulez connaître quelles sont les contraintes en matière d' étiquetage des médicaments?

Vous pouvez obtenir ces renseignements et plusieurs autres en consultant

**le site web de la direction des produits thérapeutiques / direction des produits biologiques et des thérapies génétiques / direction des produits de santé commercialisés**

à

**<http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/>**

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 1995

Disponible au Canada par l'entremise de  
Santé Canada - Publications  
Edifice Brooke Claxton, L. A. #0913A  
Pré Tunney  
OTTAWA (Ontario)  
K1A 0K9

téléphone : (613) 954-5995

télécopieur : (613) 941-5366

***also available in English under the following Title:*** Clinical Safety Data Management Definitions and Standards for Expedited Reporting

N° de catalogue H42-2/67-8-1995F

## AVANT-PROPOS

La présente ligne directrice a été élaborée par un groupe d'experts de l'ICH et a fait l'objet de consultations, menées par les organismes de réglementation, conformément au processus de l'ICH. Le Comité directeur de l'ICH en a approuvé la version finale et en a recommandé l'adoption par les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis.

En adoptant cette ligne directrice de l'ICH, Santé Canada fait siens les principes et les pratiques qui y sont énoncés. Ce document devrait être lu en parallèle avec l'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

Les lignes directrices 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 servent également de guide au personnel lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer les mandats d'une façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices 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. Ces autres approches devraient être examinées préalablement en consultation avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Corollairement à ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice, et ce, 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 documenter clairement ses décisions.

## TABLE DES MATIÈRES

1.	INTRODUCTION .....	<u>1</u>
2.	DÉFINITIONS ET TERMES ASSOCIÉS AU CONTEXTE CLINIQUE D'INNOCUITÉ	<u>2</u>
A.	Termes de base .....	<u>2</u>
1.	<i>Événement indésirable</i> .....	<u>2</u>
2.	<i>Effet indésirable du médicament (EIM)</i> .....	<u>2</u>
3.	<i>Effet indésirable imprévisible du médicament</i> .....	<u>3</u>
B.	Événement ou effet indésirable sérieux du médicament .....	<u>3</u>
C.	Caractère prévisible d'un effet indésirable .....	<u>5</u>
3.	NORMES RELATIVES À LA DÉCLARATION RAPIDE .....	<u>5</u>
A.	Ce qu'il faut signaler .....	<u>5</u>
1.	<i>Cas uniques d'EIM sérieux et imprévisibles</i> .....	<u>5</u>
2.	<i>Autres observations</i> .....	<u>7</u>
B.	Délais prescrits pour la déclaration .....	<u>7</u>
1.	<i>EIM imprévisibles fatals ou menaçant la vie du patient</i> .....	<u>7</u>
2.	<i>Tout autre EIM imprévisible sérieux</i> .....	<u>8</u>
3.	<i>Critères minimaux de déclaration</i> .....	<u>8</u>
C.	Mode de déclaration .....	<u>8</u>
D.	Essais réalisés à simple ou à double insu .....	<u>8</u>
E.	Divers .....	<u>9</u>
1.	<i>Effets associés au produit de comparaison actif ou au placebo</i> .....	<u>9</u>
2.	<i>Produits à présentations ou à usages multiples</i> .....	<u>10</u>
3.	<i>Événements survenant après l'étude</i> .....	<u>10</u>
F.	Transmettre aux chercheurs et aux comités d'éthique (ou conseils d'évaluation des institutions) les nouvelles données sur l'innocuité .....	<u>11</u>
	ANNEXE 1 .....	<u>12</u>

## 1. INTRODUCTION

Il importe d'harmoniser la collecte des données cliniques sur l'innocuité des médicaments et, si nécessaire, la prise de mesures à la suite de renseignements particulièrement importants recueillis durant la phase de développement du médicament. En conséquence, l'établissement concerté des définitions, des termes ainsi que des techniques assureront l'uniformité des normes de bonnes pratiques cliniques dans ce domaine. Les initiatives déjà prises par les groupes de travail CIOMS-I et CIOMS-II pour les médicaments sur le marché quant aux déclarations rapides et aux mises à jour périodiques, respectivement, constituent des précédents et des modèles importants. Des circonstances particulières peuvent parfois s'appliquer dans le cas de nouveaux produits médicinaux, surtout aux premiers stades de leur développement et avant leur commercialisation. En retour, on doit reconnaître qu'un produit médicinal ne se trouve pas à la même phase de développement ou de commercialisation dans tous les pays. En outre, les données obtenues après la mise en marché du médicament intéresseront les organismes de réglementation des pays où il est encore soumis à des études (phase 1, 2 ou 3). C'est pourquoi il est tout aussi pratique que prudent de considérer comme interdépendants les concepts et les pratiques de déclaration relative à l'innocuité des médicaments, tant avant qu'après leur mise en marché; il faut également reconnaître qu'au sein des organismes de réglementation et des sociétés pharmaceutiques, la responsabilité de l'innocuité d'un médicament peut relever de différents services, selon la situation du produit (stade des études ou stade de la commercialisation).

Dans ce vaste domaine qu'est la gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments, deux points méritent de retenir notre attention au sujet de l'harmonisation:

- l'élaboration de définitions uniformisées et le choix de termes standard pour les aspects essentiels de la production de rapports cliniques sur l'innocuité;
- le mécanisme approprié de traitement des déclarations rapides, durant la phase de recherche (c.-à-d. de pré-autorisation).

Les dispositions de cette ligne directrice doivent être utilisées de concert avec les autres lignes directrices de l'ICH relatives aux bonnes pratiques cliniques.

## 2. DÉFINITIONS ET TERMES ASSOCIÉS AU CONTEXTE CLINIQUE D'INNOCUITÉ

### A. Termes de base

Plus de 30 centres collaborateurs du Centre international de pharmacovigilance de l'OMS (Uppsala, Suède) se sont entendus sur la définition des termes «événement indésirable», «effet (ou réaction) indésirable» et «effet indésirable imprévisible». [Edwards, I.R., et coll., Harmonisation in Pharmacovigilance. *Drug Safety* 10(2): 93-102, 1994.] Bien que ces définitions puissent se rapporter à un contexte d'essais cliniques, certaines modifications mineures permettraient de les adapter à des situations ayant trait aux stades de pré-autorisation, ou développement, des médicaments.

Les définitions suivantes ont été élaborées avec l'aide du Centre collaborateur de l'OMS:

#### 1. *Événement indésirable*

*Tout fait médical fâcheux se manifestant chez un patient ou un sujet participant à un essai clinique qui a reçu un produit pharmaceutique, et ne devant pas nécessairement présenter une relation de cause à effet avec le traitement en cours.*

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 médicinal, qu'il soit ou non considéré comme relié à ce produit.

#### 2. *Effet indésirable du médicament (EIM)*

Au cours des essais cliniques préalables à l'autorisation d'un nouveau produit médicinal ou d'un nouvel usage d'un tel produit, particulièrement avant l'établissement des doses thérapeutiques,

*Toute réaction nocive et non intentionnelle à un produit médicinal, se manifestant à quelque dose que ce soit, doit être considérée comme un effet indésirable du médicament.*

L'expression «réaction à un produit médicinal» signifie que la relation causale entre le produit médicinal et l'effet indésirable représente au moins une possibilité raisonnable, autrement dit, la relation entre les deux ne peut être rejetée d'emblée.

Pour les *produits médicaux commercialisés*, le *Rapport technique de l'OMS n° 498 [1972]* présente la définition suivante d'«effet indésirable du médicament», qui est largement acceptée dans un contexte de post-commercialisation:

*Toute réaction à un médicament qui est nocive et non intentionnelle, et qui se manifeste à des doses normalement utilisées chez des sujets humains pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie, ou la modification d'une fonction physiologique.*

L'ancien terme «effet secondaire» a été utilisé dans divers contextes, généralement pour décrire des effets négatifs (défavorables), mais également des effets positifs (favorables). Ce terme ne devra plus être utilisé et ne doit surtout pas être considéré comme un synonyme d'«effet indésirable» ou de «réaction indésirable».

### **3. Effet indésirable imprévisible du médicament**

*Un effet indésirable dont la nature ou l'intensité n'est pas conforme aux données se rapportant au produit (p. ex. Notice de l'expert clinique relative à un produit médicinal de recherche non autorisé).* (Section 3.C)

## **B. Événement ou effet indésirable sérieux du médicament**

Au cours des essais cliniques, il est possible que surviennent certains effets indésirables qui, s'ils semblent liés au produit administré (effets indésirables du médicament), peuvent être suffisamment importants pour entraîner des modifications notables dans le développement du produit médicinal (p. ex. dose, population visée, surveillance, formulaires de consentement). Cela s'avère particulièrement vrai dans le cas des effets qui, dans leur forme la plus sévère, menacent la vie ou les fonctions physiologiques. De tels effets doivent être signalés sans délai aux organismes de réglementation.

En conséquence, il nous faut des critères médicaux ou administratifs spéciaux pour définir les effets qui, soit par leur nature («sérieuse»), soit par les données importantes et imprévisibles qu'ils fournissent, justifient une déclaration rapide.

Les termes «sérieux» et «sévère» ne sont pas synonymes. L'explication suivante permettra d'éliminer toute confusion ou méprise :

On utilise souvent le terme «sévère» pour décrire l'intensité d'un incident précis (comme un infarctus du myocarde, léger, modéré ou sévère); cependant, l'importance médicale de l'événement en soi peut être relativement mineure (p. ex. une céphalée sévère). Par contre,

le terme «sérieux» s'applique à des effets ou à des critères généralement associés à des incidents qui menacent la vie ou les fonctions physiologiques du patient. Le caractère sérieux (et non l'intensité) d'un incident sert de guide pour définir s'il doit être signalé.

La définition suivante devrait englober l'esprit et le sens des diverses définitions réglementaires et autres, en élaboration ou en vigueur ailleurs:

*Un incident ou un effet (réaction) indésirable sérieux correspond à tout fait médical fâcheux qui, quelle que soit la dose de médicament:*

- *entraîne la mort;*
- *menace le pronostic vital;*

REMARQUE: L'expression «menace le pronostic vital» dans la définition de «sérieux» se rapporte à un incident au cours duquel le patient a failli mourir; il ne se rapporte pas à un incident qui *aurait pu éventuellement* causer la mort s'il avait été plus sévère.

- *exige l'hospitalisation du patient ou la prolongation de son hospitalisation;*
- *entraîne une invalidité ou une incapacité persistante ou marquée;*
- *est une malformation congénitale.*

On doit tenir compte de considérations d'ordre médical et scientifique pour justifier une déclaration rapide dans d'autres situations, comme des réactions importantes qui, dans l'immédiat, ne menacent pas le pronostic vital, n'entraînent pas la mort, ou n'exigent pas l'hospitalisation du patient, mais qui peuvent le mettre en danger ou exiger une intervention dans le but d'éviter l'une ou l'autre des conséquences énumérées ci-dessus. *En général, ces réactions doivent également être considérées comme sérieuses.*

Par exemple, il peut s'agir d'un traitement intensif administré à l'urgence de l'hôpital ou à la maison contre des bronchospasmes d'origine allergique; des dyscrasies sanguines ou des convulsions qui ne nécessitent pas l'hospitalisation; ou la pharmacodépendance ou l'abus de médicaments.



## C. Caractère prévisible d'un effet indésirable

La déclaration rapide vise à faire connaître aux organismes de réglementation, aux chercheurs et aux autres personnes intéressées les éléments d'information nouveaux et importants relatifs à des effets sérieux. En conséquence, cette déclaration devra généralement avoir trait à des incidents encore jamais observés ou documentés. Il faudra alors élaborer une ligne directrice indiquant comment définir le caractère prévisible ou imprévisible d'un événement (prévisible ou imprévisible en fonction de ce qui a déjà été observé et non par rapport à ce qui peut être anticipé à la lumière des propriétés pharmacologiques du médicament).

Comme la définition 2.A.3 l'indique, un effet indésirable «imprévisible» est un effet dont la nature ou l'intensité n'est pas conforme à l'information fournie par le ou les documents sources pertinents. Jusqu'à ce que les documents sources soient modifiés, toutes les autres manifestations de cet effet devront faire l'objet d'une déclaration rapide.

On doit se servir des documents ou des circonstances qui suivent pour déterminer si un incident ou effet indésirable est prévisible:

1. Dans un pays où la commercialisation d'un produit médicinal n'est pas encore autorisée, la notice de l'expert clinique produite par le fabricant du produit pharmaceutique est le document source à utiliser (section 3.F et ligne directrice de l'ICH relative à la notice de l'expert clinique).
2. Les rapports qui fournissent des éléments d'information complémentaires pertinents sur la spécificité ou l'intensité d'un EIM sérieux connu et déjà documenté constituent des effets imprévisibles. Autrement dit, un effet plus spécifique ou plus grave que la notice de l'expert clinique ne le décrit doit être considéré comme «imprévisible». Par exemple, a) une insuffisance rénale aiguë (EIM) et un rapport subséquent de néphrite interstitielle et b) une hépatite, puis un premier rapport de suivi indiquant une hépatite fulminante.

## 3. NORMES RELATIVES À LA DÉCLARATION RAPIDE

### A. Ce qu'il faut signaler

#### 1. Cas uniques d'EIM sérieux et imprévisibles

Tous les effets indésirables de médicaments (EIM) qui sont à la fois sérieux et imprévisibles doivent faire l'objet d'une déclaration rapide. Cette norme s'applique aux déclarations provenant de sources ponctuelles et de tout autre type d'études cliniques ou épidémiologiques,

quelles qu'en soient la conception ou le but. Elle s'applique également aux cas qui ne sont pas directement signalés au promoteur ou au fabricant (par exemple, ceux dont il est question dans les registres d'EIM des organismes de réglementation ou dans les publications). La source d'une déclaration (étude clinique, source ponctuelle ou autre) doit toujours être précisée.

En règle générale, les réactions sérieuses mais prévisibles ne doivent pas faire l'objet d'une déclaration rapide. 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 non plus 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*.

Tout élément d'information obtenu par un promoteur ou un fabricant au sujet d'événements sérieux et imprévisibles doit être déclaré rapidement aux organismes de réglementation appropriés si les critères minimaux de déclaration rapide sont satisfaits (section 3.B).

Pour les cas survenant au cours des essais cliniques, la cause de l'incident doit être évaluée. Tous les incidents que le professionnel de la santé ou le promoteur produisant le rapport considère comme pouvant raisonnablement présenter une relation de cause à effet avec le produit médicinal sont en fait des EIM. Aux fins de la déclaration, les effets indésirables associés à des médicaments sur le marché (rapports ponctuels) mettent habituellement en jeu une relation de cause à effet.

On utilise de nombreux termes et de multiples échelles pour décrire le degré de causalité entre un produit médicinal et un événement, comme «certainement», «assurément», «probablement», «éventuellement» («peut-être») ou «vraisemblablement» reliés ou non. Des expressions comme «relation plausible», «causalité soupçonnée» ou «relation causale ne pouvant pas être rejetée d'emblée» peuvent également servir à indiquer une relation de cause à effet. Il n'existe toutefois pas encore de nomenclature internationale standard à ce titre. L'expression «relation causale raisonnable» signifie en général que certains faits (preuves) ou arguments militent en faveur de l'existence d'une relation de cause à effet.

## 2. *Autres observations*

En plus des cas uniques d'événements ou d'effets indésirables «sérieux», certaines situations peuvent exiger une déclaration rapide aux organismes de réglementation; dans chaque cas, on doit tenir compte de considérations médicales et scientifiques pertinentes. En général, lorsque l'information recueillie pourrait influencer sur l'évaluation avantages-risques d'un produit médicinal 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 un EIM sérieux «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 (p. ex. cancérogénicité) ayant trait à l'innocuité du produit, provenant d'une étude animale toute récente.

## B. **Délais prescrits pour la déclaration**

### 1. *EIM imprévisibles fatals ou menaçant la vie du patient*

Certains EIM peuvent se révéler suffisamment inquiétants pour justifier une déclaration très rapide aux organismes de réglementation des pays où la mise en marché du produit médicinal, ou son indication, sa composition ou la population visée ne sont pas encore autorisées: de tels rapports peuvent amener les autorités à envisager l'interruption ou la restriction dans une certaine mesure du programme d'études cliniques. Les EIM imprévisibles fatals ou menaçant le pronostic vital qui surviennent *au cours des essais cliniques* doivent faire l'objet d'une déclaration dans les plus brefs délais. Les organismes de réglementation doivent être avertis (par téléphone, par télécopieur ou par la poste) aussitôt que possible, et au plus tard sept jours civils après que le promoteur a pris connaissance du fait qu'un tel cas est justifié; un rapport complet sur la situation doit ensuite leur parvenir dans les huit jours civils qui suivent. Ce rapport doit présenter une évaluation de l'importance et des conséquences des faits observés, ainsi que tout autre cas antérieur pertinent survenu avec le même produit médicinal ou un produit similaire.

## **2. Tout autre EIM imprévisible sérieux**

Les EIM imprévisibles et sérieux qui ne sont pas fatals et qui ne menacent pas le pronostic vital doivent être transmis aussitôt que possible, et au plus tard 15 jours civils après que le promoteur a pris connaissance du fait que le cas répond aux critères minimaux de déclaration rapide.

## **3. Critères minimaux de déclaration**

Il est possible que l'information permettant de décrire et d'évaluer formellement une situation ne puisse être obtenue ou fournie dans les délais prescrits. Néanmoins, aux fins de la réglementation, les déclarations initiales doivent être transmises dans les délais prescrits, pourvu qu'elles contiennent les renseignements de base suivants: un patient identifiable; un produit médicinal soupçonné; une source identifiable; et un événement ou un résultat pouvant être considéré comme sérieux et imprévisible et pour lequel, dans le cadre d'essais cliniques, une relation de cause à effet peut raisonnablement être avancée. Les renseignements complémentaires (suivi) doivent être activement recueillis et soumis aux autorités compétentes dès que possible.

## **C. Mode de déclaration**

Le formulaire du CIOMS-I est la norme généralement acceptée pour la déclaration rapide d'un événement indésirable. 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 à l'Annexe 1; de plus, il faut déployer les efforts nécessaires pour obtenir les données qui n'ont pu être fournies dans la déclaration rapide, et les transmettre dès que possible (section 3.B).

Tous les rapports doivent être envoyés aux organismes de réglementation ou aux autres groupes officiels qui les demandent (selon les exigences locales), dans les pays où le médicament est au stade du développement.

## **D. Essais réalisés à simple ou à double insu**

Lorsque le promoteur et le chercheur ne savent pas ce que le patient reçoit (comme dans une étude à double insu), la survenue d'un événement sérieux amène les parties intéressées à prendre une décision quant à l'opportunité de «rompre» l'insu et de prendre connaissance du traitement administré au patient en question. Si le chercheur sait ce qu'il administre produit à l'étude, produit de comparaison, placebo ou dose au patient, il est vraisemblable que le promoteur saura lui aussi ce que reçoit ce patient. Même

s'il est avantageux de maintenir l'insu pour tous les patients jusqu'à l'analyse finale des résultats, lorsqu'on juge qu'un effet indésirable sérieux doit faire l'objet d'une déclaration rapide, il est recommandé que le promoteur sache uniquement ce que le patient en cause reçoit, même si le chercheur ne le sait pas. Il est également recommandé que, si la situation le permet, l'insu soit maintenu pour les responsables de l'analyse et de l'interprétation des résultats, comme les biométriciens, à la fin de l'étude.

Le maintien de l'insu dans les circonstances décrites ci-dessus comportent plusieurs inconvénients qui l'emportent sur les avantages. Il favorise l'accumulation de déclarations se rapportant au placebo et au produit de comparaison (généralement un produit déjà sur le marché). Lorsque le traitement finit par être connu, parfois des semaines ou des mois après la déclaration, on doit s'assurer que les bases de données de la société pharmaceutique et des organismes de réglementation sont mises à jour. Dans le cas d'un événement sérieux, nouveau et éventuellement relié au produit médicamenteux, et si la notice de l'expert clinique est mise à jour, il n'est pas approprié et il peut être trompeur de transmettre les nouvelles données aux parties intéressées tout en maintenant l'insu. De plus, la divulgation de ces renseignements pour un seul patient a généralement des conséquences minimales, voire négligeables, sur l'essai clinique ou sur l'analyse finale des résultats de l'étude.

Toutefois, lorsqu'un événement fatal ou tout autre événement «sérieux» constitue le paramètre principal d'un essai clinique, la divulgation du traitement peut compromettre l'intégrité de l'étude. Dans de telles circonstances ou dans une situation similaire, il peut être approprié de s'entendre à l'avance avec les organismes de réglementation sur la manière de traiter les événements sérieux qui seraient considérés comme reliés à la maladie et ne devraient, par conséquent, pas faire systématiquement l'objet d'une déclaration rapide.

## **E. Divers**

### ***1. Effets associés au produit de comparaison actif ou au placebo***

Le promoteur doit décider si les effets du médicament de comparaison actif doivent être signalés à l'autre fabricant ou aux organismes de réglementation concernés, ou à ces deux parties. Le promoteur est néanmoins tenu de signaler de tels événements soit au fabricant du produit de comparaison, soit aux organismes de réglementation appropriés. Les événements associés à un placebo ne correspondent généralement pas aux critères d'EIM et ne doivent pas, par conséquent, faire l'objet d'une déclaration rapide.

## **2. Produits à présentations ou à usages multiples**

Pour éviter toute ambiguïté et toute incertitude, un EIM devant faire l'objet d'une déclaration rapide en regard de l'une des présentations du produit (p. ex. forme pharmaceutique, composition, système de libération) ou de l'un des usages du produit (p. ex. indication ou population) doit être signalé ou mentionné dans les documents réglementaires se rapportant aux autres présentations et usages de ce produit.

Il n'est pas rare que plus d'une présentation - forme pharmaceutique, composition ou système de libération (oral, im, iv, topique ou autres) - du ou des composés pharmacologiquement actifs soit à l'étude ou sur le marché; et les profils d'innocuité de ces différentes présentations peuvent varier de façon marquée. Le même raisonnement s'applique aux indications d'un produit ou aux populations visées par ce produit (par exemple, administration d'une dose unique par opposition à administration prolongée). Le caractère «prévisible» peut alors dépendre du produit ou de son usage, et il faut alors parfois consulter plusieurs notices de l'expert clinique distinctes. Ces documents sont cependant censés fournir l'information au sujet des EIM se rapportant à toutes les présentations et indications du produit. Dans certains cas, ils peuvent également contenir une analyse distincte de l'information sur l'innocuité d'un produit en particulier ou de l'un de ses usages.

Il est recommandé que tout effet indésirable devant faire l'objet d'une déclaration rapide qui est observé pour l'une des présentations ou l'un des usages du produit soit mentionné dans les documents de réglementation portant sur les autres présentations et usages de ce produit. Cette pratique peut occasionner, dans une certaine mesure, des déclarations excessives ou inutiles (par exemple, un rapport sur une phlébite associée à l'injection intraveineuse d'un produit, qui serait envoyé aux autorités d'un pays où seule la présentation orale est à l'étude ou sur le marché). Par contre, toute omission est ainsi évitée.

## **3. Événements survenant après l'étude**

Même si le promoteur ne recherche ni ne recueille systématiquement ce type de données, il est possible qu'un chercheur signale au promoteur des événements indésirables sérieux qui sont survenus après la fin de l'essai clinique (y compris tout suivi subséquent au traitement requis dans le cadre de l'étude). Aux fins des déclarations rapides, on doit considérer ces effets comme s'ils avaient eu lieu au cours de l'étude. Il faut alors évaluer la relation de causalité et déterminer le caractère «prévisible» de l'événement pour savoir s'il doit faire ou non l'objet d'une déclaration rapide.

**F. Transmettre aux chercheurs et aux comités d'éthique (ou conseils d'évaluation des institutions) les nouvelles données sur l'innocuité**

Les normes internationales au sujet de la transmission de cette information font l'objet de discussion dans les lignes directrices de bonnes pratiques cliniques de l'ICH, ainsi que dans le supplément de la «ligne directrice concernant la notice de l'expert clinique». En général, le promoteur d'une étude doit apporter les modifications nécessaires à la notice de l'expert clinique, conformément aux exigences réglementaires locales, de façon que les données sur l'innocuité soient à jour.

## ANNEXE 1

### **Données essentielles à inclure dans les déclarations rapides d'effets indésirables sérieux de médicaments**

La liste qui suit a été dressée d'après des listes précédemment établies, notamment celle «du CIOMS-I», le Centre international de pharmacovigilance de l'OMS, et divers formulaires et lignes directrices provenant des organismes de réglementation. Certains renseignements ne s'appliquent pas à toutes les circonstances. Les déclarations rapides doivent comprendre les renseignements de base suivants : un patient identifiable; un produit médicinal soupçonné; une source identifiable; et un événement ou un fait pouvant être considéré comme sérieux et imprévisible et pour lequel, dans le cadre d'essais cliniques, une relation de cause à effet peut raisonnablement être avancée. Les renseignements complémentaires (suivi) doivent être activement recueillis et soumis aux autorités compétentes dès que possible.

#### **1. Données sur le patient**

Initiales

Autre moyen d'identification, selon le cas (p. ex. numéro du sujet, dans le cadre de l'essai clinique)

Sexe

Âge ou-et date de naissance

Poids

Taille

#### **2. Produit médicinal soupçonné**

Nom commercial indiqué

Dénomination commune internationale

Numéro de lot

Indications pour lesquelles le produit médicinal en question a été prescrit ou mis à l'essai

Forme pharmaceutique et dosage

Dose quotidienne et schéma posologique (préciser les unités, p. ex. mg, mL, mg/kg)

Voie d'administration

Date et heure du début du traitement

Date et heure de la fin du traitement, ou durée du traitement



**3. Autre(s) traitement(s)**

Dans le cas de traitements concomitants par d'autres produits médicaux (y compris les produits en vente libre) ou par des produits non médicaux, on doit fournir les mêmes renseignements que pour le produit en question.

**4. Détails sur le ou les effets indésirables soupçonnés**

On doit fournir une description complète des effets observés, y compris le site et l'intensité, ainsi que le ou les critères permettant de considérer l'événement comme sérieux. En plus d'une description des signes et des symptômes, on doit, dans la mesure du possible, tenter de poser un diagnostic.

Date (et heure) des premières manifestations

Date (et heure) de la fin des manifestations, ou durée de l'effet

Information sur l'interruption et la reprise du traitement

Lieu (p. ex. hôpital, service de consultations externes, domicile, centre d'accueil)

**Résultat:** information sur la guérison et toute séquelle; tests ou-et traitements précis qui auraient pu être nécessaires, et leurs résultats; dans le cas d'une issue fatale, la cause du décès et un commentaire sur la relation éventuelle entre l'effet indésirable soupçonné et le décès. Si possible, fournir un rapport d'autopsie ou de tout autre examen post-mortem (y compris le rapport du coroner). Autres: tout renseignement susceptible de faciliter, l'évaluation du cas, comme les antécédents médicaux, notamment les allergies, l'abus de drogues ou d'alcool; antécédents familiaux; résultats provenant d'études particulières.

**5. Données sur la personne qui a déclaré l'événement (EIM soupçonné)**

Nom

Adresse

Numéro de téléphone

Profession et spécialité

**6. Détails administratifs et données sur le promoteur ou-et le fabricant**

Source du rapport: déclaration ponctuelle, étude clinique (détails s.v.p.), publication (fournir une copie), autre

Date à laquelle le promoteur ou le fabricant a reçu le rapport

Pays où est survenu l'événement

Type de rapport présenté aux autorités: initial, suivi (premier, deuxième, ou autre)

Nom et adresse du promoteur, du fabricant, de la société pharmaceutique

Nom, adresse, numéros de téléphone et de télécopieur de la personne ressource dans l'établissement ou l'entreprise d'où provient la déclaration

Code d'identification, numéro du dossier d'autorisation de mise en marché,  
numéro de l'essai clinique du produit en question (p. ex. numéro DNR ou CTX, numéro  
PDN)  
Numéro du cas utilisé par le promoteur ou le fabricant (on doit toujours utiliser le même  
numéro pour tous les rapports ayant trait à ce cas).