

Modes opératoires normalisés (MON12FR01)

Gestion des réactions indésirables et des incidents thérapeutiques lors d'essais cliniques

Direction de l'enseignement universitaire et de la recherche (DEUR)

Seule la version électronique de ce document fait foi.



MON12FR01 Gestion des réactions indésirables et des incidents thérapeutiques lors d'essais cliniques

Propriétaire : Direction de l'enseignement universitaire et de la recherche (DEUR)

Destinataire(s) : Chercheurs et chercheurs qualifiés menant des projets de recherche clinique au CCSMTL, membres de leurs équipes de recherche, ainsi que tout le personnel de l'établissement impliqué en recherche clinique au CCSMTL ou sous ses auspices.

Adopté par : Comité de coordination clinique et universitaire

Date d'adoption de la présente version :

2023-06-06

(correspond à la date d'entrée en vigueur)

Date de révision de la présente version :

2026-06-06

(variable : 1, 2 ou 3 ans)

1. APPROBATION DU MON

Nom et titre d'emploi	Signature	Date
Annie-Kim Gilbert, Directrice de l'enseignement universitaire et de la recherche		2023-06-01
Anik Nolet, Conseillère cadre en éthique de la recherche, Direction de l'enseignement universitaire et de la recherche		2023-06-01

2. PRÉAMBULE

Le Conseil international sur l'harmonisation (CIH) a développé des normes et lignes directrices inhérentes aux bonnes pratiques cliniques (BPC). Au Canada, ces normes et lignes directrices s'appliquent à la recherche clinique sous l'égide de Santé Canada et doivent être traduites par des modes opératoires normalisés (MON) dans des établissements comme le CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal (CCSMTL).

Les MON sont des instructions détaillées et écrites visant à assurer l'accomplissement uniforme d'une tâche particulière. Les MON du CCSMTL ont été développés afin de répondre à ces exigences réglementaires.

3. OBJECTIF

Ce MON décrit les différentes procédures 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 de recherche 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.

4. CHAMPS D'APPLICATION

Ce MON s'adresse aux chercheurs et aux chercheurs qualifiés (définis par Santé Canada comme étant des médecins ou dentistes) menant des essais cliniques au CCSMTL, encadrés par Santé Canada, ainsi qu'au CER évaluateur de ces essais cliniques.

Les MON concernent les études provenant de l'industrie, mais aussi tout essai clinique ayant lieu dans l'établissement ou sous ses auspices.

5. RESPONSABILITÉS

5.1. Le chercheur-principal / chercheur qualifié est responsable de :

5.1.1. 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 de santé survenant pendant et après le projet de recherche clinique ;

5.1.2. Tenir le participant informé des maladies intercurrentes nécessitant des soins médicaux (Conseil international d'harmonisation (CIH) 4.3.2.) ;

5.1.3. 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) ;

5.1.4. 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.) ;

5.1.5. Rapporter au promoteur tout événement indésirable en respectant les délais établis selon la gravité de l'événement et son caractère, prévisible ou non ;

5.1.6. Rapporter au CÉR évaluateur, selon les exigences de ce dernier, tous les événements indésirables graves (CIH 3.3.8).

Les responsabilités décrites dans le présent MON peuvent être déléguées. Il est important de bien documenter cette délégation et de s'assurer que la personne à qui une responsabilité est déléguée possèdent les compétences pour assurer cette responsabilité (MON02 et MON18).

5.2. Le promoteur est responsable de :

5.2.1. Évaluer de façon continue l'innocuité du produit à l'étude ;

5.2.2. Rapporter aux organismes réglementaires et aux autres établissements, si applicable, toutes les réactions indésirables à un médicament, qui sont à la fois graves et inattendues.

5.3. Le CSMTL est responsables de :

5.3.1. 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.

6. DÉFINITIONS

Pour une liste exhaustive des définitions, se référer au *Lexique des définitions pour les Modes opératoires normalisés du CCSMTL*.

7. PROCÉDURES

7.1. Directives générales

7.1.1. 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 (RI) et les incidents thérapeutiques (IT) doivent être décrites dans le protocole de recherche.

7.1.2. 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.

7.1.3. Le chercheur principal/chercheur qualifié doit respecter les exigences réglementaires applicables concernant l'obligation de signaler les incidents thérapeutiques graves (ITG) et réactions indésirables graves et imprévues (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).

7.1.4. Les soins médicaux dispensés aux participants doivent toujours être supervisés par un médecin qualifié (CIH/BPC 2.7).

7.2. Collecte de données cliniques reliées aux événements indésirables

7.2.1. 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.

7.2.2. 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'incident thérapeutique ou la réaction indésirable.

7.2.3. 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.

7.2.4. 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 au traitement (causalité à l'égard du produit à l'étude), si applicable. Elles faciliteront la rédaction des rapports de déclaration adressés au promoteur et aux instances appropriées.

7.3. Évaluation des événements indésirables

7.3.1. Tous les événements indésirables (IT, ITG, RI, RIG), peu importe leur gravité de même que toute anomalie de laboratoire, doivent être rapportés au chercheur principal/chercheur qualifié pour évaluation.

7.3.2. 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 ou 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 selon la réapparition ou non des IT, ITG, RI ou RIG.

7.4. 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).

7.4.1. Déclaration au promoteur

7.4.1.1. 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.).

7.4.1.2. 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 rapides.

7.4.1.3. 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.

7.4.1.4. Toutes les déclarations doivent être consignées, de manière précise et régulière, dans les documents essentiels liés à l'étude.

7.4.1.5. Le promoteur est chargé de présenter les déclarations aux organismes de réglementation.

7.4.2. Déclaration au CER évaluateur

7.4.2.1. La déclaration au CER évaluateur doit se faire dans les meilleurs délais, selon les critères et directives établies par ce dernier. Il incombe au chercheur principal de se renseigner sur ces critères et directives.

7.4.2.2. Les déclarations au CER évaluateur doivent se faire via le logiciel Nagano en complétant le formulaire F5. Les ITG/RIG seront communiqués aux établissements concernés par le CER évaluateur 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.

7.4.3. Déclaration aux organismes réglementaires

7.4.3.1. Le promoteur doit, dans le cas d'essais cliniques, respecter les exigences réglementaires de Santé Canada concernant la déclaration rapide des ITG/RIG.

7.4.3.2. 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.

7.4.3.3. 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 suivants 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 qui s'est produit au Canada et qui a entraîné la mort ou une détérioration grave de l'état de santé d'un sujet, utilisateur ou autre personne (Règlement sur les instruments médicaux, article 60 a(ii)).

7.4.3.4. Les délais prescrits pour la déclaration des ITG/RIG non fatals et qui ne menacent pas la vie :

- a. Essais cliniques avec médicaments : dans les 15 jours civils suivant la prise de connaissance de l'événement ;
- b. Essais cliniques avec instruments médicaux : 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 (Règlement sur les instruments médicaux, article 60 a(ii)).

7.4.3.5. 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.

7.4.3.6. Si un protocole est assujéti à une réglementation autre que canadienne, celle-ci doit être respectée. Toutefois, les États-Unis, le Japon et l'Union Européenne adhèrent tous aux principes réglementaires des BPC de la CIH.

7.4.3.7. 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.

7.4.3.8. Malgré l'article précédent, lorsque l'information recueillie pourrait influencer 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 doit être faite. 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.

7.4.3.9. 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>

7.4.3.10. 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#annexe>

7.5. Processus de consentement continu

7.5.1. 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 recrutés soient informés par le biais d'une lettre ; ou
- b. Qu'ils signent un nouveau FIC incluant cette nouvelle information.

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

7.6.1. 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.

8. RÉFÉRENCES

- Centre de recherche de l'IUGM (2020). Modes opératoires normalisés. Montréal : Direction de l'enseignement universitaire et de la recherche du CCSMTL.
- Centre de recherche du CHUQ (2019). Modes opératoires normalisés. Québec : Centre de recherche du CHUQ.
- Centre de recherche du CHUS (2018). Modes opératoires normalisés. Sherbrooke : Centre de recherche du CHUS.
- CISSS de Laval (2018). Modes opératoires normalisés. Laval. Direction de l'enseignement universitaire et de la recherche CISSSL.
- CIUSSS CCSMTL (2022). Cadre réglementaire de la recherche de recherche (RE-300-002). Direction de l'enseignement universitaire et de la recherche. Montréal : CCSMTL.
- CIUSSS CCSMTL (2023). Modes opératoires normalisés (ex. MON05FR01). Direction de l'enseignement universitaire et de la recherche. Montréal : CCSMTL.
- CIUSSS NÎM (2019). Modes opératoires normalisés. Montréal : Centre de recherche-CIUSSS-NÎM.

- 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. Repéré à https://ethics.gc.ca/fra/policy-politique_tcps2-eptc2_2018.html
- Fonds de la recherche en santé du Québec (2008). Standards du FRSQ sur l'éthique de la recherche en santé humaine et l'intégrité scientifique. Repéré à https://frq.gouv.qc.ca/app/uploads/2021/03/standards_frsq_ethique_recherche_humain_2009.pdf
- Food and Drug Administration (FDA). (2018). Code of Federal Regulation (CFR). Volume 1, Titre 21. États-Unis. Repéré à <https://www.fda.gov/regulatory-information/laws-enforced-fda/federal-food-drug-and-cosmetic-act-fdc-act>
- Santé Canada (2011). Déclaration des effets indésirables des produits de santé commercialisés Document d'orientation à l'intention de l'industrie. Ottawa : Gouvernement du Canada. Repéré à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/rapports-publications/medeffet-canada/document-orientation-intention-industrie-declaration-effets-indesirables-produits-sante-commercialises-sante-canada-2011.html>
- 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. Repéré à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables/declaration-obligatoire-hopitaux/medicaments-instruments/orientation.html>
- Santé Canada (1995). 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. Ottawa : Gouvernement du Canada. Repéré à <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>
- Santé Canada. (2013). Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques. Ottawa : Gouvernement du Canada. Repéré à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/essais-cliniques/promoteurs-essais-cliniques-demandes.html>
- Santé Canada (2011). Ligne directrice sur la déclaration obligatoire des incidents liés aux matériels médicaux. Ottawa : Gouvernement du Canada. Repéré à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/rapports-publications/medeffet-canada/lignes-directrices-declaration-obligatoire-incidents-lies-materiels-medicaux-sante-canada-2011.html>
- Santé Canada (2022). Règlement sur les aliments et drogues, partie C, titre 5, « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains ». Ottawa : Gouvernement du Canada. Repéré à https://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/c.r.c.,_ch._870/

- Santé Canada. (2016). Ligne directrice de la Conférence internationale d'harmonisation (CIH) : Les bonnes pratiques cliniques : Addenda intégré de IÈ6(RI) ICH thème E6(R2). Ottawa : Gouvernement du Canada. Repéré à https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf

9. HISTORIQUE DES VERSIONS APPROUVÉES

Date	Version	Page	Description de la modification
2023-06-06	1		Version initiale

**Centre intégré
universitaire de santé
et de services sociaux
du Centre-Sud-
de-l'Île-de-Montréal**

Québec 