

SOPPD2.9 : GESTION DES EVENEMENTS INDESIRABLES LORS DES ESSAIS CLINIQUES

Rédaction : J. Chabert

Révision : J. Chabert 04/2011

Approuvé par : J. Desmeules

Signature



Version : Gev5

Date : 18/04/2011

1. Introduction

Le recueil et la déclaration des événements indésirables (Adverse Event ou AE, terminologie anglo-saxonne consacrée) sont un point capital des Bonnes Pratiques des Essais Cliniques (BPEC), et permettent d'améliorer la connaissance du profil de sécurité d'un produit en investigation, fondement de la sécurité des patients.

D'une manière générale le terme d'événement indésirable est utilisé pour désigner *toute manifestation nocive chez un patient ou un participant à un essai clinique traité par un médicament, et qui n'est pas nécessairement liée à ce traitement (ICH E2A)*. Ainsi un accident de la voie publique survenant quand un patient se déplace à l'hôpital pour participer à l'essai est un événement indésirable. En revanche si un lien de causalité peut être établie entre la survenue de cet événement indésirable et la prise d'un médicament actif à l'essai, il sera qualifié d'effet indésirable médicamenteux (ADR).

2. But

Le but de cette procédure est de clarifier la gestion des événements indésirables au niveau de :

- l'enregistrement dans les documents sources
- l'annonce des événements indésirables graves au Comité d'Ethique et à Swissmedic (nature et délai)

3. Responsabilités

Il incombe à l'investigateur de noter scrupuleusement toutes les données se rapportant à un AE, et d'en assurer l'évaluation en particulier concernant son degré de gravité et le lien de causalité ou imputabilité avec la prise du médicament impliqué dans l'essai clinique. Il est aussi de sa responsabilité de communiquer immédiatement tout AE au promoteur excepté ceux que le protocole ou un autre document (ex : brochure de l'investigateur) définit comme autres objectifs étant systématiquement rapporté et ne nécessitant pas un deuxième recensement ni de communication immédiate. Cette communication doit être suivie par un rapport écrit, détaillé.

Sur ce rapport écrit détaillé, il est impératif d'utiliser le numéro de randomisation inscrit sur le CRF, l'identité des patients ne devant pas être dévoilée (*OClin art 22-24*).

L'investigateur a également la responsabilité de communiquer les événements indésirables graves au Comité d'Ethique selon les délais impartis. La déclaration à Swissmedic est de la responsabilité du promoteur.

4. Nomenclature des événements indésirables

4.1. Événement indésirable (Adverse Event ou AE)

On entend par événement indésirable toute manifestation nocive et non recherchée subie par une personne participant à une recherche biomédicale.

4.2. Événement indésirable grave (Serious¹ Adverse Event ou SAE)

Un événement indésirable est considéré comme grave en cas de :

- Décès (quelle qu'en soit la cause)
- Etat critique, pouvant entraîner la mort
- Hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation
- Séquelles durables (ex : cancer, malformations,...)
- Handicap important ou durable
- Intérêt médical particulier (ex : convulsions, développement d'une dépendance à la drogue ou abus de drogue, intervention médicale opportune ayant permis d'éviter les situations susmentionnées, ...)

4.3 Effet indésirable (Adverse Drug Reaction ou ADR)

Si un lien de causalité peut être établi entre la survenue d'un effet indésirable (AE) et la prise du médicament actif à l'essai, il est qualifié d'effet indésirable médicamenteux.

Dans les études en double-aveugle placebo contrôlées se pose le problème de la levée d'insu pour évaluer l'imputabilité du médicament à l'essai dans la survenue de l'événement indésirable (cf. [SOPAV2.7](#)).

Bien qu'il soit avantageux de maintenir l'aveugle pour tous patients jusqu'à l'analyse finale (évite le biais de mesure), il est recommandé de lever l'insu en cas de SUSAR, de décès ou d'événement potentiellement fatal, ou bien pour récolter des informations permettant une prise en charge appropriée du patient (antidote ou grossesse). Dans ce cas l'insu doit être levé uniquement pour le patient qui a présenté l'effet et en maintenant l'aveugle pour les équipes responsables de l'analyse et de l'interprétation des résultats.

Si le critère de jugement principal de l'étude est la mortalité ou un événement mettant en jeu le pronostic vital, il est recommandé de mettre en place un Data Safety Monitoring Board chargé d'évaluer les événements en ayant connaissance du code mais sans que l'investigateur ou le promoteur ne le connaisse (cf. [SOPAV1.7](#)).

Détermination du degré de causalité du médicament d'étude (imputabilité) :

- Certain : Chronologie compatible
Amélioration après l'arrêt
Réapparition lors de réexposition
Exclusion des diagnostics différentiels
Analyse bibliographique positive
- Probable : Chronologie compatible
Amélioration après l'arrêt
Exclusion des diagnostics différentiels
Analyse bibliographique positive

¹ Le terme anglais serious traduit la gravité, la mise en danger, et non le degré de sévérité qui indique une intensité (léger, modéré, sévère)

- Possible : Chronologie compatible
Cause non médicamenteuse possible
- Improbable (unlikely)
- Non évaluable (unclassifiable)

4.4. Effet indésirable grave et inattendu (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction ou SUSAR)

Cette catégorie d'événement indésirable, le SUSAR, répond à 3 conditions :

- C'est un SAE (donc il est grave)
- C'est un ADR (donc lien de causalité avec le produit testé est établi avec une imputabilité de l'ordre du possible au moins)
- Il est inattendu, c'est-à-dire non décrit auparavant ou connu mais dont la fréquence est augmentée

5. Enregistrement des AE dans les documents sources (dossier médical)

Tout événement indésirable survenant durant une étude clinique sera documenté par l'investigateur dans les documents sources. En particulier le degré de sévérité sera évalué sur une échelle à 3 niveaux : léger, modéré, sérieux. Le lien de causalité sera également estimé, et s'il est présent, l'imputabilité sera définie.

Il est très important de relever consciencieusement toutes les données (chronologiques, de comorbidité et de comédications) se rapportant aux événements indésirables dans les documents sources car elles serviront de référence pour le remplissage des CRFs et seront utilisées comme base pour la rédaction du rapport écrit qui pourrait être exigé par le promoteur, le Comité d'Ethique ou les Autorités compétentes.

En particulier, un élément manquant fréquemment est la date et l'heure aussi précises que possible de la fin de l'épisode ; l'investigateur fournira tous les efforts nécessaires pour noter cette information.

Idéalement, les données sur les AE sont fournies en fin d'étude dans un tableau séparé mentionnant toutes les données disponibles. L'investigateur s'efforcera de suivre le vocabulaire who-art (WHO Adverse Reaction Terminology) pour décrire les effets indésirables selon la classification répertoriée par who-art et Uppsala Monitoring Centre.

6. Procédures pour le recueil et la déclaration des AE

6.1. Evénements indésirables (AE)

Les événements indésirables et les résultats de laboratoire anormaux qualifiés par le protocole de déterminants pour les analyses d'innocuité doivent être notés par l'investigateur dans les CRF à la page prévue. Ils sont transmis au promoteur régulièrement par ce biais.

6.2. Evénements indésirables graves, SUSAR ou non

Tout événement indésirable grave, n'ayant pas obligatoirement un rapport évident de cause à effet avec le traitement lors d'essai cliniques de médicaments (sont exclus les événements ne devant pas être annoncés en vertu du protocole) :

- doit être annoncé immédiatement par l'investigateur au promoteur, par téléphone ou fax (suivi par la suite d'un rapport écrit exhaustif) à l'aide d'un document prévu dans le CRF

- s'il s'agit d'un SAE mortel ou d'un SUSAR, il doit être annoncé immédiatement et au plus tard dans les 15 jours par l'investigateur au Comité d'Ethique et par le promoteur à Swissmedic. Dans le cas d'un décès du sujet de recherche, ce délai est réduit à 7 jours. L'investigateur doit aussi remettre au promoteur et au Comité d'Ethique tous les compléments d'information nécessaire.
- En ce qui concerne les SAE non mortels et non SUSAR, la loi suisse exige que la déclaration soit faite par le biais de rapports annuels par l'investigateur au Comité d'Ethique et par le promoteur à Swissmedic, mais selon le formulaire d'avis du CE, il est demandé à l'investigateur de signaler immédiatement tout événement indésirable grave.

Si l'essai clinique est basé sur un protocole unique, mais réalisé dans des sites de recherche différents, le promoteur doit informer tous les investigateurs, qui doivent informer chacun leur Comité d'Ethique.

Les événements indésirables graves liés à l'emploi de produits radiopharmaceutiques seront de plus déclarés par le promoteur à l'Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP), dans les 15 jours. Si l'événement indésirable grave est lié à l'emploi de dispositifs médicaux, et qu'il a ou aurait pu entraîner le décès ou porter gravement atteinte à la santé des patients, d'utilisateurs ou de tiers, (décès, événement dommageable pour la santé, ou incidents), il doit être annoncé immédiatement au Comité d'Ethique compétent.

6.3. Registre des AE

- Registre de tous les événements indésirables:
 - o Conservé par le promoteur
 - o Contient la liste de tous les AE envoyés par l'investigateur
 - o Tenu à la disposition de Swissmedic
- Rapport annuel de sécurité :
 - o Pour chaque essai clinique
 - o Présenté par le promoteur à Swissmedic
 - o Présenté par l'investigateur au Comité d'Ethique
 - o 1 an après la date de notification
 - o Ce rapport doit contenir
 - un résumé concis et critique du profil de sécurité du produit thérapeutique étudié
 - liste des SAE et des SUSAR liés à l'emploi de médicaments ou la liste de tous les incidents graves liés à l'emploi de dispositifs médicaux.

6.4. Consignes à respecter pour déclarer les SAE à Swissmedic

- SUSAR

Il convient d'utiliser le formulaire prévu à cet effet : <http://www.cioms.ch/cioms.pdf> et de l'envoyer de préférence en version électronique (PDF).

L'annonce doit comporter les informations suivantes :

- Numéro de notification délivré par Swissmedic pour l'essai clinique en question, source du rapport, code d'identification du patient (avec mention du sexe et de l'âge/date de naissance), détails quant au médicament d'essai (avec mention du principe actif, de

l'indication, de la posologie et de la voie d'administration), début et fin du traitement, liste des médicaments associés.

- Description suffisamment détaillée de l'incident. Ainsi convient-il de préciser non seulement le type et le siège de la réaction, mais également son degré de gravité, son évolution dans le temps, ainsi que le « dechallenge », le « rechallenge » et l'« outcome ».
- Analyse du lien de causalité entre l'événement et le médicament, ainsi que de son caractère inattendu (« unexpected »). Sont considérés comme documents de référence la dernière version de la brochure de l'investigateur et la dernière version de l'information sur le médicament pour les préparations déjà autorisées. En outre, il convient d'indiquer les effets indésirables (EI) déjà documentés pour la classe d'organes correspondante.

Lorsqu'il s'agit d'une annonce relative à une étude en aveugle, il y a lieu de rompre l'anonymat du sujet de recherche concerné.

- Rapport annuel de sécurité

Le format est laissé libre : simple courrier ou bien format analogue aux PSUR (Periodic Safety Update Report), en version électronique ou imprimée.

Le rapport annuel sur la sécurité des sujets de recherche doit mentionner les données suivantes : numéro du rapport (par ordre consécutif), nom du produit concerné et numéro(s) de notification, période sur laquelle porte le rapport, la date, le nom et l'adresse du promoteur.

Ce rapport doit fournir un résumé critique et précis du profil de sécurité du médicament, et présenter les nouveaux aspects pertinents relatifs à la sécurité de ce dernier, ainsi que leur impact sur la conduite de l'essai clinique. Il convient d'ajouter également une liste de tous les incidents sous forme de tableau, ainsi qu'une présentation détaillée des SUSAR observés en Suisse et à l'étranger.

Enfin, dans la lettre jointe à ce rapport annuel, il y a lieu de résumer brièvement l'état d'avancement de l'essai clinique en Suisse (nombre de centres d'essai ouverts / fermés, nombre de patients recrutés / recrutement clos, nombre d'EI graves et de SUSAR).

7. Suivi des Evénements Indésirables

Tout sujet présentant un AE sera traité de manière appropriée. Si le traitement indiqué pour l'AE est en contradiction avec le protocole d'étude, le sujet sera retiré de l'étude et traité comme nécessaire. Si besoin, le code de randomisation sera rompu.

Après avoir obtenu des informations suffisantes pour un cas particulier, ou si aucune information complémentaire n'est à attendre, le cas sera clos par l'investigateur ou le promoteur.

8. Tableau récapitulatif

Annonce des AE	Délai	Qui doit annoncer	A qui
AE		Investigateur	Au promoteur : 1) relever dans le CRF 2) en évaluant la causalité le mieux possible 3) transmettre au promoteur avec le CRF
Registre de tous les AE	Sur demande	Promoteur	Swissmedic
SAE	Immédiatement	Investigateur	Promoteur Evaluer la causalité
	Dans les 7j si décès, sinon Rapport annuel ²	Investigateur	Comité d'Ethique
	Dans les 7j si décès, sinon Rapport annuel ²	Promoteur	Swissmedic
SUSAR	Immédiatement	Investigateur	Promoteur
	Le + rapidement possible et dans les 15j (7j si décès)	Investigateur	Comité d'éthique
		Promoteur	Swissmedic Investigateurs autres sites

Références :

- *International Conference on Harmonisation (ICH E2A)*
(<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>)
(Clinical Safety Data Management : Definitions and Standards for Expedited Reporting, E2A)
- *Ordonnance sur les essais cliniques de produits thérapeutiques (Etat au 1^{er} octobre 2010)*
(<http://www.admin.ch/ch/f/rs/8/812.214.2.fr.pdf>)
- *The Uppsala Monitoring Centre (OMS)*
(<http://www.ums-products.com/DynPage.aspx?id=4918&mn=1107>)
- *Sécurité des médicaments lors des essais cliniques obligation d'annoncer (Swissmedic)*
(http://www.swissmedic.ch/bewilligungen/00089/00282/index.html?lang=fr&download=NHZLpZeg7t,lnp6I0NTU042I2Z6ln1ae2IZn4Z2qZpnO2Yuuq2Z6gpJCDdYB4f2ym162epYbg2c_JjKbNoKSn6A--)

² Selon la loi Suisse. A noter que selon le formulaire d'avis du CE, il est demandé à l'investigateur de signaler **immédiatement tout** événement indésirable grave