

Le 30 octobre 2006

AVIS

06-120828-643

Diffusion, pour formulation de commentaires, de l'ébauche du document de lignes directrices à l'intention de l'industrie, Notification des effets indésirables des produits de santé commercialisés

La présente ébauche du document de lignes directrices vise à remplacer les *Lignes directrices à l'intention de l'industrie pharmaceutique canadienne concernant la notification des effets indésirables des médicaments commercialisés (à l'exclusion des vaccins)* de 1996 ainsi que sa version modifiée de 2001. L'objectif est de communiquer clairement et sans ambiguïté les attentes de Santé Canada au sujet de la notification des effets indésirables des produits de santé commercialisés par les détenteurs d'autorisation d'une mise en marché, conformément au *Règlement sur les aliments et drogues* et au *Règlement sur les produits de santé naturels*.

Si vous souhaitez formuler des commentaires sur cette ébauche du document de lignes directrices, veuillez le faire au plus tard le **29 décembre 2006**. L'ébauche sera modifiée, au besoin, après la présente consultation et les délibérations subséquentes au sein de Santé Canada. Veuillez faire parvenir vos commentaires et vos questions à la personne suivante :

Jenny Lee Choon
Direction des produits de santé commercialisés
I.A. : 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Téléphone : 613-952-6250
Télécopieur : 613-957-0335
Courriel : jenny_lee_choon@hc-sc.gc.ca



ÉBAUCHE DU DOCUMENT DE LIGNES DIRECTRICES À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE

Notification des effets indésirables des produits de santé commercialisés*

* Les produits de santé commercialisés visés par le présent document de lignes directrices sont énumérés au point 1.1 intitulé « Portée » et excluent les vaccins préventifs, le sang, les composants sanguins, les cellules, les tissus et les organes, de même que les instruments médicaux.

Le présent document de lignes directrices est distribué uniquement à des fins de commentaires.

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Date de l'ébauche	2006-09-15

**Direction générale des produits de santé et des aliments
Document de lignes directrices**

<p>Notre mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.</p> <p style="text-align: right;"><i>Santé Canada</i></p>	<p>Le mandat de la DGPSA est de mettre en application une approche intégrée à la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 santé et des aliments; • 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. <p style="text-align: right;"><i>Direction générale des produits de santé et des aliments</i></p>
--	--

© Ministre, Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2006

Disponible au Canada par l'entremise de
Santé Canada - Publications
Édifice Brooke Claxton, I. A. 0913A
Pré Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Téléphone : 613-954-5995
Télécopieur : 613-941-5366

Also available in English under the following title :

H164-33/2007F-PDF
0-662-72671-5

AVANT-PROPOS

Les documents de lignes directrices sont destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la **façon** de se conformer aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Ils servent également de guide au personnel en vue d'appliquer les mandats et les objectifs de Santé Canada d'une manière équitable, uniforme et efficace.

Les documents de 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 le document de lignes directrices, 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.

Ce document devrait être lu en parallèle avec l'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres documents de lignes directrices qui s'appliquent.

TABLE DES MATIÈRES

1	INTRODUCTION	1
1.1	Portée	1
1.2	Définitions	1
1.3	Notification des effets indésirables par les détenteurs d'une autorisation de mise en marché	4
1.4	Effets indésirables	4
1.5	Règlements concernant la déclaration des effets indésirables	5
1.5.1	<i>Règlement sur les aliments et drogues</i>	5
1.5.1.1	Rapport sur les réactions indésirables aux drogues (C.01.016, C.01.017)	5
1.5.1.2	Drogues nouvelles (C.08.007, C.08.008)	6
1.5.2	<i>Règlement sur les produits de santé naturels</i>	6
1.5.2.1	Rapports sur les réactions (article 24)	6
2	PROCÉDURES GÉNÉRALES POUR LA DÉCLARATION RAPIDE DES EFFETS INDÉSIRABLES	8
2.1	Déclarations canadiennes et étrangères	8
2.1.1	Déclarations canadiennes sur les effets indésirables	8
2.1.2	Déclarations étrangères sur les effets indésirables	9
2.1.2.1	Programme canadien d'accès aux médicaments	9
2.2	Déclarations sur des effets indésirables graves	10
2.3	Déclarations sur les effets indésirables imprévus	10
2.4	Autres types de déclarations sur les effets indésirables	11
2.4.1	Incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu	11
2.4.2	Surdose	12
2.4.3	Exposition pendant la grossesse	12
2.4.4	Produits abandonnés	12
3	BONNES PRATIQUES DE GESTION DES DOSSIERS	13
3.1	Critères minimaux de notification d'un Effet indésirables	13
3.2	Évaluation de l'identifiabilité du patient et de l'auteur	13
3.3	Les exposés de faits	14
3.4	Renseignements complémentaires	14
3.5	Évaluation et codage des déclarations sur les effets indésirables	15
3.6	Ententes contractuelles	16
3.7	Tenue de dossiers aux fins de vérification (C.01.017)	17
3.8	Éléments d'information clé	17
4	SOURCES DE DÉCLARATIONS SUR LES EFFETS INDÉSIRABLES	20
4.1	Déclarations non sollicitées	20

Ébauche du document de lignes directrices - Uniquement à des fins de commentaires

4.1.1	Déclarations spontanées	20
4.1.1.1	Déclarations par les consommateurs	20
4.1.1.2	Déclarations présentées aux bureaux régionaux canadiens de surveillance des effets indésirables	20
4.1.2	Déclarations fondées sur des articles scientifiques	21
4.1.3	Déclarations stimulées	21
4.1.4	Surveillance active	22
4.1.5	Déclarations transmises par Internet	22
4.1.6	Autres déclarations non sollicitées	22
4.2	Déclarations sollicitées	23
4.2.1	Études	24
4.2.1.1	Études parrainées par le détenteur de l'autorisation de mise en marché	24
4.2.1.2	Études non parrainées par le détenteur de l'autorisation de mise en marché	24
4.2.1.3	Événements survenant après l'étude	25
4.2.2	Déclarations ou fiches d'observation à l'insu (au cours de la phase IV)	25
4.3	Organismes de réglementation	25
5	RAPPORTS DE SYNTHÈSE	27
6	ANNEXES	28
Annexe 1	Glossaire : Définitions et terminologie	28
Annexe 2	Notes en fin de texte, références	34
Annexe 3	Abréviations	36
Annexe 4	Coordonnées des ressources	37
Annexe 5	Autres programmes de déclaration d'effets indésirables	38
Annexe 6	Algorithme d'imputabilité de l'Organisation mondiale de la santé	39
Annexe 7	Résumé des exigences en matière de déclaration rapide	41

1 INTRODUCTION

1.1 Portée

Les déclarations sur les effets indésirables (EI) pour les produits mentionnés ci-dessous entrent dans le champ d'application du présent document de lignes directrices et doivent être signalées au Bureau de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés, régi par la Direction des produits de santé commercialisés (DPSC) de Santé Canada. La DPSC recueille les déclarations d'EI des produits de santé commercialisés suivants, approuvés pour l'utilisation humaine :

- produits pharmaceutiques (comprenant ceux vendus sur ordonnance et ceux en vente libre);
- produits biologiques tel que l'indique l'annexe D de la *Loi sur les aliments et drogues* (comprenant les produits biotechnologique, les vaccins utilisés à des fins thérapeutiques ou diagnostiques ainsi que les produits de fractionnement du sang), mais excluant le sang et ses composants de même que les vaccins préventifs;
- produits radiopharmaceutiques mentionnés à l'annexe C de la *Loi sur les aliments et drogues*;
- produits de santé naturels mentionnés à l'annexe 1 du *Règlement sur les produits de santé naturels*.

Il importe de noter que les médicaments et les produits de santé naturels autorisés pour des essais cliniques effectués sur des sujets humains visés à la partie C du titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues* et à la partie 4 du *Règlement sur les produits de santé naturels* n'entrent pas dans le champ d'application du présent document de lignes directrices.

En plus des déclarations sur les EI dont la déclaration est obligatoire conformément à la *Loi sur les aliments et drogues*, au *Règlement sur les aliments et drogues* ainsi qu'au *Règlement sur les produits de santé naturels*, Santé Canada a le pouvoir d'exiger des renseignements supplémentaires sur les EI tel que le mentionnent les Règlements^{1, 2, 3}.

D'autres sections de Santé Canada et certains de ses partenaires recueillent les déclarations sur les EI au sujet d'autres produits. L'annexe 5 présente de plus amples détails sur ces programmes de déclaration.

1.2 Définitions

Les définitions d'un certain nombre de termes employés dans le présent document sont présentées ci-dessous. Un glossaire exhaustif se trouve à l'annexe 1.

Effet indésirable (EI) : pour les besoins de ce document de lignes directrices, il s'agit d'une réaction nocive et non intentionnelle à un produit de santé commercialisé visé par le présent document et comprend les expressions « réaction indésirable à une drogue », selon la définition du *Règlement sur les aliments et drogues*⁴, et « réaction indésirable », d'après le *Règlement sur les produits de santé naturels*⁵.

« réaction indésirable à une drogue » comme le définit le *Règlement sur les aliments et drogues*⁴ signifie une réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui survient lorsque celle-ci est utilisée selon les doses normales ou selon des doses expérimentales aux fins de diagnostic, de traitement ou de la prévention d'une maladie ou de la modification d'une fonction organique.

« réaction indésirable » comme le définit le *Règlement sur les produits de santé naturels*⁵ signifie une réaction nocive et non intentionnelle à un produit de santé naturel qui survient, qu'elle qu'en soit la dose, lorsque celui-ci est utilisé ou mis à l'essai aux fins de diagnostic, de traitement ou de la prévention d'une maladie ou de la modification d'une fonction organique.

Effet indésirable grave : pour les besoins de ce document de lignes directrices, il s'agit d'une réaction nocive et non intentionnelle à un produit de santé commercialisé visé par le présent document qui survient qu'elle que soit la dose et qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malformation congénitale ou une invalidité ou incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort. Ce terme comprend les expressions « réaction indésirable grave à une drogue », selon la définition du *Règlement sur les aliments et drogues*⁴, et « réaction indésirable grave », d'après le *Règlement sur les produits de santé naturels*⁵.

« réaction indésirable grave à une drogue » comme le définit le *Règlement sur les aliments et drogues*⁴ signifie une réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui est provoquée par toute dose de celle-ci et qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malformation congénitale ou une invalidité ou incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort.

« réaction indésirable grave » comme le définit le *Règlement sur les produits de santé naturels*⁵ signifie une réaction nocive et non intentionnelle à un produit de santé naturel qui est provoquée par toute dose de celui-ci et qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malformation congénitale ou une invalidité ou incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort.

Produit de santé : pour les besoins de ce document de lignes directrices, ce terme comprend les médicaments, les instruments médicaux et les produits de santé naturels. Les médicaments comprennent les produits pharmaceutiques délivrés sur ordonnance ou en vente libre; les produits biotechnologique et ceux d'origine biologique comme les vaccins, les sérums et les

produits dérivés du sang; les cellules, les tissus et les organes; les désinfectants et les produits radiopharmaceutiques. Il faut toutefois noter, tel que l'énonce le point 1.1, que seuls certains de ces produits de santé sont touchés par la notification des EI couverte par le présent document de lignes directrices.

« drogue » : selon la définition de la *Loi sur les aliments et drogues*⁶, ce terme comprend toutes substances ou mélanges de substances fabriqués, vendus ou présentés comme pouvant servir :

- a. au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal ou de leurs symptômes, chez l'être humain ou les animaux;
- b. à la restauration, à la correction ou à la modification des fonctions organiques chez l'être humain ou les animaux;
- c. à la désinfection des locaux où des aliments sont fabriqués, préparés ou gardés.

« Produit de santé naturel » : selon la définition du *Règlement sur les produits de santé naturels*⁵, il s'agit d'une substance mentionnée à l'annexe 1 dudit Règlement ou d'une combinaison de substances dont tous les ingrédients médicinaux sont des substances mentionnées à l'annexe 1 du *Règlement*, un remède homéopathique ou un remède traditionnel fabriqué, vendu ou présenté comme pouvant servir :

- au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal ou de leurs symptômes chez l'être humain;
- à la restauration ou à la correction des fonctions organiques chez l'être humain;
- à la modification des fonctions organiques chez l'être humain, telle que la modification de ces fonctions de manière à maintenir ou promouvoir la santé.

Cependant, la présente définition exclut les substances mentionnées à l'annexe 2 du *Règlement sur les produits de santé naturels*, toute combinaison de substances qui contient une substance mentionnée à cette annexe et tout remède homéopathique ou remède traditionnel qui est ou contient une substance mentionnée à cette annexe.

Détenteur d'une autorisation de mise en marché : pour les besoins de ce document de lignes directrices, il s'agit du « fabricant » selon la définition du *Règlement sur les aliments et drogues*⁷ ou du titulaire d'une licence d'après le *Règlement sur les produits de santé naturels*.

« Fabricant » ou « distributeur » : selon la définition du *Règlement sur les aliments et drogues*⁷, il s'agit de toute personne, y compris une association ou une société de personnes, qui, sous son propre nom ou sous une marque de commerce, un dessin-marque, un logo, un nom commercial ou un autre nom, dessin ou marque soumis à son contrôle, vend un aliment ou une drogue.

1.3 Notification des effets indésirables par les détenteurs d'une autorisation de mise en marché

Conformément à la *Loi sur les aliments et drogues* et aux Règlements^{1,2,3}, chaque détenteur d'une autorisation de mise en marché doit signaler les EI dont il a connaissance et qui s'appliquent à ses produits de santé commercialisés. Le succès du système de déclaration des EI à Santé Canada dépend de la qualité, de l'exhaustivité et de l'exactitude des renseignements fournis. La déclaration de tels effets et leur surveillance demeurent un moyen pratique de déterminer les EI rares ou graves qui n'étaient pas reconnus auparavant. Ce processus peut avoir pour résultats de changer les informations sur l'innocuité des produits, de faciliter les décisions à propos de mesures réglementaires telles que le retrait d'un produit du marché canadien, de contribuer aux données internationales en ce qui concerne les risques et l'efficacité des produits de santé ainsi que de communiquer des connaissances sur l'innocuité des produits de santé dont pourraient tirer profit tous les Canadiens.

En facilitant la déclaration des EI par les détenteurs d'une autorisation de mise en marché, Santé Canada a harmonisé, dans toute la mesure possible, les recommandations contenues dans les documents de lignes directrices de la *International Conference on Harmonisation (ICH)* disponibles en anglais sous le titre : *Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*⁸ (directive E2A de la ICH), *Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs*⁹ (directive E2C(R1) de la ICH), et *Post-approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*¹⁰ (directive E2D de la ICH), *Pharmacovigilance Planning*¹¹ (directive E2E de la ICH) ainsi que le Rapport du groupe de travail V du Conseil des organisations internationales des sciences médicales (*Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS*), disponible en anglais sous le titre : *Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches*¹².

1.4 Effets indésirables

Un événement indésirable tel que le définit la ligne directrice E2D de la ICH¹⁰ signifie toute manifestation médicale importune se manifestant chez un patient qui a reçu un produit médicinal, 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 (par exemple, un résultat de laboratoire anormal), symptôme ou maladie temporellement associé à l'usage d'un produit médicinal, qu'il soit ou non considéré comme relié à ce produit.

Un EI, comparativement à un événement indésirable, se caractérise par le soupçon d'un lien causal entre le médicament et la manifestation. Les EI devant faire l'objet d'une déclaration comprennent ceux soupçonnés d'être le résultat d'interactions de médicaments (p. ex.

interactions entre médicaments, entre un médicament et un produit de santé naturel ou encore entre un médicament et un aliment).

Les EI relatifs aux produits de santé commercialisés visés par le présent document peuvent découler des situations suivantes :

- déclaration non sollicitée (p. ex. déclaration spontanée, déclaration fondée sur des articles scientifiques, déclaration stimulée, surveillance active, déclaration par l'entremise d'Internet),
- déclaration sollicitée,
- études de phase IV,
- essais cliniques où les effets sont associés à un traitement de comparaison commercialisé avec une indication de la monographie.

1.5 Règlements concernant la déclaration des effets indésirables

Les articles des règlements applicables qui établissent les exigences en matière de déclaration des EI sont énumérés ci-après.

1.5.1 Règlement sur les aliments et drogues

1.5.1.1 Rapport sur les réactions indésirables aux drogues (C.01.016, C.01.017)

C.01.016.

- (1) Il est interdit à tout fabricant de vendre une drogue, à moins qu'il ne fournisse au Directeur, quant aux réactions indésirables à la drogue et aux réactions indésirables graves à la drogue qui sont connues de lui et qui surviennent après l'entrée en vigueur du présent article :
 - a) un rapport indiquant les détails de toute réaction indésirable grave à la drogue survenue au Canada, dans les 15 jours après en avoir reçu communication;
 - b) un rapport indiquant les détails de toute réaction indésirable grave et imprévue à la drogue survenue à l'extérieur du Canada, dans les 15 jours après en avoir reçu communication.
- (2) Le fabricant doit, annuellement et lorsque le Directeur lui en fait la demande, mener une analyse critique et concise des réactions indésirables à la drogue et des réactions indésirables graves à la drogue et préparer un rapport de synthèse relativement aux rapports reçus au cours des 12 derniers mois ou de la période spécifiée par le Directeur.
- (3) Dans le cas où, après examen des rapports fournis conformément au paragraphe (1) et des données disponibles sur l'innocuité de la drogue, le Directeur n'est pas

convaincu de l'innocuité de la drogue lorsque celle-ci est utilisée dans les conditions d'emploi recommandées, il peut, afin d'être en mesure d'évaluer ce paramètre, demander par écrit au fabricant de lui soumettre :

- a) les fiches d'observation relatives aux réactions indésirables à la drogue et aux réactions indésirables graves à la drogue qui sont connues du fabricant;
- b) le rapport de synthèse visé au paragraphe (2).

- (4) Le fabricant doit soumettre les fiches d'observation et le rapport de synthèse visés au paragraphe (3) dans le 30 jours après avoir reçu la demande du Directeur.

C.01.017.

Le fabricant doit tenir des dossiers des rapports et des fiches d'observation visés à l'article C.01.016 aux fins de vérification.

1.5.1.2 Drogues nouvelles (C.08.007, C.08.008)

C.08.007.

Lorsqu'un fabricant a reçu un avis de conformité à l'égard d'une présentation de drogue nouvelle, d'une présentation abrégée de drogue nouvelle ou d'un supplément à l'une de ces présentations, il doit établir et tenir, de façon à en permettre la vérification, des registres concernant ce qui suit : [...]

- h) tout cas inhabituel où la drogue nouvelle ne produit pas l'effet prévu.

C.08.008.

Il est interdit au fabricant de vendre une drogue nouvelle à moins que, à l'égard de ses ventes antérieures de cette drogue, il n'ait fourni au ministre : [...]

- c) dans les 15 jours suivant la réception par lui des renseignements visés aux alinéas C.08.007 g) et h), un rapport sur les renseignements reçus.

1.5.2 Règlement sur les produits de santé naturels

1.5.2.1 Rapports sur les réactions (article 24)

Article 24.

24.(1) Le titulaire fournit au ministre des fiches d'observation sur les points suivants :

- a) chacune des réactions indésirables graves au produit de santé naturel qui se sont produites au Canada, dans les quinze jours suivant le jour où il en a eu connaissance;
- b) chacune des réactions indésirables graves et imprévues au produit de santé naturel qui se sont produites au Canada ou à l'étranger, dans les quinze jours suivant le jour où il en a eu connaissance.

- (2) Le titulaire qui vend un produit de santé naturel prépare et conserve, chaque année, un rapport de synthèse comportant une analyse critique et concise des réactions suivantes :
- a) toutes les réactions indésirables au produit de santé naturel qui se sont produites au Canada;
 - b) toutes les réactions devant faire l'objet d'une fiche d'observation aux termes du paragraphe (1) et qui sont survenues :
 - (i) d'une part, dans les douze derniers mois,
 - (ii) d'autre part, lors de l'utilisation ou de la mise à l'essai du produit, quelle qu'en soit la dose, aux fins du diagnostic, du traitement ou de la prévention d'une maladie ou de la modification des fonctions organiques chez l'être humain.
- (3) Si, après avoir examiné les fiches d'observation fournies selon le paragraphe (1) ou toutes les données concernant l'innocuité du produit de santé naturel, le ministre a des motifs raisonnables de croire que le produit de santé naturel peut ne plus être sûr lorsqu'il est utilisé selon les conditions d'utilisation recommandées, il peut demander que le titulaire, dans les trente jours suivant la réception de la demande :
- a) lui fournisse un exemplaire de tout rapport de synthèse préparé selon le paragraphe (2);
 - b) prépare et lui fournisse un rapport de synthèse provisoire comportant une analyse critique et concise des réactions suivantes :
 - (i) toutes les réactions indésirables au produit de santé naturel qui se sont produites au Canada,
 - (ii) toutes les réactions au produit de santé naturel devant faire l'objet d'une fiche d'observation aux termes du paragraphe (1) et qui sont survenues :
 - (A) d'une part, depuis la date où le dernier rapport de synthèse a été préparé selon le paragraphe (2),
 - (B) d'autre part, lors de l'utilisation ou de la mise à l'essai du produit, quelle qu'en soit la dose, aux fins du diagnostic, du traitement ou de la prévention d'une maladie ou de la modification des fonctions organiques chez l'être humain.

2 PROCÉDURES GÉNÉRALES POUR LA DÉCLARATION RAPIDE DES EFFETS INDÉSIRABLES

Chaque détenteur d'une autorisation de mise en marché devrait se doter de procédures écrites concernant la réception des déclarations, l'évaluation et la notification des EI.

Les EI des produits de santé commercialisés visés par le présent document de lignes directrices doivent être signalés à la DPSC. Le formulaire suivant représente le mode préféré de communication des déclarations par les détenteurs d'une autorisation de mise en marché :

- formulaire I du *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) (<http://www.cioms.ch>).

Santé Canada fournit également un formulaire de déclaration volontaire dont peuvent se servir les consommateurs et les professionnels de la santé en vue de signaler des EI :

- Formulaire « Notification concernant un effet indésirable soupçonné dû à des produits de santé commercialisés au Canada (vaccins exclus) » (SC/HC 4016) (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/form/ar-ei_form_f.html).

Le formulaire I du CIOMS demeure toutefois le mode que Santé Canada préfère pour les détenteurs d'une autorisation de mise en marché désirant signaler un EI.

2.1 Déclarations canadiennes et étrangères sur les effets indésirables

Dans le but de faciliter le traitement des déclarations d'EI, le détenteur d'une autorisation de mise en marché doit indiquer si la déclaration est canadienne ou étrangère en inscrivant clairement le pays où l'effet s'est produit sur le formulaire de déclaration.

La période d'avis relative à la déclaration obligatoire commence le jour où quelque employé du détenteur d'une autorisation de mise en marché détient tous les renseignements qui répondent au critère minimal pour une déclaration sur les EI (voir le point 3.1). Cette date constitue le jour 0.

2.1.1 Déclarations canadiennes sur les effets indésirables

Les déclarations sur les EI concernant les réactions constatées au Canada à l'égard d'un produit qui y est commercialisé sont considérées comme des déclarations « canadiennes ».

Afin d'effectuer une déclaration conformément aux Règlements^{1,2,3}, il suffit que chaque détenteur d'une autorisation de mise en marché signale rapidement à la DPSC (dans les 15 jours civils qui suivent la réception des renseignements pertinents) les déclarations canadiennes ci-après :

- déclarations sur les EI **graves**
- déclarations sur l'**incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu** concernant une drogue nouvelle.

2.1.2 Déclarations étrangères sur les effets indésirables

Les déclarations sur les EI concernant les effets survenus à l'extérieur du Canada à l'égard d'un produit dans lequel au moins un ingrédient actif est commercialisé au Canada sont considérés comme des déclarations « étrangères ».

Afin d'effectuer une déclaration conformément aux Règlements^{1,2,3}, il suffit que chaque détenteur d'une autorisation de mise en marché signale rapidement à la DPSC (dans les 15 jours civils qui suivent la réception des renseignements pertinents) les déclarations étrangères ci-après :

- déclarations sur les EI **graves et imprévus**.

Ce délai commence au moment où le détenteur d'une autorisation de mise en marché prend connaissance pour la première fois d'un effet grave et imprévu. On encourage tous les détenteurs d'une autorisation de mise en marché à chercher des façons d'accélérer la communication entre eux et les sociétés qui leur sont affiliées.

Toutes les déclarations étrangères sur des EI graves et imprévus concernant des produits étrangers dont au moins un ingrédient actif est également commercialisé au Canada doivent être soumises à la DPSC conformément aux Règlements^{1,2,3}, indépendamment des variations dans la formulation, la forme posologique, la concentration, la voie d'administration ou les indications.

2.1.2.1 Programme canadien d'accès aux médicaments

En réponse aux problèmes de santé publique touchant de nombreux pays en voie de développement et d'autres parmi les moins avancés, le Canada a mis en oeuvre le projet de loi C-9, *Loi modifiant la Loi sur les brevets et la Loi sur les aliments et drogues (Loi de l'engagement de Jean Chrétien envers l'Afrique)*. La Loi, qui a reçu la sanction royale le 14 mai 2004, définit le cadre législatif qui permettra aux fabricants d'obtenir une autorisation (c.-à-d. une licence obligatoire) pour fabriquer, construire et utiliser une invention brevetée aux seules fins d'exporter un produit pharmaceutique à des pays importateurs admissibles, sous réserve de certaines conditions imposées aux fabricants. Les règlements d'application de la Loi sont disponibles dans la partie II de la *Gazette du Canada*, vol. 139, n° 11, publiée le mercredi 1^{er} juin 2005.

En ce qui a trait aux EI des produits de santé vendus aux pays en voie de développement et à ceux les moins avancés aux termes du Programme canadien d'accès aux médicaments, les détenteurs d'une autorisation de mise en marché, lorsqu'ils télécopient ou envoient par la poste à Santé Canada leurs déclarations sur des EI, sont tenus de préciser ce qui suit sur la page couverture de leur lettre ou de leur télécopie : EFFET INDÉSIRABLE SURVENU À L'ÉTRANGER, PROGRAMME CANADIEN D'ACCÈS AUX MÉDICAMENTS.

2.2 Déclarations sur des effets indésirables graves

Les Règlements^{4,5} définissent un effet indésirable grave comme étant une réaction nocive et non intentionnelle à une drogue ou à un produit de santé naturel qui est provoquée par toute dose de celle ou de celui-ci et qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malformation congénitale ou une invalidité ou incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort.

Un professionnel des soins de santé qualifié doit se servir de son jugement médical et scientifique pour déterminer s'il y a lieu d'effectuer une déclaration rapide des effets dans d'autres situations, par exemple lorsque surviennent d'importants événements médicaux qui peuvent ne pas présenter un danger de mort immédiat ou provoquer la mort ou nécessiter l'hospitalisation, mais qui peuvent compromettre la santé du patient ou nécessiter une intervention en vue de prévenir l'une des conséquences énumérées dans la définition ci-dessus. Santé Canada demande que ces cas fassent également l'objet d'une déclaration rapide.

2.3 Déclarations sur les effets indésirables imprévus

Un EI est imprévu lorsque sa nature (c.-à-d. sa spécificité ou son résultat), sa gravité ou sa fréquence n'est pas conforme aux termes ou à la description figurant sur l'étiquette du produit. Lorsque le détenteur de l'autorisation de mise en marché ne sait pas si l'EI est prévu ou non, il doit le considérer comme étant imprévu.

Pour les déclarations canadiennes et étrangères, la prévisibilité est fondée sur les documents canadiens pertinents comme la monographie du produit, les normes d'étiquetage, l'information approuvée en vue de l'autorisation de vente ou l'étiquette du produit.

Pour les cas ayant entraîné une issue fatale, les déclarations d'EI doivent être considérées comme étant imprévues, à moins que l'étiquette du produit n'indique clairement que l'EI puisse être associé à une telle issue.

« Les EI de catégorie » ne doivent pas automatiquement être considérés comme étant prévus pour le produit de santé dont il est question. Ils doivent être considérés ainsi dans le seul cas où

l'étiquette du produit indique qu'ils surviendront de manière spécifique par l'utilisation de ce dernier, tel que le montrent les exemples suivants :

- « De la même façon que pour les autres produits de santé appartenant à cette catégorie, le produit X entraîne l'effet indésirable suivant. »
- « Les produits de santé appartenant à cette catégorie, notamment le produit X, peuvent entraîner [...] »

Dans le cas où l'EI n'a pas été documenté pour le produit X, des énoncés tels que ceux qui suivent risquent d'apparaître sur l'étiquette du produit :

- « D'autres produits de santé appartenant à cette catégorie entraînent [...] »
- « Les produits de santé appartenant à cette catégorie entraînent [...]. Cependant, aucune déclaration n'a jusqu'à maintenant été déposée au sujet du produit X. »

Pour ces situations, l'EI relatif au produit X ne doit pas être considéré comme étant prévu.

2.4 Autres types de déclarations sur les effets indésirables

2.4.1 Incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu

Pour les fins du présent document de lignes directrices, toute incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu pour un médicament assujéti au titre 8 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*² doit être traitée à titre d'effet indésirable devant faire l'objet d'une notification. Toute incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu ne concernant que les drogues nouvelles commercialisées doit être déclarée à la DPSC dans les 15 jours civils suivant la réception de l'information de la part du détenteur de l'autorisation de mise en marché.

Le principe sous-jacent est le suivant : si un produit de santé ne produit pas le bénéfice pharmacologique ou thérapeutique prévu, il peut y avoir un effet indésirable pour le patient, notamment une aggravation de la condition médicale pour laquelle le médicament est utilisé. Puisqu'aucun produit de santé ne peut s'avérer efficace pour tous les patients, un professionnel de la santé qualifié doit user de son jugement clinique pour déterminer si le problème déclaré est relié au produit en soi, plutôt qu'au choix du traitement ou à la progression de la maladie. Un exemple d'incapacité inhabituelle serait un cas où un état jusque là bien stabilisé se détériorerait quand le patient change de marque de médicament ou reçoit une nouvelle ordonnance. Lorsque le détenteur de l'autorisation de mise en marché ne sait pas si un EI doit être considéré comme une déclaration d'incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu, l'EI doit être considéré à ce titre et, en conséquence, être signalé à Santé Canada.

2.4.2 Surdose

Les déclarations de surdose sans effet indésirable associé ne doivent pas être signalées à titre d'effet indésirable. Les cas de surdoses associées à des EI graves doivent faire l'objet d'une déclaration rapide. Un suivi systématique doit être fait en vue d'assurer que l'information est aussi complète que possible au sujet des symptômes, du traitement et des conséquences. Le détenteur de l'autorisation de mise en marché doit recueillir tous les renseignements disponibles sur les surdoses liées à ses produits.

2.4.3 Exposition pendant la grossesse

Les détenteurs d'une autorisation de mise en marché doivent effectuer un suivi de toutes les déclarations relatives aux grossesses faites par des professionnels de la santé ou des consommateurs, pour lesquelles l'embryon ou le fœtus peut avoir été exposé à l'un de ses produits de santé. Le détenteur d'une autorisation de mise en marché doit mettre en application tous les principes énoncés dans le présent document de lignes directrices et dans les Règlements^{1,2,3} au sujet des exigences en matière de notification, notamment la détermination de la gravité de l'effet et les critères minimaux de notification d'un EI. Si une substance active, ou l'un de ses métabolites, est doté d'une longue demi-vie, il faudra en tenir compte au moment de juger si le fœtus a pu être exposé (c.-à-d. s'il faut tenir compte des produits de santé ayant été consommés avant la période de gestation).

2.4.4 Produits abandonnés

En vertu des Règlements^{1,2,3}, le détenteur de l'autorisation de mise en marché doit signaler tous les renseignements relatifs aux EI reçus avant la cessation de la vente au Canada, mais n'est pas tenu de signaler les renseignements reçus après la cessation de la vente du produit, à moins que Santé Canada ne l'exige. Il importe cependant de souligner que, dans l'éventualité où le détenteur de l'autorisation de mise en marché abandonne la vente du produit, il doit tout de même, s'il était au courant de l'EI avant cet abandon, signaler tous les EI selon les exigences relatives à la déclaration rapide, même si la fin du délai de déclaration de 15 jours, comme l'exigent les Règlements^{1,2,3}, arrive après la date de cessation de la vente.

Lorsque des lots expirés ou non d'un produit abandonné sont en vente en pharmacie, le détenteur de l'autorisation de mise en marché a toujours l'obligation de signaler les EI à la DPSC, lorsque Santé Canada l'exige. Bien qu'il soit concevable que le détenteur de l'autorisation de mise en marché ne prenne connaissance des EI qu'après la cessation de la vente et l'expiration des lots, il doit tout de même signaler ces effets à Santé Canada sur demande.

3 BONNES PRATIQUES DE GESTION DES DOSSIERS

3.1 Critères minimaux de notification d'un Effet indésirables

Toute l'information nécessaire pour procéder à une description et à une évaluation finales d'une déclaration peut ne pas être obtenue dans le délai accordé pour la notification. Néanmoins, à des fins de réglementation, il convient de présenter une déclaration dans le délai prévu, dans la mesure où les critères minimaux suivants puissent être satisfaits :

- a) un auteur (ou source) identifiable de la notification;
- b) un patient identifiable;
- c) un produit suspect;
- d) un effet indésirable.

Idéalement, des renseignements plus complets au sujet de tous les cas seraient disponibles au départ, mais en pratique, les détenteurs d'une autorisation de mise en marché auront souvent à effectuer un suivi après la soumission initiale de la déclaration en vue de trouver des renseignements supplémentaires. Les déclarations subséquentes sur les EI doivent être clairement indiquées comme telles. Le détenteur de l'autorisation de mise en marché doit faire preuve de diligence raisonnable pour rassembler les éléments de données clés (voir le point 3.8) qui étaient manquants au moment de la soumission initiale de la déclaration.

Il importe qu'au moment de la soumission de la déclaration initiale, suffisamment de détails au sujet du patient et de l'auteur aient été recueillis et conservés en vue de faciliter les enquêtes futures, dans le respect des contraintes imposées par les lois sur la confidentialité des données.

3.2 Évaluation de l'identifiabilité du patient et de l'auteur

L'identifiabilité du patient et de l'auteur est importante afin d'éviter le double compte des cas et de faciliter le suivi des cas appropriés. Dans le présent contexte, le terme « identifiable » fait référence à la vérification de l'existence d'un patient et d'un auteur. Sous réserve de la possibilité de confirmer l'existence d'un patient et d'un auteur, les cas d'EI qui ne possèdent pas d'identificateur précis peuvent être déclarés. Toutes les parties qui présentent des renseignements au sujet des cas ou qui ont reçu des demandes à cet effet doivent être identifiables : non seulement l'auteur initial (le premier contact en lien avec le cas), mais également toutes les autres personnes qui fournissent des renseignements.

La présence d'un ou de plusieurs des renseignements suivants qualifie le patient comme identifiable : l'âge (ou la catégorie d'âge, p. ex. adolescent, adulte, aîné), le sexe ou le numéro d'identification du patient. De plus, s'il s'agit d'une déclaration de seconde main, tous les efforts raisonnables doivent être déployés afin de vérifier l'existence d'un patient et d'un auteur identifiables.

En l'absence de descripteurs admissibles, une déclaration faisant référence à un nombre précis de patients ne pourra être considérée comme un cas avant que le minimum de quatre critères de notification ne soit respecté. Par exemple, les déclarations « Deux patients ont connu [...] » ou « Quelques patients ont connu [...] » doivent faire l'objet d'un suivi en vue de recueillir des renseignements pour identifier le patient avant d'être signalées à la DPSC.

3.3 Les exposés de faits

L'exposé de faits a pour objectif de résumer tous les renseignements cliniques pertinents et connexes, notamment les particularités des patients, les dates de traitement, les antécédents médicaux, l'évolution clinique des événements, le diagnostic et les EI, dont les conséquences, les preuves en laboratoire (comprenant les limites normales) et tout autre renseignement qui soutient ou réfute un EI. L'exposé de faits doit faire fonction d'« historique médical » complet et autonome. L'information doit être présentée en ordre chronologique logique; elle doit donc idéalement être présentée selon la chronologie de l'expérience du patient plutôt que selon celle d'obtention de l'information. Les nouvelles données doivent être clairement déterminées dans les déclarations de suivi.

Il faut éviter l'utilisation d'abréviations et d'acronymes, à l'exception possible des paramètres de laboratoires et des unités. L'information clé provenant de dossiers supplémentaires doit faire partie de la déclaration, l'exposé de faits doit faire mention de sa disponibilité, et cette information doit être transmise sur demande. Les résultats d'autopsie ou post-mortem doivent faire l'objet d'un résumé dans l'exposé de faits, et les documents connexes doivent être transmis en vertu du règlement applicable et si les lois applicables sur la confidentialité des données le permettent. L'information personnelle ne doit être soumise que selon les contraintes imposées par les règlements canadiens sur la confidentialité.

Les renseignements (p. ex. les EI, les indications et les troubles médicaux) que contient l'exposé de faits doivent se retrouver dans les champs de données appropriés du formulaire de déclaration.

3.4 Renseignements complémentaires

Il faut activement chercher à obtenir des renseignements complémentaires et les présenter au fur et à mesure de leur disponibilité afin d'apporter les modifications appropriées à la base de données et aux dossiers de la DPSC. Le document doit clairement indiquer qu'il s'agit d'une déclaration subséquente sur les EI. Une déclaration subséquente doit faire référence à la déclaration initiale en indiquant la date à laquelle celle-ci a été transmise à la DPSC ainsi que le numéro du détenteur de l'autorisation de mise en marché utilisé dans la déclaration.

Lorsque des informations médicales pertinentes supplémentaires sont obtenues au sujet d'un cas ayant déjà été signalé, la période d'avis de la déclaration débute de nouveau pour la soumission

de la déclaration subséquente. De plus, un cas qui n'avait pas eu à faire l'objet d'une déclaration rapide pourrait se qualifier pour celle-ci à la suite de l'obtention de renseignements complémentaires indiquant que le cas doit être reclassé (p. ex. passant de non grave à grave).

Pour tout projet visant l'optimisation de la valeur du suivi, il faut d'abord s'assurer du classement des déclarations par ordre d'importance. L'ordre de priorité pour le suivi doit être le suivant : cas 1) graves et imprévus, 2) graves et prévisibles et 3) non graves et imprévus. Bien que les derniers cas ne soient pas assujettis à la déclaration rapide, les détenteurs d'une autorisation de mise en marché sont encouragés à tenter d'obtenir des renseignements complémentaires les concernant. De plus, les cas d'un « intérêt particulier » nécessitent également une attention à titre de haute priorité (p. ex. les EI sous haute surveillance ou sous surveillance active à la demande de Santé Canada), ainsi que tous les cas pouvant entraîner la modification des étiquettes.

Les renseignements complémentaires doivent être recueillis par communication téléphonique, par une visite des lieux ou par une demande écrite. Le détenteur de l'autorisation de mise en marché doit poser les questions précises pour lesquelles il souhaite obtenir une réponse. Les méthodes de suivi doivent être individualisées afin d'optimiser la collecte de renseignements manquants. Il faut obtenir, dans la mesure du possible, la confirmation écrite des détails donnés de façon verbale. Toutes les tentatives d'obtention de renseignements complémentaires (qu'elles portent fruit ou non) doivent être documentées au dossier, en particulier pour les cas prioritaires. L'inscription du nombre de tentatives d'obtention de renseignements complémentaires de même que de la date et de l'heure de chacune d'elles est recommandée en vue de faire preuve de diligence suffisante.

L'utilisation d'un questionnaire ciblé ou d'un formulaire particulier est encouragée en vue de faciliter la saisie de renseignements cliniques complets et pertinents, de préférence au moment de la déclaration initiale. Idéalement, des professionnels de la santé qualifiés doivent participer à la collecte et au suivi direct des cas signalés. Il importe, pour les EI graves, de continuer d'effectuer le suivi et de signaler les nouveaux renseignements jusqu'à ce que les conséquences aient été déterminées ou que l'état ait été stabilisé. Le temps à consacrer au suivi de ces cas est déterminé selon le jugement du professionnel de la santé qualifié.

Les renseignements complémentaires doivent être mis à jour dans l'exposé des faits en suivant un ordre séquentiel chronologique. Les champs de données correspondants doivent être mis à jour dans le formulaire de déclaration.

3.5 Évaluation et codage des déclarations sur les effets indésirables

L'étude minutieuse des dossiers médicaux par des professionnels de la santé qualifiés vise à assurer une juste interprétation des renseignements médicaux. Il est préférable que l'information à propos d'un cas soit recueillie par les professionnels de la santé qui participent directement aux

soins du patient. Le détenteur de l'autorisation de mise en marché doit examiner attentivement la déclaration dans le but de s'assurer de la qualité et de l'exhaustivité des renseignements médicaux, sans égard à la source de la déclaration sur les EI. L'examen doit notamment prendre compte des points suivants :

- Un diagnostic peut-il être posé?
- Les procédures de diagnostic pertinentes ont-elles été utilisées?
- D'autres causes aux effets ont-elles été prises en compte?
- Quels sont les renseignements supplémentaires nécessaires?

Le *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), une initiative de la ICH (ICH M1), est un dictionnaire de terminologie médicale cliniquement valide et reconnu internationalement, élaboré en vue de faire partager les renseignements de réglementation sur les produits médicaux destinés à l'usage humain. MedDRA contient une série de termes qui catégorisent systématiquement l'information médicale et vise à uniformiser la terminologie par laquelle les renseignements médicaux de réglementation sont classés, conservés, récupérés, présentés et transmis. MedDRA est recommandé à titre de norme pour le codage des déclarations sur les EI afin d'éviter la perte ou la distorsion des renseignements communiqués.

Tous les efforts possibles doivent être déployés en vue d'utiliser les termes relatifs aux EI de façon constante et selon les normes de diagnostic recommandées. La déclaration doit comporter le terme mot pour mot, tel qu'il a été utilisé par l'auteur, ou une traduction juste de celui-ci. Tout membre du personnel d'un détenteur d'une autorisation de mise en marché qui se voit transmettre des déclarations doit présenter une déclaration impartiale et non filtrée des renseignements communiqués par l'auteur. Bien que le destinataire de la déclaration soit encouragé à interroger l'auteur de manière active afin d'obtenir un compte rendu des plus complets, les conclusions et les imputations sont à éviter dans la présentation de la déclaration. Les évaluations de la part du détenteur de l'autorisation de mise en marché clairement indiquées comme telles sont cependant jugées appropriées.

Lorsqu'un cas est signalé par un consommateur, sa description des faits doit être conservée, mais il faut également chercher à obtenir des renseignements supplémentaires ou de confirmation auprès de professionnels de la santé qualifiés appropriés, et les inclure dans la déclaration.

3.6 Ententes contractuelles

La commercialisation de bon nombre de produits de santé se fait de plus en plus par l'entremise d'ententes contractuelles entre deux ou plusieurs entreprises, qui peuvent commercialiser le même produit dans les mêmes pays et régions ou non. Les ententes relatives à la communication entre les détenteurs d'une autorisation de mise en marché et les responsabilités réglementaires varient grandement, et c'est pourquoi il est très important que des ententes explicites relatives à l'octroi de licences ou de contrats précisent les processus par lesquels a lieu l'échange de

renseignements sur l'innocuité, notamment les calendriers et les responsabilités en matière de déclaration obligatoire. Le personnel d'innocuité doit participer à l'élaboration des ententes dès le début. Des processus doivent être mis en place en vue d'éviter les doubles déclarations faites à l'organisme de réglementation (p. ex. confier la tâche de l'analyse documentaire à un seul détenteur de l'autorisation de mise en marché).

Peu importe la nature de l'entente, le détenteur de l'autorisation de mise en marché est en fin de compte responsable de la déclaration obligatoire. Ainsi, tous les efforts possibles doivent être déployés par les parties contractantes en vue de réduire au minimum la période d'échange de données de sorte à faciliter le respect des responsabilités de déclaration des détenteurs d'une autorisation de mise en marché.

3.7 Tenue de dossiers aux fins de vérification (C.01.017)

Le *Règlement sur les aliments et drogues*¹³ exige que les déclarations et les fiches d'observation des EI soient conservés afin d'en permettre la vérification ou la soumission sur demande. Une période de conservation d'au moins 25 ans est recommandée. Il est également recommandé que ces dossiers soient facilement accessibles dans les 72 heures.

Les renseignements au sujet du programme d'inspection de la conformité aux exigences de déclaration après commercialisation, dirigé par l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments, se trouvent dans les documents suivants : *Stratégie d'inspection liée à la surveillance après la mise sur le marché* (POL-0041) et *Classification des observations liées à la conformité aux exigences de déclaration après commercialisation en fonction du risque* (GUI-0063).

3.8 Éléments d'information clé

La liste suivante présente les éléments suggérés pour améliorer la qualité d'une déclaration sur les EI. Il faut tenter d'obtenir des renseignements sur le plus grand nombre possible d'éléments de cette liste se rapportant au cas en question.

1. Renseignements sur le patient

- Autres données d'identification pertinentes (par exemple, le numéro du patient)
- Sexe
- Âge, catégorie d'âge (p. ex. adolescent, adulte, aîné)
- Taille et poids
- État de santé antérieur
- Antécédents médicaux
- Antécédents familiaux pertinents

2. Produits de santé suspects

- Nom commercial tel qu'il est signalé
- Nom courant (p. ex. DCI)
- Pour les produits de santé naturels, il est important d'inscrire le binôme latin, la référence de l'auteur, la famille, le type d'extrait (p. ex. aqueux ou alcoolique, notamment le pourcentage de solvant), les parties de la plante utilisées (pour les produits à base d'herbes médicinales), les ingrédients et la quantité utilisée de chacun d'eux (pour les produits mixtes - l'ingrédient suspect) et le taux de dilution homéopathique (pour les produits homéopathiques)
- Numéro de lot
- Indications pour lesquelles le produit de santé suspect a été prescrit ou testé
- Forme posologique et concentration
- Posologie quotidienne et schéma posologique (précisez l'unité, p. ex. mg, mL, mg/kg)
- Voie d'administration
- Date et heure du début
- Date et heure de la fin et durée du traitement

3. Autres traitements

Les mêmes renseignements qu'au point 2 doivent être fournis pour les éléments suivants :

- Produits de santé concomitants (notamment les produits médicinaux, les produits de santé naturels, les suppléments alimentaires, les traitements complémentaires et de remplacement, etc., vendus sans ordonnance)
- Les instruments médicaux appropriés

4. Renseignements sur les effets indésirables (tous les renseignements disponibles)

- Description complète des effets, y compris la partie du corps touchée et la gravité
- Critères en fonction desquels un effet peut être considéré comme grave, s'il a été déclaré comme tel
- Description des signes et symptômes signalés
- Diagnostic spécifique relatif à l'effet
- Date (et heure) à laquelle l'effet a commencé
- Date (et heure) à laquelle il a cessé ou durée de l'effet
- Information sur la cessation et la reprise du traitement
- Résultats de tests diagnostiques et données de laboratoire pertinents
- Établissement (p. ex. hôpital, clinique externe, maison, maison de soins infirmiers)
- Conséquences (rétablissement et séquelles)
- En cas d'issue fatale - cause du décès

- Résultats d'autopsie ou post-mortem pertinents
 - Lien entre le produit et les effets ou les événements
- 5. Renseignements sur l'auteur de la déclaration d'effets indésirables**
- Nom
 - Adresse postale
 - Adresse électronique
 - Numéro de téléphone et/ou de télécopieur
 - Type d'auteur (consommateur, professionnel de la santé, etc.)
 - Profession (spécialité)
- 6. Renseignements administratifs et sur le détenteur de l'autorisation de mise en marché**
- Source de la déclaration (spontanée, étude épidémiologique, sondage auprès des patients, documentation, etc.)
 - Date à laquelle la déclaration d'événement a été reçue pour la première fois par le détenteur de l'autorisation de mise en marché
 - Pays dans lequel l'effet s'est produit
 - Type (initial ou subséquent) et ordre (premier, deuxième, etc.) des renseignements relatifs aux cas signalés à Santé Canada
 - Nom et adresse du détenteur de l'autorisation de mise en marché
 - Nom, adresses postale et électronique, numéros de téléphone et de télécopieur d'une personne-ressource chez le détenteur de l'autorisation de mise en marché
 - Numéro d'identification du détenteur de l'autorisation de mise en marché pour le cas en cause (le numéro doit être le même pour la déclaration initiale et toute déclaration subséquente pour un même cas)

4 SOURCES DE DÉCLARATIONS SUR LES EFFETS INDÉSIRABLES

4.1 Déclarations non sollicitées

4.1.1 Déclarations spontanées

La ICH¹⁰ définit la déclaration spontanée comme étant une communication non sollicitée, adressée à un détenteur d'une autorisation de mise en marché, à un organisme de réglementation (p. ex. Santé Canada) ou à une autre organisation, de la part d'un professionnel de la santé ou d'un consommateur, qui fait état d'un ou de plusieurs EI chez un patient qui a reçu un ou plusieurs produits de santé, et qui n'émane pas d'une étude ou d'un système de collecte de données.

4.1.1.1 Déclarations par les consommateurs

Les déclarations par les consommateurs sur les EI doivent être traitées à titre de déclarations spontanées, sans égard aux « confirmations médicales » subséquentes. Il faut mettre l'accent sur la qualité de la déclaration plutôt que sur sa source.

Si un détenteur d'une autorisation de mise en marché reçoit une déclaration d'un consommateur, il lui est recommandé d'encourager ce dernier à signaler l'effet indésirable par l'entremise de son médecin ou de son pharmacien. Si le patient ne le fait pas, le détenteur de l'autorisation de mise en marché doit tenter d'obtenir le plus d'information possible auprès de celui-ci. Si le cas répond aux critères minimaux de notification et que la déclaration est considérée comme pertinente par un professionnel de la santé qualifié, le cas peut faire l'objet d'une notification. Il doit être présenté à la DPSC dans les 15 jours civils si l'effet est grave. Même si les déclarations reçues de la part de consommateurs ne font pas l'objet d'une déclaration obligatoire, les cas doivent être conservés.

4.1.1.2 Déclarations présentées aux bureaux régionaux canadiens de surveillance des effets indésirables

Si un détenteur d'une autorisation de mise en marché prend connaissance d'une déclaration présentée par un médecin ou un consommateur à l'un des bureaux régionaux canadiens de surveillance des EI (dont la liste figure au verso du formulaire de notification des effets indésirables de Santé Canada, SC/HC 4016), il doit également soumettre la déclaration à la DPSC et clairement indiquer qu'elle a aussi été transmise à l'un de ces bureaux régionaux. Le détenteur de l'autorisation de mise en marché peut obtenir des renseignements sur les déclarations présentées au bureau régional canadien de surveillance des EI ou au

centre national en visitant le site Web de Santé Canada pour avoir accès à la base de données sur les EI du Programme canadien de surveillance des EI des médicaments (PCSEIM) ou en s'adressant directement au Bureau de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés (voir l'annexe 4 pour obtenir les coordonnées).

4.1.2 Déclarations fondées sur des articles scientifiques

Les détenteurs d'une autorisation de mise en marché sont tenus d'étudier, sur une base régulière, les ouvrages scientifiques du monde entier en consultant les analyses documentaires exhaustives et les banques de références populaires. Les recherches documentaires doivent être effectuées au moins à toutes les deux semaines. Les cas d'EI mentionnés dans les ouvrages scientifiques et médicaux, notamment les sommaires pertinents de réunions publiés et les ébauches de manuscrits, sont susceptibles de faire l'objet d'une déclaration rapide. Un formulaire de déclaration obligatoire contenant les renseignements médicaux pertinents doit être transmis pour chaque patient identifiable. La référence de la publication doit être fournie à titre de source de la déclaration, et une copie de l'article doit être jointe à la déclaration. Tous les bureaux des détenteurs d'une autorisation de mise en marché devraient être à l'affût des parutions dans leurs journaux locaux et de les porter à la connaissance de leur service d'innocuité, s'il y a lieu.

La période d'avis de la déclaration obligatoire débute dès que le détenteur de l'autorisation de mise en marché est au courant que le cas répond aux critères minimaux de notification.

Si la source, la marque ou l'appellation commerciale du produit ne sont pas précisées, le détenteur de l'autorisation de mise en marché doit présumer qu'il s'agit de son produit. La déclaration doit cependant mentionner que la marque spécifique du produit n'a pas été précisée.

Si de multiples produits sont nommés dans l'article, seul le détenteur de l'autorisation de mise en marché dont le produit est suspect doit présenter une déclaration. Le produit suspect est celui précisé comme tel par l'auteur de l'article.

4.1.3 Déclarations stimulées

Les déclarations stimulées sont celles qui ont pu être motivées, guidées ou induites et qui peuvent survenir dans certaines situations, telles qu'une notification provenant d'une communication de la part d'un professionnel de la santé, d'un avis public, d'une analyse documentaire, d'une publication dans la presse, ou de questions posées aux professionnels de la santé par des représentants des détenteurs d'une autorisation de mise

en marché. Ces déclarations doivent être considérées de nature non sollicitée et être signalées à la DPSC selon les Règlements^{1, 2, 3}.

4.1.4 Surveillance active

La surveillance active tente de vérifier tous les événements indésirables par un processus continu préorganisé, y compris les registres de patients liés à l'innocuité. Le CIOMS définit un registre en tant que collection organisée de données sur des êtres humains appartenant à un groupe de maladie particulier ou à un autre groupe spécial (p. ex. cancer, grossesse, anomalie congénitale, greffe d'organes et affections cutanées graves). Les déclarations d'événements indésirables qui se produisent dans le contexte d'un registre de patients axé sur l'innocuité ou d'une autre initiative relative à l'innocuité des patients doivent être considérées de nature non sollicitée et signalées à la DPSC selon les Règlements^{1, 2, 3} si elles répondent aux critères minimaux de notification. Les déclarations émises en fonction de registres mis sur pied par le détenteur de l'autorisation de mise en marché pour des raisons autres que la surveillance de l'innocuité des patients relativement à un problème particulier doivent être traitées à titre de déclarations sollicitées (voir le point 4.2).

4.1.5 Déclarations transmises par Internet

Les détenteurs d'une autorisation de mise en marché doivent régulièrement parcourir les sites Web sous leur direction ou leur responsabilité à la recherche de fiches d'observation relatives aux EI, mais ne sont pas tenus de consulter les sites externes en vue d'obtenir des renseignements sur les EI. Cependant, si l'un d'eux prend connaissance d'un effet indésirable en visitant un site qui n'est pas sous sa direction, il doit examiner le cas et déterminer s'il doit être signalé.

Les détenteurs d'une autorisation de mise en marché doivent étudier la possibilité de se servir de leurs sites Web pour faciliter la collecte de données sur les EI, p. ex. en présentant des formulaires de déclaration ou les renseignements sur les personnes à contacter pour une communication directe.

Les cas tirés d'Internet doivent être traités à titre de déclarations non sollicitées. Les mêmes critères minimaux de notification (c.-à-d. un auteur identifiable, un patient identifiable, un produit suspect et un effet indésirable) que pour les cas provenant d'autres sources doivent être appliqués.

4.1.6 Autres déclarations non sollicitées

Si un détenteur d'une autorisation de mise en marché prend connaissance d'une fiche d'observation provenant d'une source non médicale (p. ex. la presse populaire ou

d'autres médias), il doit la traiter à titre de déclaration non sollicitée. Les mêmes critères minimaux de notification (c.-à-d. un auteur identifiable, un patient identifiable, un produit suspect et un effet indésirable) que pour les autres déclarations doivent être appliqués.

4.2 Déclarations sollicitées

Les règlements visant à la surveillance des produits de santé après la mise en marché font habituellement référence à deux types de déclarations sur l'innocuité : celles faites de manière spontanée (déclarations spontanées) et celles signalées dans le cadre de la réalisation et de l'analyse d'une étude clinique ou non clinique qui comporte un produit de santé (p. ex. des déclarations d'étude). Il y a cependant une augmentation du nombre de déclarations qui n'appartiennent clairement à ni l'une ou l'autre de ces catégories. Beaucoup de ces nouvelles déclarations sont engendrées par les programmes de marketing auxquels ont recours les entreprises pharmaceutiques ainsi que par une utilisation accrue des méthodes visant à promouvoir les relations entre les consommateurs et l'entreprise pharmaceutique. Elles ne sont évidemment pas générées de la manière spontanée habituelle, qui constitue la condition sur laquelle se fondent les systèmes de déclaration spontanée; elles sont généralement obtenues incidemment à l'atteinte de l'objectif principal du programme. Pour cette raison, la nature de telles déclarations est considérée comme sollicitée, et on ne peut conclure à un lien de causalité implicite, qui représente la convention pour les déclarations spontanées.

La ICH¹⁰ définit les déclarations sollicitées comme étant celles provenant de systèmes organisés de collecte de données, notamment les essais cliniques, les registres (voir le point 4.1.4), les programmes d'utilisation après approbation chez les patients désignés, d'autres programmes de soutien du patient et de prise en charge de la maladie, les enquêtes menées auprès des patients et des fournisseurs de soins de santé, ou la collecte de renseignement au sujet de l'efficacité du traitement ou de l'observance thérapeutique. Les déclarations sollicitées ne proviennent pas d'un problème d'innocuité ou d'une étude sur l'innocuité, mais surgissent invariablement au cours d'interactions avec les patients à d'autres fins. Les déclarations sur les EI provenant de l'une ou l'autre de ces sources ne doivent pas être considérés comme étant non sollicités. Les déclarations sollicitées ne doivent également pas être confondues avec les déclarations stimulées (voir le point 4.1.3).

Aux fins de la déclaration d'EI, les déclarations sollicitées ne doivent être faites que lorsqu'il y a une possibilité raisonnable que le produit de santé soit la cause de l'effet indésirable. Une « possibilité raisonnable » signifie que la relation entre le produit et l'effet ne peut être éliminée. Par exemple, en utilisant les critères d'imputabilité de l'Organisation mondiale de la santé applicables à la déclaration d'EI, toutes les fiches d'observation qui s'inscrivent aux critères *certain*, *probable*, *possible* ou *improbable* (voir l'annexe 6) doivent être signalées à Santé Canada. Dans le cas où une maladie sous-jacente ou un autre produit de santé sont susceptibles

d'avoir contribué à l'événement indésirable, il faut tout de même considérer la déclaration à titre d'effet indésirable, puisque l'imputabilité ne peut être éliminée.

4.2.1 Études

4.2.1.1 Études parrainées par le détenteur de l'autorisation de mise en marché

Les études réalisées sur les **produits de santé commercialisés qui ne sont pas assujettis** au titre 5 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* ou à la partie 4 du *Règlement sur les produits naturels* (p. ex. les études de phase IV) doivent être surveillées de manière à garantir que tous les EI canadiens graves et tous les EI étrangers graves et imprévus sont signalés par les enquêteurs aux détenteurs d'une autorisation de mise en marché et pour que ces derniers puissent fournir les déclarations voulues à la DPSC dans le délai de 15 jours prévu par les Règlements^{1, 2, 3}.

Les enquêteurs doivent être informés de la définition d'un effet indésirable grave à des fins de notification. Il est important, en pareils cas, d'essayer de faire la distinction entre « effet » et « événement », non seulement pour des raisons administratives, mais aussi pour éviter le plus possible d'avoir à signaler des manifestations sur la santé (événements) qui sont de toute évidence sans rapport avec le traitement. Les détenteurs d'une autorisation de mise en marché devraient aider les enquêteurs à comprendre leur rôle dans l'évaluation des liens possibles entre un événement indésirable et l'administration d'un produit de santé au cours d'études entreprises à la suite de la commercialisation.

Les études effectuées sur des produits de santé commercialisés utilisés pour les essais cliniques et qui **sont assujettis** au titre 5 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* ou à la partie 4 du *Règlement sur les produits de santé naturels* doivent se plier à des exigences différentes en matière de notification, lesquelles sont énoncées dans les Règlements et ne sont pas touchées par le présent document de lignes directrices. Voir l'annexe 5 pour les coordonnées des ressources.

4.2.1.2 Études non parrainées par le détenteur de l'autorisation de mise en marché

Il se peut qu'un détenteur d'autorisation de mise en marché reçoive des déclarations d'étude sur les EI lorsque son produit a servi de traitement comparatif (et a ainsi été utilisé selon l'étiquette approuvée) ou qu'un patient a utilisé ce produit en association avec le médicament sous étude, mais qu'il a été

soupçonné de causer un effet indésirable. Ces déclarations peuvent provenir d'un autre détenteur d'autorisation de mise en marché qui parraine l'étude, d'un chercheur privé ou d'un centre universitaire. Le détenteur de l'autorisation de mise en marché doit appliquer tous les principes énoncés dans le présent document de lignes directrices et dans les Règlements^{1, 2, 3} relativement aux exigences en matière de notification, notamment la détermination de la gravité, de l'imputabilité ainsi que les critères minimaux de notification des EI. Il ne doit pas modifier l'évaluation de l'imputabilité des produits expérimentés fournie par le parrain de l'essai et doit incorporer tous les exposés de faits de ce dernier à l'égard de l'imputabilité, s'ils sont disponibles. Enfin, il doit évaluer l'imputabilité de ses propres produits de santé commercialisés.

4.2.1.3 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, ces effets doivent être considérés comme s'ils avaient eu lieu au cours de l'étude. Il faut donc évaluer la relation d'imputabilité et déterminer le caractère « prévisible » de l'événement pour savoir s'il doit faire ou non l'objet d'une déclaration rapide.

4.2.2 Déclarations ou fiches d'observation à l'insu (au cours de la phase IV)

Si le détenteur de l'autorisation de mise en marché reçoit d'un enquêteur une déclaration dans lequel l'insu a été maintenu quant au traitement reçu par le patient, il faut identifier le traitement avant de soumettre la déclaration à la DPSC. Bien qu'il soit avantageux de maintenir l'insu pour tous les patients avant l'analyse finale de l'étude, lorsqu'un effet indésirable grave se produit, il est recommandé que le détenteur de l'autorisation de mise en marché cherche l'aide d'un tiers pour identifier le traitement pour ce patient uniquement, même si l'enquêteur a maintenu l'insu. Il est également recommandé que, si rien ne s'y oppose, l'insu soit maintenu pour les personnes, dont les biométriciens, qui sont chargées d'analyser et d'interpréter les résultats au terme de l'étude.

4.3 Organismes de réglementation

Les déclarations individuelles sur les EI graves et imprévus provenant d'organismes de réglementation étrangers doivent faire l'objet d'une déclaration rapide à Santé Canada de la part de chacun des détenteurs d'une autorisation de mise en marché. Une nouvelle soumission des cas d'EI graves obtenus du Bureau de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de

santé commercialisés sans nouveau renseignement à lui communiquer n'est habituellement pas nécessaire.

En vue d'éviter la double notification, les déclarations envoyées par la DPSC au détenteur de l'autorisation de la mise en marché (p. ex. les déclarations sur les EI, les déclarations de cas publiés dans le Bulletin canadien des effets indésirables (BCEI), la base de données du PSEIM sur les EI) ne doivent pas être soumises de nouveau à Santé Canada par le détenteur de l'autorisation de mise en marché puisqu'elles figurent déjà dans la base de données du PSEIM sur les EI. Le détenteur de l'autorisation de mise en marché peut cependant souhaiter informer Santé Canada de son numéro d'identification officiel pour le cas aux fins de référence, mais le cas ne doit pas être signalé de nouveau.

Il est recommandé au détenteur de l'autorisation de mise en marché de consulter la base de données du PSEIM sur les EI ou de demander une liste des cas en vue d'obtenir les déclarations envoyées directement à la DSPC. Les demandes en vue d'obtenir une liste des cas de la base de données du PSEIM sur les EI doivent être formulées par écrit (lettre, télécopie ou courrier électronique) à la DPSC. Les demandes en vue d'obtenir des copies de déclarations sur les EI doivent être faites par l'entremise de la Division de l'accès à l'information et de la protection des renseignements personnels de Santé Canada et feront l'objet de paiement des droits applicables.

5 RAPPORTS DE SYNTHÈSE

Aux fins des déclarations faites conformément aux Règlements^{1,3}, le détenteur de l'autorisation de mise en marché doit, annuellement et lorsque le directeur lui en fait la demande en vertu des Règlements^{1,3}, préparer un rapport de synthèse. Ces rapports doivent constituer des mises à jour périodiques des renseignements sur l'innocuité des produits (MJPRIP) selon les normes définies dans les lignes directrices E2C(R1)⁹ de la ICH.

Les MJPRIP fondées sur des multiples de six mois avec le rapport de synthèse de transition sont acceptables. D'autres renseignements au sujet de l'intégration, par le rapport de synthèse de transition, de l'information présentée dans deux ou plusieurs MJPRIP en vue de couvrir une période précise sont disponibles dans les lignes directrices E2C(R1)⁹ de la ICH. Le rapport de synthèse doit être conservé sur place par le détenteur de l'autorisation de mise en marché ou être facile d'accès et doit, sur demande, être présenté à la DPSC dans un délai de 30 jours civils.

Les détenteurs d'une autorisation de mise en marché doivent consulter les lignes directrices E2C(R1)⁹ de la ICH au sujet du format et du contenu des mises à jour périodiques complètes des renseignements sur l'innocuité des produits de santé commercialisés. En vertu de la directive E2C(R1)⁹ de la ICH, le rapport de synthèse au format MJPRIP doit comporter les sections suivantes : *Introduction, Statut de l'autorisation de mise en marché dans le monde, Mise à jour de l'organisme de réglementation ou Mesures prises par le détenteur de l'autorisation de mise en marché à des fins d'innocuité, Exposition des patients, Présentation de l'examen des cas particuliers, Études, Autres renseignements, Évaluation globale de l'innocuité et Conclusion.*

6 ANNEXES

Annexe 1 Glossaire : Définitions et terminologie

Déclaration rapide des effets indésirables

Les situations suivantes doivent être signalées par le détenteur de l'autorisation de mise en marché dans les 15 jours civils suivant l'obtention de l'information :

1. tout EI canadien grave;
2. tout EI étranger grave et imprévu;
3. toute incapacité inhabituelle canadienne de produire l'effet prévu pour une nouvelle drogue.

Déclaration sollicitée¹⁰

Il s'agit des déclarations découlant des systèmes organisés de collecte de données, lesquels comprennent les essais cliniques, les registres, les programmes d'utilisation après approbation chez les patients désignés, d'autres programmes de soutien du patient et de prise en charge de la maladie, des enquêtes menées auprès des patients et des fournisseurs de soins de santé ou la collecte de renseignements au sujet de l'efficacité du traitement ou de l'observance thérapeutique. Les déclarations sur les événements indésirables obtenus par l'un ou l'autre de ces moyens ne doivent pas être considérés comme spontanés.

Déclaration spontanée

Il s'agit d'une déclaration non sollicitée de la part de professionnels de la santé ou de consommateurs à l'adresse d'une entreprise, d'un organisme de réglementation ou d'une autre organisation (p.ex. l'OMS, les centres régionaux, un centre antipoisons) qui fait état d'un ou de plusieurs EI chez un patient qui a reçu un ou plusieurs produits médicinaux*, et qui n'émane pas d'une étude ou d'un système de collecte de données.

*Un extrait de la ligne directrice ICH E2D¹⁰. Aux fins du présent document de lignes directrices, un produit médicamenteux est un produit de santé.

Déclaration stimulée

Il s'agit d'une déclaration qui a pu être motivée, guidée ou induite et qui peut survenir dans certaines situations, telles qu'une notification provenant d'une communication de la part d'un professionnel de la santé, d'un avis public, d'une analyse documentaire, d'une publication dans la presse ou de questions posées aux professionnels de la santé par des représentants des détenteurs d'une autorisation de mise en marché.

Détenteur d'une autorisation de mise en marché : aux fins du présent document de lignes directrices, ce terme est synonyme à « fabricant » selon le *Règlement sur les aliments et drogues*⁷ ou de « titulaire de licence » selon le *Règlement sur les produits de santé naturels*.

Fabricant ou distributeur

Le fabricant ou distributeur, selon la définition du *Règlement sur les aliments et drogues*⁷, désigne toute personne, y compris une association ou une société de personnes, qui, sous son propre nom ou sous une marque de commerce, un dessin-marque, un logo, un nom commercial ou un autre nom, dessin ou marque soumis à son contrôle, vend un aliment ou une drogue.

Drogue

En vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*⁶, sont compris parmi les drogues, les substances ou mélanges de substances fabriqués, vendus ou présentés comme pouvant servir :

- a) au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal ou de leurs symptômes, chez l'être humain ou les animaux;
- b) à la restauration, à la correction ou à la modification des fonctions organiques chez l'être humain ou les animaux;
- c) à la désinfection des locaux où des aliments sont gardés.

Effet indésirable (EI) : aux fins de ce document de lignes directrices il s'agit d'une réaction nocive et non intentionnelle à un produit de santé commercialisé visé par le présent document, et comprend les expressions « réaction indésirable à une drogue », selon la définition du *Règlement sur les aliments et drogues*⁴, et « réaction indésirable », d'après le *Règlement sur les produits de santé naturels*⁵.

Réaction indésirable à une drogue

La réaction indésirable à une drogue, selon la définition du *Règlement sur les aliments et drogues*⁴, consiste en une réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui survient lorsque celle-ci est utilisée selon les doses normales ou selon des doses expérimentales aux fins du diagnostic, du traitement ou de la prévention d'une maladie ou de la modification d'une fonction organique.

Réaction indésirable

La réaction indésirable, selon la définition du *Règlement sur les produits de santé naturels*⁵, consiste en une réaction nocive et non intentionnelle à un produit de santé naturel qui survient lorsque celui-ci est utilisé ou mis à l'essai, quelle qu'en soit la dose, aux fins du diagnostic, du traitement ou de la prévention d'une maladie ou de la modification d'une fonction organique.

Effet indésirable grave : pour les besoins de ce document de lignes directrices, il s'agit d'une réaction nocive et non intentionnelle à un produit de santé commercialisé couvert par le présent document qui est provoquée par toute dose de celui-ci et qui nécessite ou prolonge

l'hospitalisation, entraîne une malformation congénitale ou une invalidité ou incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort. Ce terme comprend les expressions « réaction indésirable grave à une drogue », selon la définition du *Règlement sur les aliments et drogues*⁴, et « réaction indésirable grave », d'après le *Règlement sur les produits de santé naturels*⁵.

Réaction indésirable grave à une drogue

Selon la définition du *Règlement sur les aliments et drogues*⁴, il s'agit d'une réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui est provoquée par toute dose de celle-ci et qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malformation congénitale ou une invalidité ou incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort.

Réaction indésirable grave

Selon la définition du *Règlement sur les produits de santé naturels*⁵, il s'agit d'une réaction nocive et non intentionnelle à un produit de santé naturel qui est provoquée par toute dose de celui-ci et qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malformation congénitale ou une invalidité ou incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort.

Effet indésirable étranger

Réaction indésirable ayant lieu à l'extérieur du Canada.

Effet indésirable imprévu¹⁰

Un EI dont la nature, la gravité, la spécificité ou le résultat n'est pas conforme avec le terme ou la description que contient l'étiquette du produit local ou régional (p. ex. une notice ou un résumé des caractéristiques du produit) doit être considéré comme imprévu. Lorsqu'un détenteur d'une autorisation de mise en marché n'est pas certain si un EI s'avère prévu ou non, ce dernier doit être traité comme imprévu.

Un EI prévu avec une issue fatale doit être considéré comme imprévu à moins que l'étiquette du produit approuvé au Canada ne mentionne spécifiquement que l'effet en question puisse être associé à une telle issue.

Effet indésirable canadien

Effet indésirable ayant lieu au Canada.

Effet indésirable prévisible¹⁰

Un EI dont la nature (c.-à-d. la spécificité ou le résultat), la gravité ou la fréquence est conforme aux termes ou à la description figurant sur l'étiquette du produit est considéré comme étant prévisible.

Étude de phase IV¹⁶ (drogues)

Il s'agit d'études menées après l'approbation de la vente de la drogue par l'organisme de réglementation et portant sur l'indication approuvée. Ces études sont souvent importantes pour optimiser l'utilisation de la drogue. Elles peuvent être de n'importe quel type, mais doivent avoir des objectifs scientifiques valables. Parmi les études les plus courantes, il y a celles qui portent sur l'innocuité et qui visent à confirmer l'usage dans l'indication approuvée, telles les études de mortalité/morbidité et les études épidémiologiques.

Étude de phase IV¹⁷ (produits de santé naturels- PSN)

Il s'agit d'études menées après l'approbation de la vente du PSN par l'organisme de réglementation et portant sur les conditions d'utilisation approuvées. Ces études sont souvent importantes pour optimiser l'utilisation du PSN. Elles peuvent être de n'importe quel type, mais doivent avoir des objectifs scientifiques valables. Parmi les études les plus courantes, il y a celles qui portent sur l'innocuité et celles qui visent à confirmer l'usage dans les conditions d'utilisation approuvées, telles les études de mortalité ou de morbidité et les études épidémiologiques.

Événement indésirable¹⁰ – Toute manifestation médicale importune qui est observée à la suite de l'administration d'un produit médicinal, sans qu'il y ait nécessairement de lien causal entre la manifestation et l'administration du produit. Un événement indésirable peut donc correspondre à tout signe défavorable et non intentionnel (y compris un résultat de laboratoire anormal, par exemple), symptôme ou maladie, temporellement associé à l'usage d'un produit médicinal, qu'il soit ou non considéré comme relié à ce produit.

Marque nominative (Règlement sur les aliments et drogues⁴)

Dans le cas d'une drogue, le nom en français ou en anglais, avec ou sans le nom d'un fabricant, d'une personne morale, d'une société de personnes ou d'un particulier :

- a) qui lui a été attribué par le fabricant;
- b) sous lequel elle est vendue ou fait l'objet de publicité;
- c) qui sert à l'identifier.

Marque nominative (Règlement sur les produits de santé naturels⁵)

Nom français ou anglais, comportant ou non le nom du fabricant, d'une personne morale, d'une société de personnes ou d'un particulier et qui sert :

- a) d'une part, à distinguer le produit de santé naturel;
- b) d'autre part, à en faire la vente ou la publicité.

Mise à jour périodique des renseignements sur l'innocuité des produits⁹ (MJPRIP)

Les MJPRIP constituent un mécanisme pratique et réalisable pour la synthèse des données d'intervalle sur l'innocuité et pour les évaluations de l'innocuité. Il s'agit d'un outil dont se servent les détenteurs d'une autorisation de mise en marché pour l'analyse systématique des données sur l'innocuité effectuée sur une base régulière. En plus de traiter des issues actuelles en

matière d'innocuité, les MJPRIP doivent également comporter des mises à jour sur les issues émergentes ou urgentes relativement à l'innocuité et sur la détection et l'évaluation principales des signaux abordées dans d'autres documents.

Monographie de produit¹⁵ (MP)

La monographie de produit est un document concret et scientifique sur un médicament qui, sans en faire la promotion, décrit les propriétés, les allégations, les directives et les conditions d'utilisation du médicament. Ce document contient également d'autres renseignements parfois nécessaires à l'utilisation optimale, sûre et efficace du médicament.

Nom usuel (*Règlement sur les aliments et drogues*⁴)

Dans le cas d'une drogue, le nom en français ou en anglais sous lequel elle est :

- a) généralement connue;
- b) désignée dans des revues scientifiques ou techniques autres que les publications dont le nom figure à l'annexe B de la Loi.

Nom usuel¹⁴ (Produits de santé naturels)

Pour les ingrédients médicinaux ou non médicinaux contenus dans un produit de santé naturel, le nom sous lequel il est généralement connu et désigné dans une référence scientifique ou technique

Produit de santé : aux fins de ce document de lignes directrices, ce terme comprend les médicaments, les instruments médicaux et les produits de santé naturels. Les médicaments peuvent être des produits pharmaceutiques délivrés sur ordonnance ou en vente libre; des produits biotechnologique et d'autres d'origine biologique, comme des vaccins, des sérums et des produits sanguins; des cellules, des tissus et des organes; des désinfectants et des produits radiopharmaceutiques. Il faut toutefois noter, selon l'énoncé de la section 1.1, que seuls certains de ces produits de santé sont touchés par la notification des EI visée par le présent document de lignes directrices.

Produit de santé naturel (PSN)

Substance mentionnée à l'annexe 1 du *Règlement sur les produits de santé naturels*⁵ ou combinaison de substances dont tous les ingrédients médicinaux sont des substances mentionnées à l'annexe 1 dudit Règlement, remède homéopathique ou remède traditionnel, qui est fabriqué, vendu ou présenté comme pouvant servir :

- au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal, ou de leurs symptômes chez l'être humain;
- à la restauration ou à la correction des fonctions organiques chez l'être humain;
- à la modification des fonctions organiques chez l'être humain telle que la modification de ces fonctions de manière à maintenir ou promouvoir la santé.

La présente définition exclut les substances mentionnées à l'annexe 2 du *Règlement sur les produits de santé naturels*, toute combinaison de substances qui contient une substance mentionnée à cette annexe et tout remède homéopathique ou remède traditionnel qui est ou contient une substance mentionnée à cette annexe 2.

Professionnel des soins de santé qualifié

Tout membre en règle d'une association professionnelle de médecins, d'infirmières et d'infirmiers ou de pharmaciens qui est habilité à dispenser des soins de santé en vertu des lois de la province ou du territoire où cette personne demeure ainsi que les autres personnes retenues par le détenteur d'une autorisation de mise en marché qui ont fait les études appropriées en matière de soins de santé et acquis les compétences voulues en matière de traitement.

Réaction indésirable grave et imprévue (*Règlement sur les produits de santé naturels*⁵)

Réaction indésirable grave dont la nature, la gravité ou la fréquence n'est pas indiquée dans les mentions de risque figurant sur l'étiquette du produit de santé naturel.

Réaction indésirable grave et imprévue à une drogue (*Règlement sur les aliments et drogues*⁴)

Réaction indésirable grave à une drogue, dont la nature, la gravité ou la fréquence n'est pas indiquée dans les mentions de risque figurant sur l'étiquette de la drogue.

Registre¹²

Une collection organisée de données sur les êtres humains au sein d'un groupe précis de maladies ou d'un autre groupe particulier (p. ex. cancer, grossesse, anomalie congénitale, greffe d'organes et graves affections cutanées).

Annexe 2 Notes en fin de texte, références

Références

¹*Règlement sur les aliments et drogues*, Partie C, Titre 1, Rapports sur les réactions indésirables aux drogues (C.01.016), C.R.C., ch. 870.

²*Règlement sur les aliments et drogues*, Partie C, Titre 8, Drogues nouvelles (C.08.007, C.08.008), C.R.C., ch. 870.

³*Règlement sur les produits de santé naturels*, article 24, Rapports sur les réactions, C.R.C., DORS/2003-196.

⁴*Règlement sur les aliments et drogues*, Partie C, Titre 1, Dispositions générales (C.01.001), C.R.C., ch. 870.

⁵*Règlement sur les produits de santé naturels*, Définitions, C.R.C., DORS/2003-196.

⁶*Loi sur les aliments et drogues*, Définitions, Lois révisées du Canada, 1985, ch. F-27, ainsi modifié.

⁷*Règlement sur les aliments et drogues*, Partie A, Interprétation (A.01.010), C.R.C., ch. 870.

⁸*International Conference on Harmonisation, Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (ICH E2A)* (1994).

⁹*International Conference on Harmonisation, Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs (ICH E2C(R1))* (2005).

¹⁰*International Conference on Harmonisation, Post-approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (ICH E2D)* (2003).

¹¹*International Conference on Harmonisation, Pharmacovigilance Planning (ICH E2E)* (2004).

¹²*Council for International Organizations of Medical Sciences, Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches, Report of CIOMS Working Group V* (Geneva, Switzerland: CIOMS, 2001), 72.

¹³*Règlement sur les aliments et drogues*, Partie C, Titre 1, Rapports sur les réactions indésirables aux drogues (C.01.017), C.R.C., ch. 870.

¹⁴Santé Canada, Information sur les effets indésirables (Produits de santé naturels) (2004).

¹⁵Santé Canada, Ligne directrice à l'intention de l'industrie : monographies de produit (2004).

¹⁶Santé Canada, Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : demandes d'essais cliniques (2003).

¹⁷Santé Canada, Essais cliniques pour les produits de santé naturels (PSN) (2005).

Annexe 3 Abréviations

AI	Accès à l'information
CIOMS	<i>Council for International Organizations of Medical Sciences</i>
DCI	Dénomination commune internationale
DEC	Demande d'essai clinique
DGPSA	Direction générale des produits de santé et des aliments
DPBTG	Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques
DPSC	Direction des produits de santé commercialisés
DPSN	Direction des produits de santé naturels
DPT	Direction des produits thérapeutiques
EI	Effet indésirable
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i>
Les Règlements	Collectivement, le <i>Règlement sur les aliments et drogues</i> et le <i>Règlement sur les produits de santé naturels</i>
MedDRA	<i>Le Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MJPRIP	Mise à jour périodique des renseignements sur l'innocuité des produits
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PCSEIM	Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments
PSN	Produit de santé naturel
SC	Santé Canada

Annexe 4 Coordonnées des ressources

Étant donné que le télécopieur ou la poste constituent les modes préférés de communication des déclarations, il convient d'envoyer toutes les déclarations sur les EI ainsi que les déclarations de synthèse/MJPRIP visant des produits de santé commercialisés couverts par le présent document de lignes directrices à l'adresse suivante :

Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments
Bureau de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Pré Tunney
Indice de l'adresse : 0701C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9
Téléphone : 613-957-0337
Télécopieur : 613-957-0335

Accès à l'information

Pour les demandes concernant les listes sommaires, veuillez consulter le site Web de l'accès à l'information à l'adresse suivante :

http://www.tbs-sct.gc.ca/gos-sog/atip-airprp/index_f.asp

Les publications du CIOMS peuvent être obtenues directement à l'adresse suivante :

Council for International Organizations of Medical Sciences
Organisation mondiale de la Santé
avenue Appia
CH-1211 Genève 27
Suisse
Téléphone : +41-22-791-2111
Télécopieur : +41-22-791-0746
Site Web : www.cioms.ch

Les documents de lignes directrices de la *International Conference on Harmonisation* peuvent être obtenus à l'adresse suivante :

Secrétariat de la ICH
FIIM
30, rue de St-Jean
C.P. 758
1211 Genève 13
Suisse
Téléphone : +41-22-338-3206
Télécopieur : +41-22-338-3230
Site Web : www.ich.org

Annexe 5 Autres programmes de déclaration d'effets indésirables

Santé Canada exerce la surveillance des risques pour la santé et la sécurité liés à la vente et à l'utilisation de produits chimiques, de médicaments, de vaccins, d'aliments, de pesticides, de instruments médicaux et de certains produits de consommation. Les EI concernant les produits qui ne sont pas touchés par le présent document de lignes directrices peuvent être signalés à Santé Canada et à ses partenaires. Pour de plus amples informations, veuillez vous référer au site et au tableau suivant : http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/reaction/index_f.html.

Produits	Programme
Essais cliniques sur des produits pharmaceutiques	Direction des produits thérapeutiques Direction générale des produits de santé et des aliments
Essais cliniques sur des produits biologiques et radiopharmaceutiques ainsi que sur le sang et les composants sanguins	Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques Direction générale des produits de santé et des aliments
Essais cliniques sur des produits de santé naturels	Direction des produits de santé naturels Direction générale des produits de santé et des aliments
Produits de consommation	Bureau de la sécurité des produits de consommation Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs
Cosmétiques	Programme des cosmétiques Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs
Médicaments et produits de santé naturels destinés aux animaux	Direction des médicaments vétérinaires Direction générale des produits de santé et des aliments
Aliments	Bureau de la salubrité et des rappels des aliments Agence canadienne d'inspection des aliments
Instruments médicaux	Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments Direction générale des produits de santé et des aliments
Pesticides	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Dispositifs émettant des radiations	Bureau de la protection contre les rayonnements des produits cliniques et de consommation (BPCRCC) Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs
Vaccins destinés aux humains	Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation (SCSESSI) Agence de santé publique du Canada
Produits biologiques vétérinaires	Section des produits biologiques vétérinaires Agence canadienne d'inspection des aliments

Annexe 6 Algorithme d'imputabilité de l'Organisation mondiale de la santé

Algorithme d'évaluation de l'imputabilité d'EI soupçonnés mis au point par le Centre collaborateur de l'OMS pour la pharmacovigilance internationale, Uppsala, Suède

TERME	DESCRIPTION	COMMENTAIRES
Certain	Un événement clinique, notamment une anomalie dans un examen de laboratoire, qui survient dans un délai plausible à la suite de l'administration d'un médicament et qui ne peut être expliqué par une maladie concomitante ou d'autres médicaments ou produits chimiques. La réaction au retrait du médicament (cessation du traitement) doit être cliniquement plausible. L'événement doit être définitif sur le plan pharmacologique ou phénoménologique, et une méthode satisfaisante de reprise du traitement doit être employée, au besoin.	Il est reconnu que cette définition stricte fera en sorte que très peu de déclarations répondront à ces critères, mais elle a son utilité compte tenu de la valeur particulière de ces déclarations. Il est reconnu que le délai entre l'administration d'un médicament et l'apparition ainsi que l'évolution de l'événement indésirable sont importants dans l'analyse de l'imputabilité. Il en est de même pour les facteurs pouvant exercer une certaine influence, mais il faut accorder aux caractéristiques pharmacologiques et autres du produit mis en cause qui sont connues l'importance qui leur revient. Parfois, en l'absence de tels facteurs et quand le délai est approprié, le phénomène clinique décrit est suffisamment précis pour permettre une évaluation fiable de l'imputabilité, p. ex. une réaction anaphylactique à la pénicilline.
Probable	Un événement clinique, notamment une anomalie dans un examen de laboratoire, qui survient dans un délai raisonnable à la suite de l'administration du médicament et que l'on ne peut vraisemblablement pas imputer à une maladie concomitante ou à d'autres médicaments ou produits chimiques. La réaction au retrait du médicament (cessation du traitement) doit être cliniquement raisonnable. Il n'est pas nécessaire d'avoir de l'information sur la reprise du traitement pour que l'événement corresponde à cette définition.	La définition de ce terme est moins stricte que celle du terme « certain » et elle ne nécessite pas une connaissance a priori des caractéristiques du médicament ou du phénomène clinique de l'effet indésirable. Comme il est mentionné dans la définition, on n'a besoin d'aucune information sur la reprise du traitement, mais il ne doit pas y avoir de facteur pouvant exercer une influence, que ce soit l'administration d'un autre médicament ou une maladie sous-jacente.

Ébauche du document de lignes directrices - Uniquement à des fins de commentaires

Possible	Un événement clinique, notamment une anomalie dans un examen de laboratoire, qui survient dans un délai raisonnable à la suite de l'administration du médicament, mais qui pourrait aussi être expliqué par une maladie concomitante ou un autre médicament ou produit chimique. L'information sur le retrait du médicament peut être absente ou peu claire.	Il s'agit de la définition qu'il faut employer lorsque l'imputabilité du médicament n'est qu'une des causes possibles de l'événement clinique décrit.
Improbable	Un événement clinique, notamment une anomalie dans un examen de laboratoire, qui survient, après l'administration du médicament, dans un délai qui rend le lien causal improbable. D'autres médicaments, produits chimiques ou maladies sous-jacentes peuvent constituer des explications plausibles.	Cette définition est censée être employée lorsque l'exclusion de l'imputabilité du médicament à la suite d'un événement clinique semble des plus plausibles.
Conditionnel/ non classé	Un événement clinique, notamment une anomalie dans un examen de laboratoire, déclaré comme étant un effet indésirable et sur lequel il est essentiel d'avoir plus d'information pour pouvoir effectuer une bonne évaluation ou pour lequel d'autres données sont à l'étude.	
Non évaluable/ non classable	Un déclaration laissant supposer un effet indésirable sur lequel on ne peut se prononcer parce qu'on dispose de renseignements insuffisants ou contradictoires, qu'il est impossible de compléter ou de vérifier.	

Annexe 7 Résumé des exigences en matière de déclaration rapide

TYPE D'EFFETS	DÉCLARATION DANS LES 15 JOURS CIVILS SUIVANTS	PRODUITS DE SANTÉ (NOUVEAUX ET TOUS LES PRODUITS DE SANTÉ)
DÉCLARATIONS CANADIENNES Effets graves imprévus Effets graves prévisibles Effets non graves imprévus Incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu	OUI OUI NON OUI	TOUS TOUS TOUS NOUVEAUX
DÉCLARATIONS ÉTRANGÈRES Effets graves imprévus Effets graves prévisibles Effets non graves imprévus Incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu	OUI NON NON NON	TOUS TOUS TOUS NOUVEAUX