

# Document d'orientation à l'intention de l'industrie - Déclaration des effets indésirables des produits de santé commercialisés\*

*\* Les produits de santé commercialisés visés par la présente ligne directrice sont énumérés à la section 1.1 intitulée « Portée » et excluent les vaccins préventifs, le sang, les composants sanguins, les cellules, les tissus et les organes, de même que les instruments médicaux.*

## *Programme Canada Vigilance*



EN DES EFFETS INDÉSIRABLES BULLETIN CANADIEN DES EFFETS INDÉSIRABLES BULLETIN CANADIEN  
TRAITS RETRAITS RETRAITS RETRAITS RETRAITS  
EFFETS INDÉSIRABLES EFFETS INDÉSIRABLES  
COMMATEURS PATIENTS CONSOMMATEUR  
D'APPRENTISSAGE MODULES D'A  
RES EFFETS  
AVIS AVIS AVIS AVIS  
INDUSTRIE INDUSTRIE INDUSTRIE INDUSTRIE IND  
FORMULAIRES FORMULA  
EN GARDE MISE EN GARDE MISE  
PRODUITS DE SANTÉ COMMERCIALISÉS COMMERCIALISÉS. PRODUITS DE SANTÉ COMMERC  
ORDONNANCES ORDONNANCES ORDONNANC  
NOUVELLE INFORMATION SUR L'INNOCUITÉ NOUVELLE INFORMATION  
ES DIRECTRICES LIGNES DIRECTRIC  
AUX BUREAUX RÉG  
EN VENTE LIBRE EN VENTE LIBRE EN VENTE LIBRE EN VENTE LIBRE  
FONNELLS DE LA SANTÉ PROFESSIONNELLS DE LA SANTÉ PR  
EFFETS INDÉSIRABLES

**MedEffect<sup>MC</sup> Canada**  
Ensemble nous pouvons améliorer l'innocuité  
des produits de santé





***Santé Canada est le ministère fédéral qui aide les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé. Nous évaluons l'innocuité des médicaments et de nombreux produits de consommation, aidons à améliorer la salubrité des aliments et offrons de l'information aux Canadiennes et aux Canadiens afin de les aider à prendre des saines décisions. Nous offrons des services de santé aux peuples des Premières nations et aux communautés inuites. Nous travaillons de pair avec les provinces pour nous assurer que notre système de santé répond aux besoins de la population canadienne.***

Publication autorisée par le ministre de la Santé.

*La Document d'orientation à l'intention de l'industrie - Déclaration des effets indésirables des produits de santé commercialisés* est disponible sur Internet à l'adresse suivante :  
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/medeff/index-fra.php>

Also available in English under the title:

*Guidance Document for Industry - Reporting Adverse Reactions to Marketed Health Products*

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de la Santé, 2009

La présente publication peut être reproduite sans autorisation dans la mesure où la source est indiquée en entier.

PDF : Cat. : H164-33/2009F-PDF

ISBN : 978-1-100-91613-02



## Avant-propos

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

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

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





## Table des matières

|          |   |    |
|----------|---|----|
| <b>1</b> | <b>Introduction</b>   | 1  |
| 1.1      | Portée  | 1  |
| 1.2      | Définitions   | 2  |
| 1.3      | Déclaration des effets indésirables par les détenteurs d'une autorisation de mise en marché | 4  |
| 1.4      | Effets indésirables   | 4  |
| 1.5      | Règlement 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  |
| <b>2</b> | <b>Procédures générales pour la déclaration rapide des effets indésirables</b>              | 9  |
| 2.1      | Déclarations d'effets indésirables survenus au Canada et à l'étranger                       | 9  |
| 2.1.1    | Déclarations d'effets indésirables survenus au Canada                                       | 10 |
| 2.1.2    | Déclarations d'effets indésirables survenus à l'étranger                                    | 10 |
| 2.1.2.1  | Régime canadien d'accès aux médicaments   | 10 |
| 2.2      | Déclarations d'effets indésirables graves   | 11 |
| 2.3      | Déclarations d'effets indésirables imprévus   | 11 |
| 2.4      | Autres types de déclarations d'effets indésirables  | 12 |
| 2.4.1    | Incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu   | 12 |
| 2.4.2    | Surdose   | 13 |
| 2.4.3    | Exposition pendant la grossesse   | 13 |
| 2.4.4    | Produits abandonnés   | 13 |



|          |   |    |
|----------|---|----|
| <b>3</b> | <b>Bonnes pratiques de gestion des dossiers</b>                             | 15 |
| 3.1      | Critères minimaux de déclaration d'un effet indésirable                     | 15 |
| 3.2      | Évaluation de l'identifiabilité du patient et du déclarant                  | 15 |
| 3.3      | Les exposés de faits  | 16 |
| 3.4      | Renseignements complémentaires  | 16 |
| 3.5      | Évaluation et codage des déclarations d'effets indésirables                 | 17 |
| 3.6      | Ententes contractuelles   | 18 |
| 3.7      | Tenue de dossiers aux fins de vérification (C.01.017)                       | 19 |
| 3.8      | Éléments d'information clé  | 19 |
| <b>4</b> | <b>Sources de déclarations sur les effets indésirables</b>                  | 23 |
| 4.1      | Déclarations non sollicitées  | 23 |
| 4.1.1    | Déclarations par les consommateurs  | 23 |
| 4.1.2    | Déclarations présentées aux bureaux régionaux de Canada Vigilance           | 23 |
| 4.1.3    | Déclarations fondées sur des articles scientifiques                         | 24 |
| 4.1.4    | Déclarations stimulée   | 24 |
| 4.1.5    | Déclarations transmises par Internet  | 25 |
| 4.1.6    | Autres déclarations non sollicitées   | 25 |
| 4.2      | Déclarations sollicitées  | 25 |
| 4.2.1    | Programmes de soutien du patient et de prise en charge de la maladie        | 26 |
| 4.2.2    | Déclarations découlant d'études   | 26 |
| 4.2.2.1  | Études parrainées par le détenteur de l'autorisation de mise en marché      | 27 |
| 4.2.2.2  | Études non parrainées par le détenteur de l'autorisation de mise en marché  | 27 |
| 4.2.2.3  | Effets indésirables survenant après l'étude                                 | 28 |
| 4.2.3    | Déclarations découlant d'essais réalisés à l'insu (au cours de la phase IV) | 28 |
| 4.3      | Organismes de réglementation  | 28 |



|          |   |    |
|----------|---|----|
| <b>5</b> | <b>Rapports de synthèse</b> .....   | 31 |
| 5.1      | Présentation du rapport de synthèse .....   | 31 |
| 5.2      | Liste(s) sommaire(s) et résumé des rubriques .....  | 33 |
| 5.2.1    | Présentation de la liste sommaire .....   | 34 |
| 5.2.2    | Résumé des rubriques .....  | 35 |
| <b>6</b> | <b>Annexes</b> .....  | 37 |
| Annexe 1 | Glossaire : Définitions et terminologie .....   | 37 |
| Annexe 2 | Notes en fin de texte, références .....   | 45 |
| Annexe 3 | Abréviations .....  | 47 |
| Annexe 4 | Coordonnées des ressources .....  | 49 |
| Annexe 5 | Programmes de déclaration d'effets indésirables .....   | 51 |
| Annexe 6 | Algorithme d'imputabilité de l'Organisation mondiale de la Santé .....  | 53 |
| Annexe 7 | Résumé des exigences en matière de déclaration rapide des effets indésirables à la Direction des produits de santé commercialisés après la mise en marché ..... | 57 |



# 1 Introduction

## 1.1 Portée

L'objectif de la présente ligne directrice est d'aider les détenteurs d'une autorisation de mise en marché à respecter les dispositions de la *Loi sur les aliments et drogues*, du *Règlement sur les aliments et drogues* et du *Règlement sur les produits de santé naturels* relatives à la déclaration des effets indésirables (EI) associés à des produits de santé commercialisés. Les EI des produits de santé commercialisés dans le champ d'application de la présente ligne directrice doivent être signalés au Programme de surveillance des EI de Canada Vigilance, régi par la Direction des produits de santé commercialisés (DPSC) de Santé Canada. La présente ligne directrice porte sur la collecte de déclarations sur les EI par la DPSC pour les produits de santé commercialisés suivants :

1. produits pharmaceutiques (y compris ceux vendus sur ordonnance et ceux en vente libre);
2. produits biologiques, conformément à l'annexe D de la *Loi sur les aliments et drogues* (y compris les produits biotechnologiques, les vaccins utilisés à des fins thérapeutiques ou diagnostiques ainsi que les produits de fractionnement du sang), mais à l'exception du sang et de ses composants, et des vaccins préventifs;
3. produits radiopharmaceutiques mentionnés à l'annexe C de la *Loi sur les aliments et drogues*;
4. produits de santé naturels mentionnés à l'annexe 1 du *Règlement sur les produits de santé naturels*.

En plus de l'exigence pour les détenteurs d'une autorisation de mise en marché de présenter des déclarations sur les EI 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* (collectivement ces deux règlements sont ci-après désignés « les Règlements »), Santé Canada a le pouvoir d'exiger des renseignements supplémentaires sur les EI tel conformément à ce que prévoient les Règlements<sup>1, 2, 3</sup>.

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 de la présente ligne directrice.

D'autres sections de Santé Canada et certains de ses partenaires recueillent les déclarations sur les EI 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 énoncées ci-dessous. Un glossaire exhaustif se trouve à l'annexe 1.

**Effet indésirable (EI) :** pour les besoins de cette ligne directrice, 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*<sup>5</sup>, et « réaction indésirable », d'après le *Règlement sur les produits de santé naturels*<sup>6</sup>.

« réaction indésirable à une drogue » comme le définit le *Règlement sur les aliments et drogues*<sup>5</sup> signifie une réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui survient lorsque la drogue 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 » comme le définit le *Règlement sur les produits de santé naturels*<sup>6</sup> signifie une réaction nocive et non voulue 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 cette ligne directrice, 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*<sup>5</sup>, et « réaction indésirable grave », d'après le *Règlement sur les produits de santé naturels*<sup>6</sup>.

« réaction indésirable grave à une drogue » comme le définit le *Règlement sur les aliments et drogues*<sup>5</sup> 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*<sup>6</sup> signifie une réaction nocive et non voulue à un produit de santé naturel provoquée par celui-ci, quelle qu'en soit la dose, et qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malformation congénitale, une invalidité ou une incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort.

**Produit de santé :** pour les besoins de cette de ligne directrice, ce terme comprend les médicaments et les produits de santé naturels. Les médicaments comprennent les produits pharmaceutiques délivrés sur ordonnance ou en vente libre; les produits biotechnologiques et ceux d'origine biologique, comme les vaccins, les sérums et les produits dérivés du sang; les



désinfectants; et les produits radiopharmaceutiques. Il faut toutefois noter, tel que l'énonce la section 1.1, que seuls certains de ces produits de santé sont touchés par la déclaration des EI couverte par la présente ligne directrice.

« drogue » : selon la définition de la *Loi sur les aliments et drogues*<sup>7</sup> comprend 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.

« produit de santé naturel » : selon la définition du *Règlement sur les produits de santé naturels*<sup>6</sup>, il s'agit d'une substance mentionnée à l'annexe 1 du *Règlement sur les produits de santé naturels*, combinaison de substances dont tous les ingrédients médicinaux sont des substances mentionnées à l'annexe 1 du *Règlement sur les produits de santé naturels*, remède homéopathique ou remède traditionnel, qui est fabriqué, vendu ou présenté 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;
- b) à la restauration ou à la correction des fonctions organiques chez l'être humain;
- c) 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 l'annexe 2 du *Règlement sur les produits de santé naturels* et tout remède homéopathique ou remède traditionnel qui est une substance mentionnée à l'annexe 2 du *Règlement sur les produits de santé naturels* ou qui contient l'une de ces substances.

**Détenteur d'une autorisation de mise en marché** : pour les besoins de cette ligne directrice, il s'agit de l'entité qui détient l'Avis de conformité, le numéro d'identification du médicament (Droque : identification numérique, DIN), le numéro de produit naturel (NPN), le numéro de remède homéopathique (DIN-HM) ou le numéro d'autorisation de mise sur le marché du produit.

**Professionnel de la santé qualifié** : pour les besoins de cette ligne directrice, désigne tout membre en règle d'une association professionnelle de médecins, de personnel infirmier, de pharmaciens ou d'autre association de professionnels de la santé qui est habilité à dispenser des



soins de santé en vertu de la loi de leur province ou de leur territoire, ainsi que d'autres personnes retenues par le détenteur d'autorisation de mise en marché qui possèdent la formation et les compétences nécessaires en soins de santé et en prestation de ces soins.

### **1.3 Déclaration des effets indésirables par les détenteurs d'une autorisation de mise en marché**

Conformément aux exigences de la *Loi sur les aliments et drogues* et aux Règlements<sup>1, 2, 3</sup>, chaque détenteur d'une autorisation de mise en marché doit signaler les EI dont il a connaissance 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 indésirables et leur surveillance demeurent un moyen pratique de déterminer les EI qui n'étaient pas reconnus auparavant, ou ceux qui sont rares ou graves. Ce processus peut avoir pour résultats de changer les informations sur l'innocuité des produits, de faciliter la prise de décisions au sujet 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 la mesure du possible, les recommandations contenues dans les lignes directrices de l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) disponibles en anglais sous le titre : *Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*<sup>9</sup> (ligne directrice E2A de l'ICH), *Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs*<sup>10</sup> (ligne directrice E2C(R1) de l'ICH), et *Post-approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*<sup>11</sup> (ligne directrice E2D de l'ICH), *Pharmacovigilance Planning*<sup>12</sup> (ligne directrice E2E de l'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*<sup>13</sup>.

### **1.4 Effets indésirables**

La présente ligne directrice s'applique aux effets indésirables plutôt qu'aux événements indésirables. Les effets indésirables des produits de santé commercialisés visés par ce document peuvent avoir été signalés dans des rapports sollicités ou non.

Un EI, comparativement à un événement indésirable, se caractérise par le soupçon d'un lien causal entre le médicament et la manifestation. La définition d'EI (voir la section 1.2) exige qu'il y ait un lien présumé entre l'effet et l'administration du produit de santé. Les professionnels de la santé et les consommateurs présentent des déclarations d'effets indésirables parce qu'ils croient que l'effet indésirable est causé par le produit de santé. Les événements décrits dans ces rapports devraient par conséquent être considérés comme des effets indésirables. Les EI devant faire l'objet d'une déclaration comprennent aussi 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).



Un événement indésirable tel que le définit la ligne directrice E2D de l'ICH<sup>11</sup> 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.

## **1.5 Règlement concernant la déclaration des effets indésirables**

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

### **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 les 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 la présente ligne directrice 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 \(CIOMS\)](#)

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 de déclaration Canada Vigilance \(SC/HC 4016\)](#)

### 2.1 Déclarations d'effets indésirables survenus au Canada et à l'étranger

En ce qui a trait aux drogues, les détenteurs d'une autorisation de mise en marché doivent présenter des déclarations d'EI survenus au Canada et à l'extérieur du Canada à la DPSC, conformément à la partie C, titre 1 (C.01.016), et, dans le cas des drogues nouvelles, doivent présenter des déclarations d'incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu conformément à la partie C, titre 8 (C.08.007, C.08.008) du *Règlement sur les aliments et drogues* une fois leurs médicaments vendus sur le marché canadien. Les obligations en matière de déclaration (voir les sections 2.1.1 et 2.1.2) que doivent respecter les détenteurs d'une autorisation de mise en marché commencent quand le détenteur vend un médicament (ceci peut inclure, p. ex., le fait de mettre en vente un produit ou de l'exposer ou de l'avoir en sa possession pour la vente ou la distribution).

Pour les produits de santé naturels, les détenteurs d'une autorisation de mise en marché doivent présenter des déclarations d'effets indésirables survenus au Canada et à l'extérieur du Canada à la DPSC, conformément à l'article 24 du *Règlement sur les produits de santé naturels* une fois que leur produit de santé est homologué et peut être mis en vente au Canada.

Dans le but de faciliter le traitement des déclarations d'EI, le détenteur d'une autorisation de mise en marché devrait indiquer si la déclaration porte sur un EI survenu au Canada ou à l'étranger 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 le détenteur d'une autorisation de mise en marché (l'entité qui détient le DIN, NPN ou DIN-HM [voir la section 1.2]) détient tous les renseignements qui répondent aux critères minimaux pour une déclaration d'EI (voir la section 3.1). Cette date constitue le jour 0. Les détenteurs d'une autorisation de mise en marché doivent trouver des manières d'accélérer les communications entre eux et leurs associés afin de respecter leurs responsabilités en matière de déclaration des effets indésirables.

### 2.1.1 Déclarations d'effets indésirables survenus au Canada

Les déclarations d'EI survenus 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<sup>1, 2, 3</sup>, 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 d'EI survenus au Canada 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 d'effets indésirables survenus à l'étranger

Les déclarations d'EI survenus à l'extérieur du Canada à l'égard d'un produit commercialisé au Canada sont considérées comme des déclarations « étrangères ».

Afin d'effectuer une déclaration conformément aux Règlements<sup>1, 2, 3</sup>, 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 d'EI **graves et imprévus**.

Tous les rapports d'EI graves et imprévus liés à des produits étrangers comportant la même combinaison d'ingrédients actifs, sans égard aux variations de formulation, de forme posologique, de concentration, de voie d'administration ou d'indication, et qui sont également commercialisés au Canada, doivent être signalés à la DPSC, conformément aux Règlements<sup>1,2,3</sup> (p. ex. un détenteur d'une autorisation de mise en marché qui vend un produit de santé commercialisé au Canada contenant les ingrédients actifs X, Y et Z doit signaler tout rapport d'EI grave et imprévu lié à un produit étranger contenant les ingrédients actifs X, Y et Z).

#### 2.1.2.1 Régime canadien d'accès aux médicaments

En réponse aux problèmes de santé publique touchant de nombreux pays moins avancés et en voie de développement, le Canada a promulgué le projet de loi C-9 le 14 mai 2004, soit la *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 est entrée en vigueur le 14 mai 2005, définit le cadre législatif qui permet 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. Les dispositions de la *Loi* ont même été intégrées à la *Loi sur les brevets* et à la *Loi sur les*

*aliments et drogues*, à la suite de modifications suivant l'entrée en vigueur de la *Loi*.

Les détenteurs de licence obligatoire sont visés par les exigences en matière de déclaration d'effets indésirables s'étant produit à l'étranger lorsqu'ils concernent des produits de santé vendus en vertu du Régime canadien d'accès aux médicaments (RCAM). Les détenteurs de licence obligatoire qui présentent ces déclarations à la DPSC sont tenus de préciser ce qui suit sur la page couverture de leur lettre ou de leur télécopie : **Effet indésirable survenu à l'étranger, Régime canadien d'accès aux médicaments.**

## 2.2 Déclarations d'effets indésirables graves

Les Règlements<sup>5, 6</sup> 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 de la santé qualifié devrait 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, 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 des Règlements<sup>5,6</sup>. Santé Canada demande que ces cas fassent également l'objet d'une déclaration rapide. Voici quelques exemples de tels événements : traitement intensif en urgence ou au domicile en raison de bronchospasmes d'origine allergique, de dyscrasies sanguines ou de convulsions qui n'entraînent pas l'hospitalisation, ou l'accoutumance aux médicaments ou l'abus de médicaments.

## 2.3 Déclarations d'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 déterminée ou n'est pas conforme aux termes ou à la description figurant sur l'étiquette du produit. Lorsque le détenteur d'une autorisation de mise en marché ne sait pas si l'EI est prévu ou non, il devrait 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 un décès, 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 un tel résultat.

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

seulement si l'étiquette du produit indique qu'ils surviendront de manière spécifique par l'utilisation de ce dernier, comme 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, incluant 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 devrait pas être considéré comme étant prévu.

## 2.4 Autres types de déclarations d'effets indésirables

### 2.4.1 Incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu

Le détenteur d'une autorisation de mise en marché peut utiliser le formulaire I du CIOMS pour déclarer toute incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu pour une nouvelle drogue assujettie au titre 8 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*<sup>2</sup>. En ce qui a trait **aux drogues nouvelles commercialisées au Canada**, toute déclaration canadienne d'une incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu doit être déclarée à la DPSC dans les 15 jours civils suivant la réception de l'information par le détenteur d'une autorisation de mise en marché. Les demandes de renseignements sur le statut de drogue nouvelle pour des produits de santé commercialisés au Canada doivent être transférées à la direction compétente (c.-à-d. la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques ou la Direction des produits thérapeutiques).

Le principe sous-jacent est le suivant : si un produit de santé ne produit pas l'effet prévu, il peut y avoir un effet indésirable pour le patient, incluant une aggravation de la condition médicale pour laquelle le produit est utilisé. Un professionnel de la santé qualifié du détenteur d'une autorisation de mise en marché devrait utiliser 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, puisqu'aucun produit de santé ne peut s'avérer efficace pour tous les patients. 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. Un autre exemple de cas à signaler rapidement est celui d'une infection pouvant être mortelle où l'incapacité de produire l'effet prévu semble due au développement d'une nouvelle souche résistante de la bactérie, auparavant considérée comme sensible.



Lorsque le détenteur de l'autorisation de mise en marché ne sait pas si un EI devrait être considéré comme une déclaration d'incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu, l'EI devrait être considéré à ce titre et, en conséquence, être signalé à la DPSC. Dans le cas des rapports des consommateurs, il faut centrer l'attention sur la qualité du rapport, et non sur sa source.

#### **2.4.2 Surdose**

Les déclarations de surdose sans effet indésirable associé ne devraient 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 devrait 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 d'une autorisation de mise en marché devrait 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 et des consommateurs, pour lesquelles l'embryon ou le fœtus peut avoir été exposé à l'un de ses produits de santé. En ce qui a trait aux déclarations des consommateurs, il est indiqué de tenter d'obtenir la permission de procéder uniquement à un suivi auprès du professionnel de la santé. Le détenteur d'une autorisation de mise en marché doit mettre en application tous les principes énoncés dans la présente ligne directrice et dans les Règlements<sup>1, 2, 3</sup> au sujet des exigences en matière de déclaration, incluant la détermination de la gravité de l'effet et les critères minimaux de déclaration 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<sup>1, 2, 3</sup>, le détenteur d'une 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 nouveaux cas d'EI reçus après la cessation de la vente du produit, à moins que Santé Canada en fait la demande. S'il était au courant d'un EI grave avant l'abandon de la vente du produit, le détenteur de l'autorisation de mise en marché doit toujours le signaler selon les exigences relatives à la déclaration rapide, même si la fin du délai de déclaration de 15 jours, comme l'exigent les Règlements<sup>1, 2, 3</sup>, arrive après la date de cessation de la vente. Les renseignements supplémentaires qui sont rajoutés aux cas pour lesquels le détenteur d'une autorisation de mise en marché avait reçu l'information originale avant l'arrêt de la vente doivent être soumis à la DPSC, conformément au *Règlement*, et devraient être obtenus dans le cadre des activités de suivi décrites à la section 3.4.

Lorsque des lots expirés ou non d'un produit abandonné sont en vente en pharmacie, le détenteur d'une 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 d'une 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 la DPSC sur demande.

### **3 Bonnes pratiques de gestion des dossiers**

#### **3.1 Critères minimaux de déclaration d'un effet indésirable**

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 déclarant (ou source) identifiable;
- 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 présentation 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 d'une autorisation de mise en marché doit faire preuve de diligence raisonnable pour rassembler les éléments de données clés (voir la section 3.8) qui étaient manquants au moment de la présentation initiale de la déclaration.

Il importe qu'au moment de la présentation de la déclaration initiale, suffisamment de détails au sujet du patient et du déclarant aient été recueillis et conservés en vue de faciliter le suivi conformément aux dispositions de la *Loi sur la protection des renseignements personnels et les documents électroniques* concernant la collecte, l'utilisation et la divulgation, ou des lois provinciales équivalentes sur la protection des renseignements personnels.

#### **3.2 Évaluation de l'identifiabilité du patient et du déclarant**

L'identifiabilité du patient et du déclarant (source) 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 déclarant. Les cas d'EI qui ne possèdent pas d'identificateur précis satisfont aux deux premiers critères de la section 3.1. Toutefois, il faut chercher activement à obtenir des renseignements dans le cadre du suivi et les communiquer dès qu'ils sont disponibles. 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 le déclarant initial (le premier contact en lien avec le cas), mais également toutes les autres personnes qui fournissent des renseignements. 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 déclarant identifiables.

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, le numéro



d'identification du patient, ou référence à « un patient ». En l'absence de descripteurs admissibles (p. ex. âge, sexe), une déclaration faisant référence à un certain nombre 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. Il faut satisfaire les critères minimaux pour chaque patient cerné.

### **3.3 Les exposés de faits**

L'exposé de faits a pour objectif de résumer tous les renseignements cliniques pertinents et connexes, incluant 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 (p. ex. renseignements sur la reprise du traitement). L'exposé de faits devrait faire fonction d'« historique médical » complet et autonome.

Il faut éviter l'utilisation d'abréviations et d'acronymes, à l'exception possible des paramètres et des unités de laboratoires. L'information clé provenant de dossiers supplémentaires, y compris des sommaires de résultats pertinents d'autopsie, devrait faire partie de la déclaration et l'exposé de faits devrait faire mention de sa disponibilité, et cette information devrait être transmise sur demande. Un professionnel de la santé qualifié du détenteur d'une autorisation de mise en marché devrait utiliser son jugement clinique pour déterminer quels renseignements seront communiqués. Les renseignements identifiant la personne ne seront communiqués que conformément aux dispositions de la *Loi sur la protection des renseignements personnels et les documents électroniques* concernant la collecte, l'utilisation et la divulgation, ou des lois provinciales équivalentes sur la protection des renseignements personnels.

Les renseignements (p. ex. les EI, les indications et les problèmes 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 devrait clairement indiquer qu'il s'agit d'une déclaration subséquente sur les EI. Il faut faire référence à la déclaration initiale en indiquant son numéro, attribué antérieurement par le détenteur d'une autorisation de mise en marché, dans la déclaration subséquente ou sur la page titre de la télécopie.

Les renseignements complémentaires devraient être clairement indiqués, et il faut les ajouter à l'exposé dans l'ordre où ils ont été reçus (avec les dates) par le détenteur d'une autorisation de mise en marché. Les champs correspondants du formulaire de déclaration devraient aussi être mis à jour.



Lorsque des informations médicales pertinentes supplémentaires sont obtenues au sujet d'un cas ayant déjà été signalé, la période d'avis de la déclaration (voir la section 2.1) débute de nouveau pour la présentation de la déclaration subséquente. Les renseignements de suivi reçus par le détenteur d'une autorisation de mise en marché au sujet d'EI graves survenus au Canada et d'EI graves et imprévus qui se sont produits à l'étranger doivent être transmis à la DPSC dans les 15 jours civils. 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 devrait être le suivant : cas 1) graves et imprévus, 2) graves et prévisibles, 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 présentant 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 devraient être recueillis par communication téléphonique, par une visite des lieux ou par une demande écrite. Le détenteur d'une autorisation de mise en marché devrait 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, au besoin, la confirmation écrite des détails donnés de façon verbale. Toutes les tentatives d'obtention de renseignements complémentaires (qu'elles portent fruit ou non) devraient 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 devraient 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.

### **3.5 Évaluation et codage des déclarations d'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 d'une autorisation de mise en marché devrait 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 devrait notamment prendre compte, au moins, des points suivants :

- Un diagnostic a-t-il été posé?
- Les procédures de diagnostic pertinentes ont-elles été utilisées?
- D'autres causes aux effets ont-elles été considérées?
- Quels sont les renseignements supplémentaires nécessaires?

Le *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), une initiative de l'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 utilisée pour le classement, la conservation, la récupération, la présentation et la diffusion des renseignements médicaux visés par la réglementation. 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 devraient être déployés pour utiliser les termes relatifs aux EI de façon constante et selon les normes de diagnostic recommandées. La déclaration devrait comporter le terme mot pour mot, tel qu'il a été utilisé par le déclarant, ou une traduction juste de celui-ci. Tout membre du personnel d'un détenteur d'une autorisation de mise en marché qui reçoit des renseignements devrait présenter une déclaration impartiale et non filtrée des renseignements communiqués par le déclarant. Bien que le destinataire de la déclaration soit encouragé à interroger le déclarant 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 d'une 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 devrait 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 le cadre des démarches de suivi décrites dans la section 3.4.

### **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. Il est alors très important que des ententes explicites relatives à l'octroi de licences ou de contrats précisent les processus d'échange de renseignements sur l'innocuité, incluant les calendriers et les responsabilités en matière de déclaration obligatoire. Le personnel



chargé de l'innocuité devrait participer à l'élaboration des ententes dès le début. Des processus devraient 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 des ouvrages scientifiques à un seul détenteur d'une autorisation de mise en marché).

Peu importe la nature de l'entente, le détenteur d'une 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*<sup>14</sup> exige que les rapports de synthèse annuels et les déclarations d'EI soient conservés afin d'en permettre la vérification ou la présentation sur demande. Une période de conservation d'au moins 25 ans est recommandée à partir de la date de la création de ces dossiers. 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**

- Identificateur unique (pour retracer le cas rapidement à des fins de suivi; ne pas utiliser le nom ni les initiales 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. Dénomination commune internationale (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, incluant 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 devraient être fournis pour les éléments suivants :

- Produits de santé concomitants (incluant les produits médicinaux, y compris ceux en vente libre, les produits de santé naturels, les suppléments alimentaires, les traitements complémentaires et de remplacement, etc.)
- 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 le déclarant de l'effet indésirable**

- Type de déclarant (consommateur, professionnel de la santé, etc.)
- Profession (spécialité)

**6. Renseignements administratifs et sur le détenteur d'une autorisation de mise en marché**

- Source de la déclaration (p. ex. essai clinique, ouvrage littéraire, déclaration spontanée, autorité de réglementation)
- Date à laquelle la déclaration d'événement a été reçue pour la première fois par le détenteur d'une 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 d'une autorisation de mise en marché
  - Nom, adresses postale et électronique, numéros de téléphone et de télécopieur d'une personne-ressource chez le détenteur d'une autorisation de mise en marché
  - Numéro d'identification du détenteur d'une 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**

Une déclaration non sollicitée est une déclaration spontanée que l'ICH<sup>11</sup> définit comme 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 Déclarations par les consommateurs**

Les déclarations par les consommateurs sur les EI devraient 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 professionnel de la santé ou de tenter d'obtenir la permission de communiquer directement avec le professionnel de la santé en question. En plus, le détenteur d'une autorisation de mise en marché devrait tenter d'obtenir le plus d'information possible auprès du client. Les consommateurs présentent des déclarations d'effets indésirables parce qu'ils croient que l'effet indésirable est lié au produit de santé. Par conséquent, les événements décrits dans ces rapports devraient être considérés comme des effets indésirables.

Si le cas répond aux critères minimaux de déclaration et que la déclaration est considérée comme pertinente par un professionnel de la santé qualifié du détenteur d'une autorisation de mise en marché, le cas peut faire l'objet d'une déclaration et il doit être présenté à la DPSC conformément aux Règlements<sup>1,2,3</sup>. Même si les déclarations reçues de la part de consommateurs ne font pas l'objet d'une déclaration obligatoire, les cas doivent être conservés.

#### **4.1.2 Déclarations présentées aux bureaux régionaux de Canada Vigilance**

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 de Canada Vigilance, il doit également soumettre la déclaration à la DPSC conformément aux Règlements<sup>1,2,3</sup> et clairement indiquer qu'elle a aussi été transmise à l'un de ces bureaux régionaux. Veuillez noter que les détenteurs d'une autorisation de mise en marché doivent soumettre leurs déclarations non pas aux bureaux régionaux de Canada Vigilance, mais bien au Programme Canada Vigilance de la DPSC (voir l'annexe 4 pour les coordonnées des ressources).

### 4.1.3 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. Il est recommandé d'effectuer des recherches documentaires au moins aux deux semaines. Un professionnel de la santé du détenteur d'une autorisation de mise en marché devrait utiliser son jugement clinique pour déterminer la fréquence adéquate des recherches documentaires, selon les produits de santé commercialisés par le détenteur. Les cas d'EI mentionnés dans les ouvrages scientifiques et médicaux, y compris 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 contenant les renseignements médicaux pertinents doit être transmis pour chaque patient identifiable. La référence de la publication devrait être fournie à titre de source de la déclaration. En plus, le détenteur d'une autorisation de mise en marché doit présenter l'article et il doit traduire le résumé en anglais ou en français, si l'article n'a pas été publié dans l'une des deux langues officielles. Tous les bureaux des détenteurs d'une autorisation de mise en marché devraient être à l'affût des parutions dans leurs journaux locaux et 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 déclaration.

Dans le cas des déclarations étrangères fondées sur des articles, tous les rapports d'EI graves et imprévus liés à des produits étrangers comportant la même combinaison d'ingrédients actifs, sans égard aux variations de formulation, de forme posologique, de concentration, de voie d'administration ou d'indication et qui sont également commercialisés au Canada doivent être signalés à la DPSC, conformément aux Règlements<sup>1,2,3</sup> (voir la section 2.1.2).

Si la source, la marque ou l'appellation commerciale du produit ne sont pas précisées, le détenteur de l'autorisation de mise en marché devrait présumer qu'il s'agit de son produit. La déclaration devrait 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 ou les produits suspects sont ceux précisés comme tels par l'auteur de l'article.

### 4.1.4 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'un avis aux professionnels de la santé, d'un avis ou d'une communication au public de Santé



Canada, 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 devraient être considérées de nature non sollicitée et doivent être signalées à la DPSC selon les Règlements<sup>1, 2, 3</sup>.

#### **4.1.5 Déclarations transmises par Internet**

Les détenteurs d'une autorisation de mise en marché devraient 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 devrait examiner le cas et déterminer s'il doit être signalé.

Les détenteurs d'une autorisation de mise en marché devraient 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 devraient être traités à titre de déclarations non sollicitées. Les mêmes critères minimaux de déclaration (c.-à-d. un déclarant identifiable, un patient identifiable, un produit suspect et un effet indésirable) que pour les cas provenant d'autres sources doivent être appliqués. Si les critères minimaux en matière de déclaration sont respectés et que le rapport est considéré comme pertinent par un professionnel de la santé qualifié travaillant pour le détenteur d'une autorisation de mise en marché, le cas est considéré comme « déclarable » et il doit être envoyé à la DPSC conformément aux Règlements<sup>1, 2, 3</sup>.

#### **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 devrait la traiter à titre de déclaration non sollicitée. Les mêmes critères minimaux de déclaration (c.-à-d. un déclarant identifiable, un patient identifiable, un produit suspect et un effet indésirable) que pour les autres déclarations devraient être appliqués.

### **4.2 Déclarations sollicitées**

L'ICH<sup>11</sup> définit les déclarations sollicitées comme étant celles provenant de systèmes organisés de collecte de données, notamment 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, les 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 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 considérées comme étant non sollicitées. La nature de telles déclarations est considérée comme sollicitée, et personne ne peut conclure à un lien de causalité implicite, qui représente la convention pour les déclarations spontanées. Les déclarations sollicitées ne doivent également pas être confondues avec les déclarations stimulées (voir la section 4.1.4).

Aux fins de la déclaration d'EI, les déclarations sollicitées ne devraient être faites que lorsqu'il y a une possibilité raisonnable que le produit de santé soit la cause de l'effet indésirable aux yeux d'un professionnel de la santé qualifié du détenteur d'une autorisation de mise en marché. 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 la DPSC. 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 Programmes de soutien du patient et de prise en charge de la maladie**

Beaucoup de déclarations sollicitées sont engendrées par une utilisation accrue des méthodes visant à promouvoir les relations entre les consommateurs et l'entreprise pharmaceutique, notamment les programmes de marketing de soutien du patient ou de prise en charge de la maladie auxquels ont recours les entreprises pharmaceutiques. Parmi ces types de programmes, mentionnons les services téléphoniques permettant aux patients d'obtenir directement des conseils, les appels faits par le personnel infirmier afin d'assurer la prise de médicaments, des enquêtes permettant de recueillir d'autres données sur les patients et la tenue d'importants registres de patients. Les déclarations 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 la réalisation de l'objectif principal du programme. Les rapports issus de ces programmes sont considérés comme déclarables conformément aux Règlements<sup>1,2,3</sup>.

#### **4.2.2 Déclarations découlant d'études**

En ce qui a trait aux études, la présente section de la ligne directrice renvoie aux exigences en matière de déclaration des EI de produits de santé après leur commercialisation, titre 1 [C.01.016 et C.01.017] et titre 8 [C.08.007h) et C.08.008c)] du *Règlement sur les aliments et drogues* et à l'article 24 du *Règlement sur les produits de santé naturels*.

Les détenteurs d'une autorisation de mise en marché sont aussi visés par les exigences en matière de déclaration des EI des produits de santé utilisés dans le cadre d'études qu'ils parrainent, conformément 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*. Ces exigences ne sont pas touchées par la présente ligne directrice (voir l'annexe 5 pour les coordonnées des ressources).

#### **4.2.2.1 Études parrainées par le détenteur de l'autorisation de mise en marché**

Les études visées par les exigences en matière de déclarations des EI après la mise en marché (p. ex. les études de phase IV) devraient être surveillées de manière à garantir que tous les EI graves survenus au Canada, tous les EI graves et imprévus survenus à l'étranger et toutes déclarations canadiennes d'une incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu pour une drogue nouvelle commercialisée au Canada sont signalés par les chercheurs aux détenteurs d'une autorisation de mise en marché pour que ces derniers puissent fournir les déclarations voulues à la DPSC dans le délai de 15 jours prévu par les Règlements<sup>1, 2, 3</sup>.

Les chercheurs devraient être informés de la définition d'un effet indésirable grave à des fins de déclaration. 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 événements indésirables qui sont de toute évidence sans rapport avec le traitement. Les détenteurs d'une autorisation de mise en marché devraient aider les chercheurs 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 produits de comparaison et les produits utilisés de manière concomitante dans le cadre de ces études sont visés par la présente ligne directrice. Le promoteur a la responsabilité de décider si les effets indésirables d'un produit de comparaison actif ou d'un produit utilisé de manière concomitante devraient être déclarés à l'autre détenteur d'une autorisation de mise en marché ou directement à la DPSC. Les promoteurs devraient déclarer de tels événements au détenteur d'une autorisation de mise en marché du produit de comparaison actif ou à la DPSC.

#### **4.2.2.2 Études non parrainées par le détenteur de l'autorisation de mise en marché**

Il se peut qu'un détenteur d'une 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'une autorisation de mise en marché qui parraine l'étude, d'un chercheur privé ou d'un centre universitaire. Le détenteur d'une autorisation de



mise en marché doit appliquer tous les principes énoncés dans la présente ligne directrice et dans les Règlements<sup>1, 2, 3</sup> relatifs aux exigences en matière de déclaration, incluant la détermination de la gravité, de l'imputabilité ainsi que les critères minimaux de déclaration des EI. Il ne devrait pas modifier l'évaluation de l'imputabilité des produits expérimentés fournie par le parrain de l'essai et devrait incorporer tous les exposés de faits de ce dernier à l'égard de l'imputabilité, s'ils sont disponibles. Enfin, il devrait évaluer l'imputabilité de ses propres produits de santé commercialisés.

#### **4.2.2.3 Effets indésirables 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 effets 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 devraient être considérés comme s'ils avaient eu lieu au cours de l'étude. Il faut donc évaluer la relation d'imputabilité de l'événement pour savoir s'il doit faire ou non l'objet d'une déclaration rapide.

#### **4.2.3 Déclarations découlant d'essais réalisés à l'insu (au cours de la phase IV)**

Si le détenteur d'une autorisation de mise en marché reçoit d'un chercheur un rapport d'EI grave survenu au Canada ou un rapport d'EI grave et imprévu survenu à l'étranger 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 d'une autorisation de mise en marché cherche l'aide d'un tiers pour identifier le traitement pour ce patient uniquement, même si le chercheur 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.

En vue d'éviter la double déclaration, les déclarations envoyées par la DPSC au détenteur d'une autorisation de 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 en ligne Canada Vigilance) n'ont pas à être soumises de nouveau à la DPSC par le détenteur d'une autorisation de mise en marché puisqu'elles figurent déjà dans la base de données Canada Vigilance. Le détenteur d'une autorisation de mise en marché peut cependant souhaiter informer la DPSC de son numéro d'identification officiel pour le cas aux fins de référence. Si le détenteur d'une



autorisation de mise en marché présente à nouveau un cas en fournissant son numéro d'identification officiel, il devrait indiquer clairement que la source du rapport est Santé Canada et il devrait mentionner le numéro d'identification du rapport de Santé Canada dans l'exposé des faits.

Il est recommandé au détenteur d'une autorisation de mise en marché de consulter la base de données en ligne Canada Vigilance ou de demander une liste sommaire en vue d'obtenir les déclarations envoyées directement aux bureaux régionaux ou national de Canada Vigilance (voir l'annexe 4 pour les coordonnées des personnes ressources). Les demandes en vue d'obtenir une liste sommaire de la base de données Canada Vigilance 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

Conformément au *Règlement sur les aliments et drogues*<sup>1</sup>, le détenteur d'une autorisation de mise en marché doit, annuellement, et lorsque le Directeur lui en fait la demande, mener une analyse concise et critique des effets indésirables des médicaments (EIM) et des effets indésirables graves d'un médicament et préparer un rapport de synthèse sur les déclarations reçues au cours des 12 mois précédents ou reçus durant la période spécifiée par le Directeur<sup>1</sup>. Conformément au *Règlement sur les produits de santé naturels*<sup>3</sup>, le détenteur d'une autorisation de mise en marché doit, annuellement, préparer et tenir à jour un rapport de synthèse qui contient une analyse concise et critique de tous les cas d'EI relatifs à un produit de santé naturel qui se sont produits au Canada et de tous les cas d'EI graves et imprévus relatifs à un produit de santé naturel qui se sont produits à l'étranger (lorsque la dose recommandée était respectée) déclarés au cours des 12 mois précédents.

La période de 12 mois sur laquelle porte le rapport de synthèse annuel doit être spécifiée par le détenteur d'une autorisation de mise en marché. Le rapport de synthèse doit être conservé sur place par le détenteur d'une 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 suivant la demande. Lorsque Santé Canada demande le rapport de synthèse annuel, il est préférable de le présenter selon le format du rapport périodique actualisé de pharmacovigilance conformément aux normes définies dans la ligne directrice E2C(R1)<sup>10</sup> de l'ICH.

En plus de demander aux détenteurs d'une autorisation de mise en marché de respecter les exigences réglementaires concernant la communication de renseignements sur l'innocuité et l'efficacité, Santé Canada s'attend à ce qu'ils informent la DPSC si, suite au rapport annuel, un changement significatif dans le profil des risques et des avantages de l'utilisation sécuritaire d'un produit est détecté (p. ex. changement important de la fréquence ou de la gravité d'un risque connu ou découverte d'un nouveau risque).

### 5.1 Présentation du rapport de synthèse

Il est préférable pour les détenteurs d'une autorisation de mise en marché de présenter leurs rapports de synthèse annuels sous la forme d'un rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (voir la ligne directrice E2C(R1)<sup>10</sup> de l'ICH). Les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance fondés sur des multiples de six mois avec le rapport de synthèse de transition sont aussi acceptables. D'autres renseignements au sujet de l'intégration, par le rapport de synthèse de transition, de l'information présentée dans deux ou plusieurs rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance en vue de couvrir une période précise sont disponibles dans la ligne directrice E2C(R1)<sup>10</sup> de l'ICH.

Les détenteurs d'une autorisation de mise en marché peuvent également utiliser le format de rapport de synthèse présenté ci-dessous. Ce format de rapport de synthèse annuel ne contient pas de renseignements concernant l'état des autorisations sur le marché international ni les études réalisées ou prévues contrairement au format du rapport périodique actualisé de pharmacovigilance de l'ICH.



Les détenteurs d'une autorisation de mise sur le marché peuvent préparer leur rapport périodique actualisé de pharmacovigilance dans le format de l'ICH, conformément au calendrier international prévu, que ce soit tous les six mois (avec un rapport de synthèse de transition), chaque année, tous les trois, quatre ou cinq ans, tout en présentant un rapport de synthèse annuel pour les années non visées par le rapport périodique actualisé de pharmacovigilance.

Les renseignements inclus dans le rapport de synthèse annuel varieront selon les cas d'EI déclarés au détenteur d'une autorisation de mise en marché. Il faut aussi mentionner l'absence de nouveaux renseignements importants dans chaque section.

Santé Canada s'attend à ce que le rapport de synthèse annuel comprenne les renseignements suivants :

- Introduction
- Modifications apportées aux renseignements sur l'innocuité du produit du détenteur d'une autorisation de mise en marché
- Importantes mesures réglementaires touchant l'innocuité (au Canada et à l'étranger)
- Liste(s) sommaire(s) et tableaux récapitulatifs (voir la section 5.2)
- Analyse critique :
  - Modification des caractéristiques des effets attendus (p. ex. gravité, résultats, population cible)
  - Effets graves imprévus, mettant en perspective l'ensemble des rapports depuis la mise en marché
  - Effets imprévus non graves
  - Augmentation de la fréquence des rapports d'effets prévus, y compris des commentaires indiquant si l'on croit que les données reflètent une modification importante des occurrences de l'EI
  - Analyse comparative des taux de déclaration en fonction d'une estimation de l'exposition des patients (il faut procéder aux analyses en tenant compte des ventes du médicament ou en procédant à une estimation du nombre de jours d'exposition des patients)
  - Dans le rapport, il faut aussi aborder de manière explicite tout nouvel enjeu lié à l'innocuité et associé aux éléments suivants (il faut aussi mentionner l'absence de nouveaux renseignements importants pour chacun d'eux) :
    - interactions médicamenteuses
    - cas de surdose, délibérée ou accidentelle, et leur traitement

- 
- abus de médicaments ou mésusage
  - événements positifs ou négatifs durant la grossesse ou l'allaitement
  - expériences des membres des groupes de patients spéciaux (p.ex. enfants, aînés, personnes ayant des troubles associés à un organe)
  - effets d'un traitement à long terme
- Autres renseignements (p. ex. renseignements touchant l'efficacité ou nouveau renseignement)
  - Conclusion.

## **5.2 Liste(s) sommaire(s) et résumé des rubriques**

Santé Canada s'attend à ce que les types de cas suivants soient inclus dans la liste sommaire et à ce que la déclaration répétée des cas tirés de documents et de sources réglementaires soit évitée :

- dans le cas des drogues, les déclarations provenant de sources non sollicitées (voir la section 4.1) :
  - tous les EI graves au Canada et à l'étranger
  - tous les EI imprévus et non graves au Canada et à l'étranger
  - toute incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu pour une drogue nouvelle, déclarée au Canada
- dans le cas des drogues, les déclarations de sources sollicitées lorsqu'il existe une possibilité raisonnable que le produit de santé soit la cause de l'effet indésirable (voir la section 4.2) :
  - tous les EI graves au Canada et à l'étranger
  - toute incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu pour une drogue nouvelle, déclarée au Canada
- dans le cas des drogues, les déclarations venant d'autorités réglementaires (voir la section 4.3) :
  - tous les EI graves au Canada et à l'étranger
  - toute incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu pour une drogue nouvelle, déclarée au Canada
- dans le cas des produits de santé naturels, les déclarations de sources non sollicitées et de sources réglementaires, ainsi que de sources sollicitées lorsqu'il existe une possibilité



raisonnable que le produit de santé naturel soit la cause de l'effet indésirable (voir la section 4.2) :

- tous les EI d'un produit de santé naturel au Canada
- tout cas d'EI graves et imprévus survenus à l'étranger associés à un produit de santé naturel dont la posologie a été respectée.

### **5.2.1 Présentation de la liste sommaire des effets indésirables**

La liste sommaire devrait inclure chaque patient seulement une fois, peu importe le nombre d'effets indésirables figurant dans la déclaration. S'il y a plus d'un effet, il faut tous les mentionner, mais le dossier doit être classé selon l'EI le plus grave d'après le détenteur d'une autorisation de mise en marché. Il est possible qu'un même patient soit victime de différents EI à différentes occasions (p. ex. un intervalle de plusieurs semaines durant une étude). Ces cas devraient être traités dans des déclarations distinctes. Dans de telles circonstances, le même patient pourrait figurer plus d'une fois dans une liste sommaire et il faut prévoir un système de renvoi quand cela est possible. Il faut présenter les cas en tableaux en respectant le système de l'organisme (système de classification normalisé selon les organes).

Les rubriques suivantes devraient figurer dans la liste sommaire :

- numéro de référence du dossier du détenteur d'une autorisation de mise en marché
- le pays où le cas s'est produit
- la source du rapport (p. ex. essai clinique, ouvrage littéraire, déclaration spontanée, organisme de réglementation)
- âge et sexe
- dose quotidienne du produit de santé suspect (et, quand cela est pertinent, forme posologique ou voie d'administration)
- date de début de l'effet
- dates du traitement
- description de l'effet (la terminologie de MedDRA est recommandée)
- résultat pour le patient (au niveau du cas) (p. ex. résolu, décès, amélioration, séquelles, inconnu). Ce champ ne renvoie pas aux critères utilisés pour définir un EI « grave ». Il faut y indiquer les conséquences de l'effet selon le patient, en utilisant le pire effet s'il y en a plusieurs.

- 
- Commentaires, au besoin [p. ex. évaluation de la causalité si le détenteur d'une autorisation de mise en marché est en désaccord avec le déclarant; produit de santé utilisé de façon concomitante pouvant avoir joué un rôle dans les effets (directement ou en raison des interactions); indication pour laquelle le produit de santé suspect a été prescrit; le cas échéant, résultat de l'arrêt de la prise du médicament ou de la nouvelle tentative thérapeutique].

Selon le produit de santé ou les circonstances, il pourrait être utile et pratique d'avoir recours à plus d'une liste sommaire, p. ex., pour différentes formes posologiques ou indications, si de telles différenciations favorisent la présentation ou l'interprétation de données.

### **5.2.2 Résumé des rubriques**

Il faut présenter un tableau sommaire de chaque liste de cas. Ces tableaux contiennent habituellement plus de termes que de patients. Il est utile d'avoir recours à des tableaux (ou des colonnes) distincts pour les effets graves et non graves et les effets prévus et imprévus. D'autres classifications peuvent être indiquées (p. ex. source du rapport). Quand le nombre de cas est très petit, ou que les renseignements ne vont dans aucun tableau, une description en format texte plutôt qu'un tableau est jugée adéquate.



## 6 Annexes

### Annexe 1 Glossaire : Définitions et terminologie

#### Déclaration non sollicitée

Voir Déclaration spontanée.

#### Déclaration rapide d'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 grave survenu au Canada;
2. tout EI grave et imprévu survenu à l'étranger;
3. toute incapacité inhabituelle d'une drogue nouvelle commercialisée au Canada de produire l'effet prévu.

#### Déclaration sollicitée<sup>11</sup>

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 considérées comme spontanées.

#### 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 médicaux\*, et qui n'émane pas d'une étude ou d'un système de collecte de données.

\*Un extrait de la ligne directrice ICH E2D<sup>11</sup>. Aux fins de la présente ligne directrice, 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'un avis aux professionnels de la santé, d'un avis public ou d'une communication au public de Santé Canada, 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 devraient être considérées comme non sollicitées.

### **Détenteur d'une autorisation de mise en marché**

Pour les besoins de cette ligne directrice, il s'agit de l'entité qui détient l'Avis de conformité, le numéro d'identification du médicament (DIN), le numéro de produit naturel (NPN), le numéro de remède homéopathique (DIN-HM) ou le numéro d'autorisation de mise sur le marché du produit.

### **Drogue**

En vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*<sup>7</sup>, 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 cette ligne directrice 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*<sup>5</sup>, et « réaction indésirable », d'après le *Règlement sur les produits de santé naturels*<sup>6</sup>.

“Réaction indésirable à une drogue”

La réaction indésirable à une drogue, selon la définition du *Règlement sur les aliments et drogues*<sup>5</sup>, consiste en une réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui survient lorsque la drogue 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*<sup>6</sup>, consiste en une réaction nocive et non voulue 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 cette ligne directrice, 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*<sup>5</sup>, et « réaction indésirable grave », d'après le *Règlement sur les produits de santé naturels*<sup>6</sup>.

“Réaction indésirable grave à une drogue”

Selon la définition du *Règlement sur les aliments et drogues*<sup>5</sup>, 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*<sup>6</sup>, il s'agit d'une réaction nocive et non voulue à un produit de santé naturel provoquée par celui-ci, quelle qu'en soit la dose, et qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malformation congénitale, une invalidité ou une incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort.

## **Effet indésirable survenu à l'étranger**

Un effet indésirable ayant lieu à l'extérieur du Canada associé à un produit qui renferme les mêmes ingrédients actifs qu'un produit commercialisé au Canada, peu importe les variations dans la formulation, la forme posologique, la concentration, la voie d'administration ou les indications.

## **Effet indésirable survenu au Canada**

Effet indésirable ayant lieu au Canada.

## **Effet indésirable prévisible**

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 IV<sup>17</sup> (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 ou de morbidité et les études épidémiologiques.

### **Étude de phase IV<sup>18</sup> (Produits de santé naturels)**

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 indésirable<sup>11</sup>**

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 drogues*<sup>5</sup>)**

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 naturels*<sup>6</sup>)**

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.

## **MedEffet<sup>MC</sup> Canada**

Le programme MedEffet<sup>MC</sup> Canada a été créé par la Direction des produits de santé commercialisés (DPSC) dans les buts suivants :

- permettre l'accès centralisé à des informations fiables et pertinentes sur l'innocuité des produits de santé à mesure qu'elles sont disponibles en les regroupant dans un portail facile à trouver, avec une adresse facile à retenir. Ce portail fournira l'accès aux avis, mises en garde et retraits de Santé Canada, au Bulletin canadien sur les effets indésirables (BCEI) et aux outils de recherche et d'extraction de données en ligne du Programme Canada Vigilance;
- fournir aux professionnels de la santé et aux consommateurs les moyens les plus simples et les plus efficaces possibles de remplir et de transmettre leurs rapports sur les effets indésirables par Internet, téléphone, télécopieur ou courrier; et
- sensibiliser la population à l'importance de signaler à Santé Canada les effets indésirables et mettre en relief le rôle que jouent ces informations dans la détection et la divulgation des risques potentiels.

## **Monographie de produit<sup>16</sup> (MP)**

La monographie de produit est un document concret et scientifique sur un médicament qui, sans en faire la promotion, décrit les propriétés, les renseignements, les indications 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*<sup>5</sup>)**

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 usuel<sup>15</sup> (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 cette ligne directrice, ce terme comprend les médicaments et les produits de santé naturels. Les médicaments peuvent être des produits pharmaceutiques délivrés sur ordonnance



ou en vente libre; des produits biotechnologiques et d'autres d'origine biologique, comme des vaccins, des sérums et des produits sanguins; 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 déclaration des EI visée par la présente ligne directrice.

### **Produit de santé naturel (PSN)**

Substance mentionnée à l'annexe 1 du *Règlement sur les produits de santé naturels*<sup>6</sup>, combinaison de substances dont tous les ingrédients médicinaux sont des substances mentionnées à l'annexe 1 du *Règlement sur les produits de santé naturels*, remède homéopathique ou remède traditionnel, qui est fabriqué, vendu ou présenté 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;
- b) à la restauration ou à la correction des fonctions organiques chez l'être humain;
- c) 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 l'annexe 2 du *Règlement sur les produits de santé naturels* et tout remède homéopathique ou remède traditionnel qui est une substance mentionnée à l'annexe 2 du *Règlement sur les produits de santé naturels* ou qui contient l'une de ces substances.

### **Professionnel des soins de santé qualifié**

Tout membre en règle d'une association professionnelle de médecins, de personnel infirmier, de pharmaciens ou d'autre association de professionnels de la santé qui est habilité à dispenser des soins de santé en vertu de la loi de leur province ou de leur territoire, ainsi que d'autres personnes retenues par le détenteur d'autorisation de mise en marché qui possèdent la formation et les compétences nécessaires en soins de santé et en prestation de ces soins.

### **Programme Canada Vigilance**

Le Programme Canada Vigilance est le programme de surveillance après la mise en marché de Santé Canada qui recueille et évalue les déclarations d'effets indésirables présumés associés aux produits de santé commercialisés suivants : produits pharmaceutiques, produits biologiques (y compris les produits sanguins fractionnés et les vaccins diagnostiques et thérapeutiques), les produits de santé naturels, les produits radiopharmaceutiques, les cellules, les tissus et les organes. Canada Vigilance est un programme de MedEffet<sup>MC</sup> Canada et est géré par la Direction des produits de santé commercialisés.

## **Rapport périodique actualisé de pharmacovigilance**

Les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (voir la ligne directrice E2C(R1)<sup>10</sup> de l'ICH) 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 rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance 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.

## **Réaction indésirable grave et imprévue (*Règlement sur les produits de santé naturels*)<sup>6</sup>**

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*)<sup>5</sup>**

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.

## **Registre<sup>13</sup>**

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).

## **Vente<sup>7</sup>**

Est assimilé à l'acte de vendre le fait de mettre en vente, ou d'exposer ou d'avoir en sa possession pour la vente, ou de distribuer, que la distribution soit faite ou non pour une contrepartie.



## Annexe 2                      Références

<sup>1</sup>*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.

<sup>2</sup>*Règlement sur les aliments et drogues*, partie C, titre 8, Drogues nouvelles (C.08.007, C.08.008), C.R.C., ch. 870.

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

<sup>4</sup>*Règlement sur les aliments et drogues*, partie C, titre 5, Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains (C.05.014), C.R.C., ch. 870.

<sup>5</sup>*Règlement sur les aliments et drogues*, partie C, titre 1, Dispositions générales (C.01.001), C.R.C., ch. 870.

<sup>6</sup>*Règlement sur les produits de santé naturels*, Définitions, C.R.C., DORS/2003-196.

<sup>7</sup>*Loi sur les aliments et drogues*, Définitions, Lois révisées du Canada, 1985, ch. F-27, ainsi modifié.

<sup>8</sup>*Règlement sur les aliments et drogues*, partie A, Interprétation (A.01.010), C.R.C., ch. 870.

<sup>9</sup>*International Conference on Harmonisation*, Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (ICH E2A) (1994).

<sup>10</sup>*International Conference on Harmonisation*, Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs (ICH E2C(R1)) (2005).

<sup>11</sup>*International Conference on Harmonisation*, Post-approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (ICH E2D) (2003).

<sup>12</sup>*International Conference on Harmonisation*, Pharmacovigilance Planning (ICH E2E) (2004).

<sup>13</sup>*Council for International Organizations of Medical Sciences*, Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches, Report of CIOMS Working Group V (Geneva, Switzerland: CIOMS, 2001), 72.

<sup>14</sup>*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.



<sup>15</sup>Santé Canada, Information sur les effets indésirables (Produits de santé naturels) (2004).

<sup>16</sup>Santé Canada, Ligne directrice à l'intention de l'industrie : monographies de produit (2004).

<sup>17</sup>Santé Canada, Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : demandes d'essais cliniques (2003).

<sup>18</sup>Santé 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  |
| EIM            | Effet indésirable d'un médicament  |
| ICH            | <i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</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>   |
| OMS            | Organisation mondiale de la Santé  |
| PSN            | Produit de santé naturel   |





## 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 rapports de synthèse/rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance visant des produits de santé commercialisés couverts par la présente ligne directrice à l'adresse suivante :

Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Direction générale des produits de santé et des aliments  
Direction des produits de santé commercialisés  
Bureau de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés  
Pré Tunney  
Indice de l'adresse 0701C  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Téléphone : 613-957-0337  
Télécopieur : 613-957-0335  
Courriel : [CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca](mailto:CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca)

### Accès à l'information

Pour les demandes concernant les copies de déclarations sur les EI, veuillez consulter le site Web de [l'Accès à l'information](http://www.tbs-sct.gc.ca/atip-ai/prp/index-fra.asp) à l'adresse : <http://www.tbs-sct.gc.ca/atip-ai/prp/index-fra.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](http://www.cioms.ch)



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

Secrétariat de l'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](http://www.ich.org)

## Annexe 5 Programmes de déclaration d'effets indésirables

Santé Canada surveille les 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, d'instruments médicaux et de certains produits de consommation. Pour de plus amples informations sur les EI relatifs aux produits qui ne sont pas visés par la présente ligne directrice, veuillez vous référer au site et au tableau suivants : [www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/reaction-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/reaction-fra.php).

**Tableau 1 : Programmes de déclaration d'effets indésirables**

| Produits   | Programme   |
|--|---|
| 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<br>Direction générale des produits de santé et des aliments                |
| Essais cliniques sur des produits de santé naturels  | Direction des produits de santé naturels<br>Direction générale des produits de santé et des aliments                                      |
| Essais cliniques sur des produits pharmaceutiques  | Direction des produits thérapeutiques<br>Direction générale des produits de santé et des aliments   |
| Produits de consommation   | Bureau de la sécurité des produits de consommation<br>Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs |
| Cosmétiques  | Programme des cosmétiques<br>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<br>Direction générale des produits de santé et des aliments  |
| Cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation  | Programme Canada Vigilance<br>Direction générale des produits de santé et des aliments  |
| Aliments   | Bureau de la salubrité et des rappels des aliments<br>Agence canadienne d'inspection des aliments   |
| Instruments médicaux   | Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments<br>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<br>Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs |
| Médicaments du Programme d'accès spécial                          | Programme d'accès spécial<br>Direction des produits thérapeutiques<br>Direction générale des produits de santé et des aliments   |
| Vaccins destinés aux humains à des fins d'immunisation préventive | Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation<br>Agence de santé publique du Canada   |
| Produits biologiques vétérinaires                                 | Section des produits biologiques vétérinaires<br>Agence canadienne d'inspection des aliments   |

## Annexe 6

## Algorithme d'imputabilité de l'Organisation mondiale de la Santé

**Tableau 2 : Algorithme d'évaluation de l'imputabilité d'effets indésirables soupçonnés mis au point par le Centre collaborateur de l'OMS pour la pharmacovigilance internationale, Uppsala, Suède**

| TERME   | DESCRIPTION   | COMMENTAIRES   |
|---------|---|--|
| Certain | Un événement clinique, incluant 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, incluant 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. |
| Possible                  | Un événement clinique, incluant 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, incluant 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, incluant 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/<br>non classable | Une 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 des effets indésirables à la Direction des produits de santé commercialisés après la mise en marché****Tableau 3: Résumé des exigences en matière de déclaration rapide des effets indésirables à la Direction des produits de santé commercialisés après la mise en marché**

| <b>TYPE D'EFFETS</b>                | <b>EI DE MÉDICAMENT ET DE PRODUITS DE SANTÉ NATURELS À DÉCLARER À LA DPSC DANS LES 15 JOURS CIVILS SUIVANTS</b> |
|-------------------------------------|---|
| <b>DÉCLARATIONS CANADIENNES</b>     |   |
| <b>Non sollicitées</b>              |   |
| Effets graves imprévus              | OUI   |
| Effets graves prévisibles           | OUI   |
| Effets non graves imprévus          | NON   |
| Effets non graves prévisibles       | NON   |
| <b>Sollicitées (p. ex. études*)</b> |   |
| Effets graves imprévus              | OUI   |
| Effets graves prévisibles           | OUI   |
| Effets non graves imprévus          | NON   |
| Effets non graves prévisibles       | NON   |



| <b>DÉCLARATIONS ÉTRANGÈRES</b>      |     |
|-------------------------------------|-----|
| <b>Non sollicitées</b>              |     |
| Effets graves imprévus              | OUI |
| Effets graves prévisibles           | NON |
| Effets non graves imprévus          | NON |
| Effets non graves prévisibles       | NON |
| <b>Sollicitées (p. ex. études*)</b> |     |
| Effets graves imprévus              | OUI |
| Effets graves prévisibles           | NON |
| Effets non graves imprévus          | NON |
| Effets non graves prévisibles       | NON |

\*Études non visées par les demandes d'essai clinique (DEC)

\_\_\_\_\_

