

Pharmacovigilance

Organiser la sécurité

La gestion des Evènements indésirables

Dr Ségolène DURAN

Pharmacien

Institut Paoli Calmettes



INSTITUT PAOLI-CALMETTES

Centre régional de lutte contre le cancer Provence-Alpes-Côte d'Azur

Pourquoi ?

- Organiser la sécurité - gestion des événements indésirables (EI) pour **protéger**:
 - Les participants à l'essai
 - Les futurs utilisateurs du médicament

- L'objectif de sécurité est TOUJOURS **un objectif MAJEUR**
 - Les études de pure efficacité sont supposées se faire à sécurité égale

Comment ?

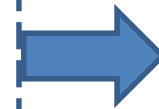
- Evaluation tout au long de l'essai de la **balance bénéfique/risque**
- Renforcement des **responsabilités** du promoteur et de l'investigateur

Champs d'application

Le médicament expérimental :

Traitement testé

- Traitement comparateur
- Placebo



Champ de la
pharmacovigilance
des EC

•Le médicament expérimental, ce n'est pas :

- Médicament de secours (ex: morphine si ME antalgique inefficace)
- Médicament pour créer un état physiologique : (ex: histamine pour induire un bronchospasme chez volontaire sain pour tester un bronchodilatateur)
- Traitements concomitants



Champ de la pharmacovigilance post-marketing

Définitions

- **Evènement indésirable (EI) – « EVENT » en anglais**
 - Toute **manifestation nocive** chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale,
 - Liée ou non à la **recherche ou au produit**
- **Effet indésirable – « REACTION » en anglais**
 - Toute **réaction nocive** et non désirée à un médicament expérimental, quelle que soit la dose administrée (ou à un dispositif médical)
 - OU tout évènement indésirable lié à la **recherche**

Evènement Indésirable Grave

Selon les Bonnes Pratiques Cliniques, tout évènement qui entraîne :



...hospitalisation
ou prolongation
d'hospitalisation



...mise en jeu du
pronostic vital



...incapacité ou invalidité
permanente
Anomalie, malformation
congénitale

... le décès

...jugé comme médicalement significatif

Les responsabilités :

- ✦ de l'investigateur
- ✦ du promoteur

Les responsabilités :

✦ de l'investigateur

✦ du promoteur

La sécurité des patients sur le site est de la RESPONSABILITE de l'INVESTIGATEUR

- On délègue une tâche et non une responsabilité.
- Toute donnée de sécurité transmise au promoteur est validée par l'investigateur.

Notification de l'investigateur au promoteur

- Catégorie 1 (recherches interventionnelles): l'investigateur notifie au promoteur **sans délai** à compter du jour où il en a connaissance:
 - **tous les événements indésirables graves,**
 - les **effets indésirables (non grave ?) et les incidents graves,**
 - à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole comme ne nécessitant pas une notification sans délai
- Catégorie 2 (recherches interventionnelles à risques et à contraintes minimales) : l'investigateur notifie au promoteur **sans délai** tous les événements indésirables graves, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole comme **ne nécessitant pas de notification.**

**L'information minimale pour
notifier un événement indésirable
grave....**

FEUILLE DE NOTIFICATION D'ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES GRAVES
A faxer au BEC n° 04 91 22 36 01

Date de 1^{ère} notification : [][][][][][][] Date Rapport de suivi N°1 : [][][][][][][]
Date Rapport de suivi N°2 : [][][][][][][]
Date Rapport de suivi N°3 : [][][][][][][]

1. INFORMATIONS GÉNÉRALES

N° Protocole	N° Eudract	Pays	Centre Investigateur		
		FRANCE			
Patient	Sexe	Date de naissance	Poids (kg)	Taille (cm)	
N° d'inclusion du patient : [][][][][][][]	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	[][][][][][][]			
Nom (3 lettres) : [][][]					
Prénom (2 lettres) : [][]					

2. INFORMATIONS SUR L'ÉVÉNEMENT

Date de survenue (événement) : [][][] / [][][] / [][][]

Toxicité maximale (grade NCI – CTC v3) : 1 2 3 4 5

Diagnostic ou symptômes prédominants :
.....
.....
.....

3. CRITÈRE DE GRAVITÉ DE L'ÉVÉNEMENT

<input type="checkbox"/> Décès	<input type="checkbox"/> Autre, préciser :
<input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital
<input type="checkbox"/> Invalidité / Incapacité temporaire ou permanente
<input type="checkbox"/> Hospitalisation (≥ 24h) ou prolongation d'hospitalisation

4. ÉVOLUTION

<input type="checkbox"/> Événement en cours	Date de fin d'hospitalisation : [][][][][][][]
<input type="checkbox"/> Résolution ou guérison	Date de résolution ou du décès : [][][][][][][]
<input type="checkbox"/> Résolution avec séquelles (préciser la nature des séquelles dans le narratif)	En cas de décès, autopsie faite : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> prévue <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Décès en relation avec l'événement	Si oui, joindre le rapport d'autopsie
<input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'événement	
<input type="checkbox"/> Inconnu	

5. INFORMATIONS SUR LES TRAITEMENTS DE L'ESSAI (MÉDICAMENTS SUSPECTS)

N° Cours / Cycle :

Traitements à l'étude (chimiothérapie, radiothérapie, cellules...)	Voie	Date de début	Date de fin	Posologie journalière	Indication
1.		[][][][][][][]	[][][][][][][] en cours : <input type="checkbox"/>	[][][][][][][] Unités :	
2.		[][][][][][][]	[][][][][][][] en cours : <input type="checkbox"/>	[][][][][][][] Unités :	
3.		[][][][][][][]	[][][][][][][] en cours : <input type="checkbox"/>	[][][][][][][] Unités :	
4.		[][][][][][][]	[][][][][][][] en cours : <input type="checkbox"/>	[][][][][][][] Unités :	
5.		[][][][][][][]	[][][][][][][] en cours : <input type="checkbox"/>	[][][][][][][] Unités :	

Le code a-t-il été levé ? : oui non n/a
(résultat).....

Des traitements ont-ils été arrêtés ? oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> n/a <input type="checkbox"/> Si oui préciser les numéros de traitements :	Des traitements ont-ils été réintroduits ? oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> n/a <input type="checkbox"/> Si oui préciser :
Disparition de l'événement après arrêt d'un ou des traitements ? oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> n/a <input type="checkbox"/>	Réapparition de l'événement après réintroduction ? oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> n/a <input type="checkbox"/>

6. MÉDICATIONS CONCOMITANTES (lors de la survenue de l'événement)

Traitements	Indication	Voie	Date de début	Date de fin	Posologie journalière
1.			[][][][][][][]	[][][][][][][] en cours : <input type="checkbox"/>	[][][][][][][] Unités :
2.			[][][][][][][]	[][][][][][][] en cours : <input type="checkbox"/>	[][][][][][][] Unités :
3.			[][][][][][][]	[][][][][][][] en cours : <input type="checkbox"/>	[][][][][][][] Unités :
4.			[][][][][][][]	[][][][][][][] en cours : <input type="checkbox"/>	[][][][][][][] Unités :
5.			[][][][][][][]	[][][][][][][] en cours : <input type="checkbox"/>	[][][][][][][] Unités :

7. ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX ET/OU MALADIE(S) CONCOMITANTE(S) (ne concernent pas la pathologie traitée)

.....
.....
.....

8. NARRATIF

Diagnostic ou principaux symptômes. Préciser les résultats d'examens et/ou les résultats de laboratoires. Décrire la chronologie de l'événement sur papier libre si nécessaire.

9. ÉVALUATION DE L'IMPUTABILITÉ DES DIAGNOSTIC OU SYMPTÔMES PAR RAPPORT AUX TRAITEMENTS DE L'ESSAI

Selon l'investigateur, chacun des événements est plutôt lié :	
1 ^{er} diagnostic / symptôme :	<input type="checkbox"/> au(x) traitements de l'essai (préciser les numéros) : n° <input type="checkbox"/> au protocole <input type="checkbox"/> à la progression <input type="checkbox"/> autre
2 ^{ème} diagnostic / symptôme	<input type="checkbox"/> au(x) traitements de l'essai (préciser les numéros) : n° <input type="checkbox"/> au protocole <input type="checkbox"/> à la progression <input type="checkbox"/> autre
3 ^{ème} diagnostic / symptôme	<input type="checkbox"/> au(x) traitements de l'essai (préciser les numéros) : n° <input type="checkbox"/> au protocole <input type="checkbox"/> à la progression <input type="checkbox"/> autre
4 ^{ème} diagnostic / symptôme	<input type="checkbox"/> au(x) traitements de l'essai (préciser les numéros) : n° <input type="checkbox"/> au protocole <input type="checkbox"/> à la progression <input type="checkbox"/> autre
5 ^{ème} diagnostic / symptôme	<input type="checkbox"/> au(x) traitements de l'essai (préciser les numéros) : n° <input type="checkbox"/> au protocole <input type="checkbox"/> à la progression <input type="checkbox"/> autre

Nom et fonction du notificateur	Date, Nom et signature de l'investigateur
Adresse :	
Tél. :	
Fax :	
E-mail :	

10. SUIVI N°1

ÉVOLUTION	
<input type="checkbox"/> Événement en cours <input type="checkbox"/> Résolution ou guérison <input type="checkbox"/> Résolution avec séquelles (préciser la nature des séquelles dans le narratif) <input type="checkbox"/> Décès en relation avec l'événement <input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'événement <input type="checkbox"/> Inconnu	Date de fin d'hospitalisation : [][][][][][][][][] Date de résolution ou du décès : [][][][][][][][][] En cas de décès, autopsie faite : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> prévue <input type="checkbox"/> Si oui, joindre le rapport d'autopsie

11. SUIVI N°2

ÉVOLUTION	
<input type="checkbox"/> Événement en cours <input type="checkbox"/> Résolution ou guérison <input type="checkbox"/> Résolution avec séquelles (préciser la nature des séquelles dans le narratif) <input type="checkbox"/> Décès en relation avec l'événement <input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'événement <input type="checkbox"/> Inconnu	Date de fin d'hospitalisation : [][][][][][][][][] Date de résolution ou du décès : [][][][][][][][][] En cas de décès, autopsie faite : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> prévue <input type="checkbox"/> Si oui, joindre le rapport d'autopsie

12. SUIVI N°3

ÉVOLUTION	
<input type="checkbox"/> Événement en cours	Date de fin d'hospitalisation : [][][][][][][][][]

- ✓ Un patient
- ✓ Un événement indésirable
- ✓ Un médicament
- ✓ Un notificateur

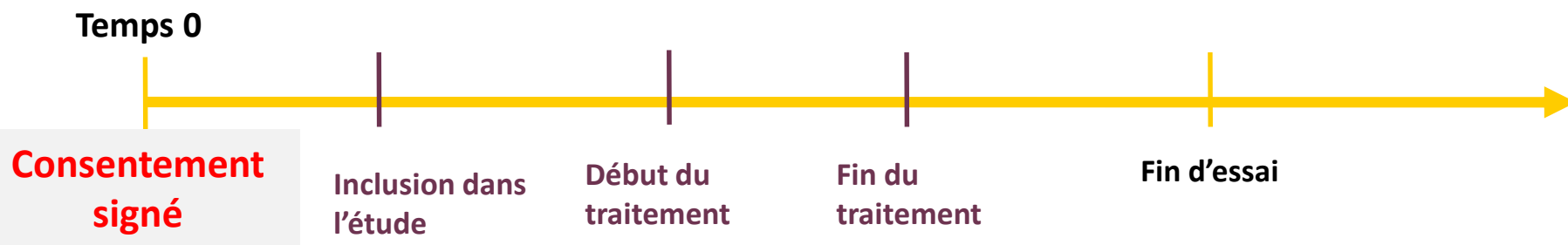
Un EIG doit contenir aussi...

- **Des informations sur le patient : autres causes potentielles (sémiologie) ?**
 - Facteurs de risques
 - Pathologies en cours
 - Médicaments associés
- **Sur la chronologie des événements:**
 - Dates de la survenue de l'évènement, de la prise des traitements
 - Évolution de l'évènement
- **Des informations sur l'évènement :**
 - Description clinique et/ou biologique (« référentiels » CTCAE par ex)
 - Modalités de prise en charge de cet évènement

IMPUTABILITE

L'évaluation par l'investigateur du lien de causalité entre l'évènement ET le médicament à l'essai

Notification et suivi des événements indésirables graves



1. La période de surveillance est définie dans le protocole

Ex: 30 jours après la dernière administration du traitement à l'essai

2. Pas de limitation : l'investigateur déclare les EIG qu'il considère liés au ME ou à la recherche si il en a connaissance

Notification des événements indésirables graves

Qualité du **remplissage du formulaire d'EIG**



Qualité du **recueil de données ++++**



Qualité **du codage (MedRA) et de l'exploitation des données**

Procédures SAQ doivent définir la façon de coder +++

symptômes ou diagnostic par exemple

Les responsabilités:

✦ de l'investigateur

✦ du promoteur

Responsabilités du promoteur

- ✦ Responsable de **la gestion de la vigilance** de ses essais

- ✦ Procédures écrites assurant **la qualité** :
 - ✦ du recueil des données,
 - ✦ de la documentation des cas,
 - ✦ de leur évaluation, de leur validation,
 - ✦ de leur déclaration,
 - ✦ de leur archivage

- ✦ Mise en place **d'un registre** des événements indésirables

Responsabilités du promoteur

- ✦ EIG inattendus/Attendus
- ✦ Faits nouveaux
- ✦ Rapport de sécurité annuel (RAS)/DSUR
- ✦ Mesure urgente de sécurité

Responsabilités du promoteur

Gestion des événements indésirables

✦ EIG inattendus/Attendus

✦ Faits nouveaux

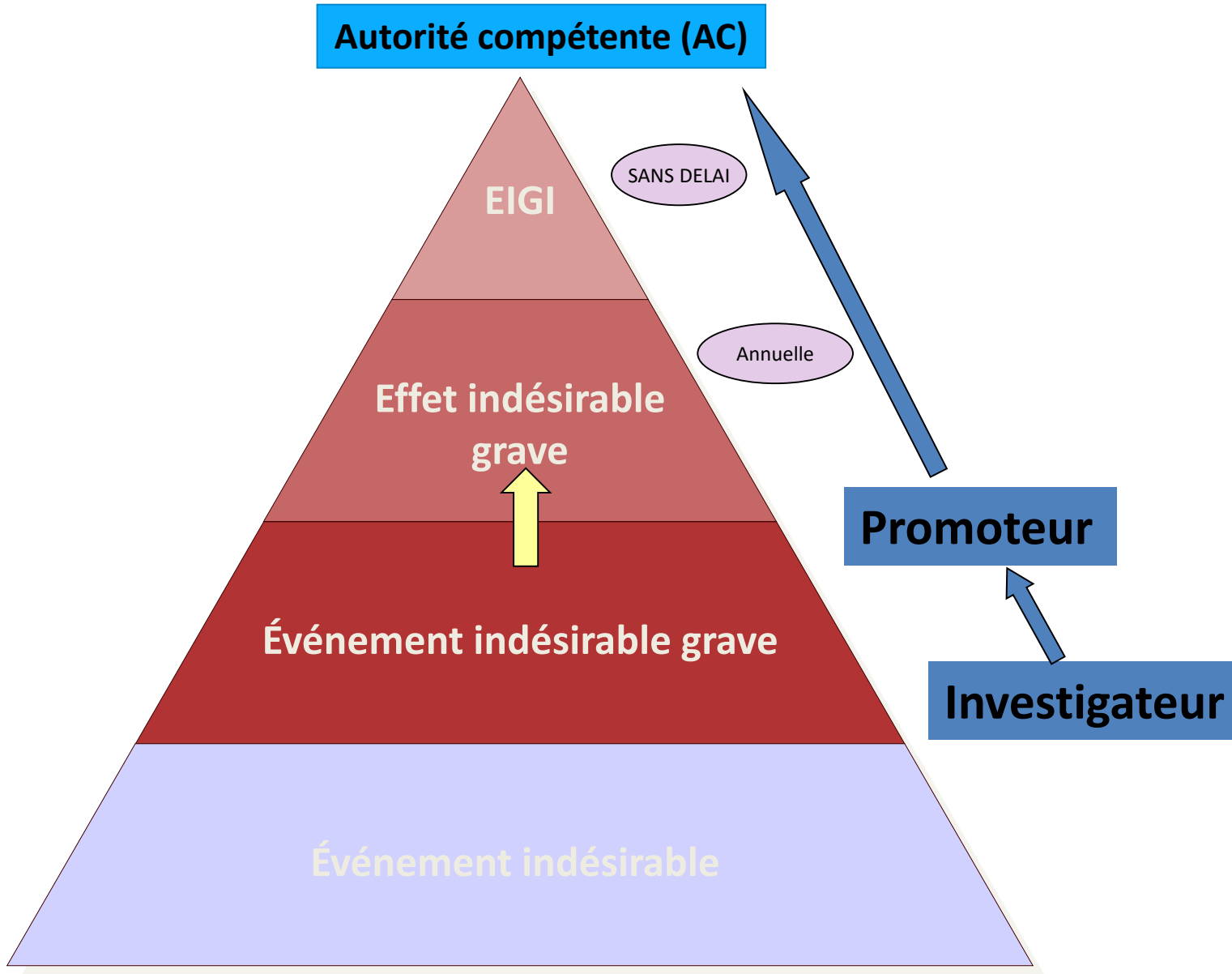
✦ Rapport de sécurité annuel / DSUR

✦ Mesure urgente de sécurité

Effet indésirable inattendu

- Dont la **nature, la sévérité, la fréquence ou l'évolution ne concorde pas avec les informations de référence** sur la sécurité mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit ou dans la Brochure pour l'Investigateur quand le produit n'est pas autorisé
- Qualification en **EIG-I = SUSAR** (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction)
 - Gravité
 - Lien de causalité avec le ME
 - Caractère attendu/inattendu (document de référence)

De l'événement indésirable à l'EIG- I



Responsabilités du promoteur : déclaration à l'AC

- Le promoteur déclare électroniquement tous les SUSARs à EUDRAVIGILANCE, l'ANSM dans les délais réglementaires.



- Le promoteur notifie tous les SUSARs au CPP concerné dans les délais réglementaires.



- Le promoteur envoie tous les SUSARs aux investigateurs

Délais à respecter

- ✦ **Sans délai** si l'EIG a entraîné la mort ou mis la vie en danger à compter du jour où il en a connaissance
- ✦ **15 jours au plus tard** pour les autres événements graves, à compter du jour où il en a connaissance
- ✦ Rapport de suivi doit être fourni à l'AC **sous 8 jours**
- ✦ Pour les recherches sur médicament et volontaire sain, **tout effet indésirable grave doit être déclaré sans délai**, quelque soit le critère de gravité

Responsabilités du promoteur

Gestion des événements indésirables

✦ EIG inattendus / Attendus

✦ Faits nouveaux

✦ Rapport de sécurité annuel / DSUR

✦ Mesure urgente de sécurité

Faits nouveaux

- Toute nouvelle donnée pouvant conduire à
 - une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche,
 - des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche,
 - suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires
- Tout effet indésirable grave pour les essais portant sur la 1ère administration ou utilisation d'un produit de santé chez un volontaire sain
- Déclaration sans délai à l'ANSM et CPP , + au directeur général de l'ARS quand il s'agit d'un volontaire sain

Responsabilités du promoteur

Gestion des événements indésirables

✦ EIG inattendus / Attendus

✦ Faits nouveaux

✦ Rapport de sécurité annuel/DSUR

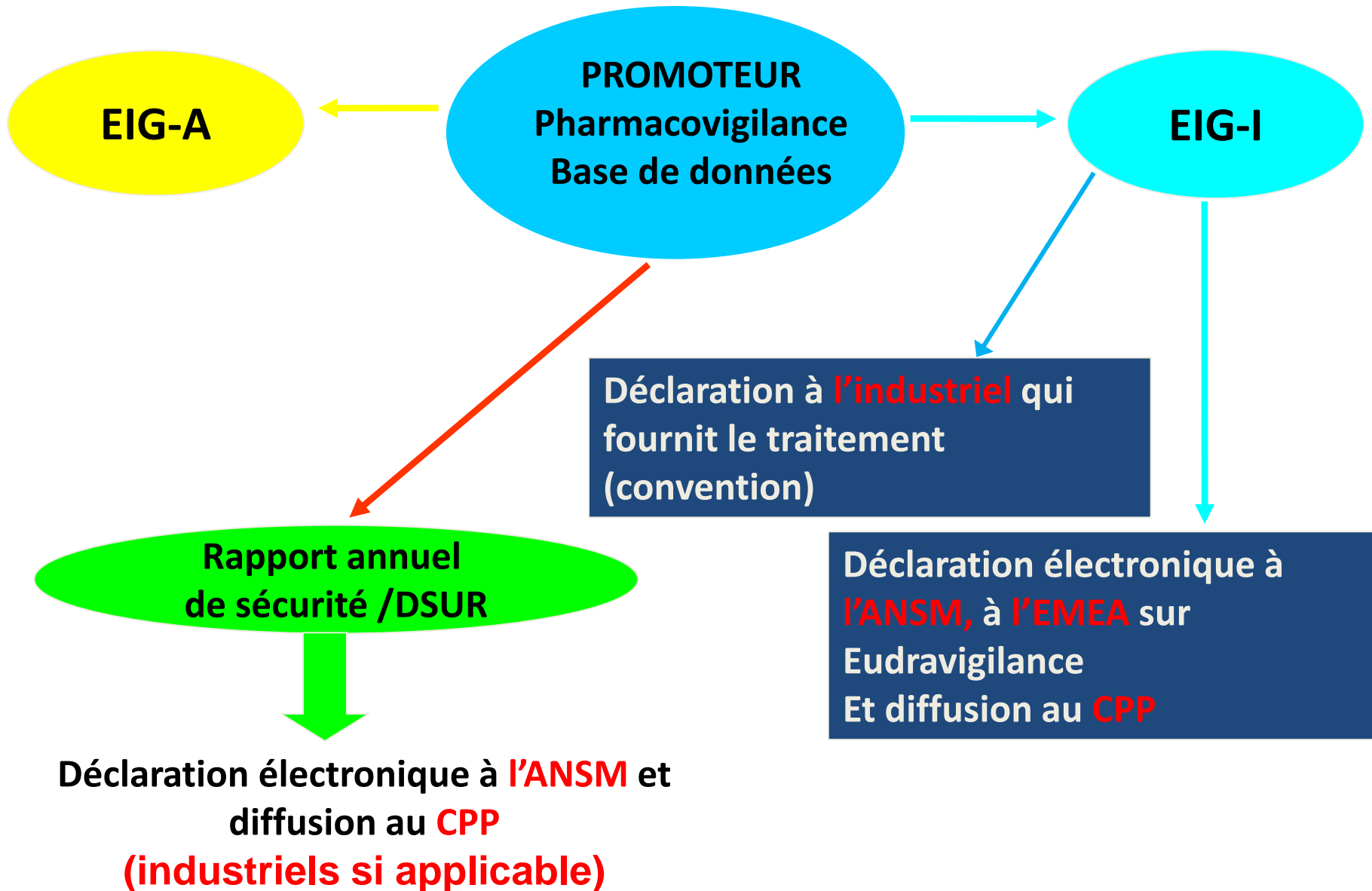
✦ Mesure urgente de sécurité

Rédaction des rapports de sécurité/DSUR

- ✦ Objectif : **évaluation annuelle** de la sécurité des personnes participant à un essai clinique
- ✦ **Analyse globale**, concise, pertinente, de toute information de sécurité disponible
- ✦ Transmission :
 - ✦ Date anniversaire = date 1ère autorisation d'essai clinique
 - ✦ Transmis 1 fois/an ou sur demande
 - ✦ **Dans les 60 jours à l'autorité compétente, CPP**
- **Pour la catégorie 1** (recherches interventionnelles) seulement

La Commission européenne recommande que dans les régions ICH (Europe, USA, Japon), le rapport soit remplacé par le DSUR ou Development Safety Update Report, conformément à la guideline de la Commission Européenne CT3 .

EIG-I - EIG-A



Responsabilités du promoteur

Gestion des événements indésirables

✦ EIG inattendus / Attendus

✦ Faits nouveaux

✦ Rapport de sécurité annuel/DSUR

✦ Mesure urgente de sécurité

Mesures urgentes de sécurité

- **Arrêt de la recherche ou prise de mesures immédiates** + déclaration de fin de recherche ou d'une demande de modification substantielle (sans délai, rapport écrit dans les 15 jours)
- **Si survenue d'un fait nouveau chez un volontaire sain**, dans le cas d'essais de 1^{ère} administration ou de 1^{ère} utilisation d'un médicament ou d'un produit de santé:
 - suspension de l'administration du médicament
 - prise de mesures de sécurité d'urgence appropriées
 - information sans délai de l'ANSM, du CPP + *déclaration au directeur de l'ARS*

Conclusions

- **Nouvelles dispositions renforçant la vigilance des essais cliniques de médicaments sont entrées en vigueur**
- **Notamment pour les essais cliniques menées chez le volontaire sain**