

# Pharmacovigilance

Cours DIU Chef de Projet 13/04/12

Dr Raphaël Serreau

Pharmacologue - Paris

**VIGILANCE DES ESSAIS CLINIQUES :**  
**LES DEFINITIONS**  
**ET LES NOUVEAUX ACRONYMES**

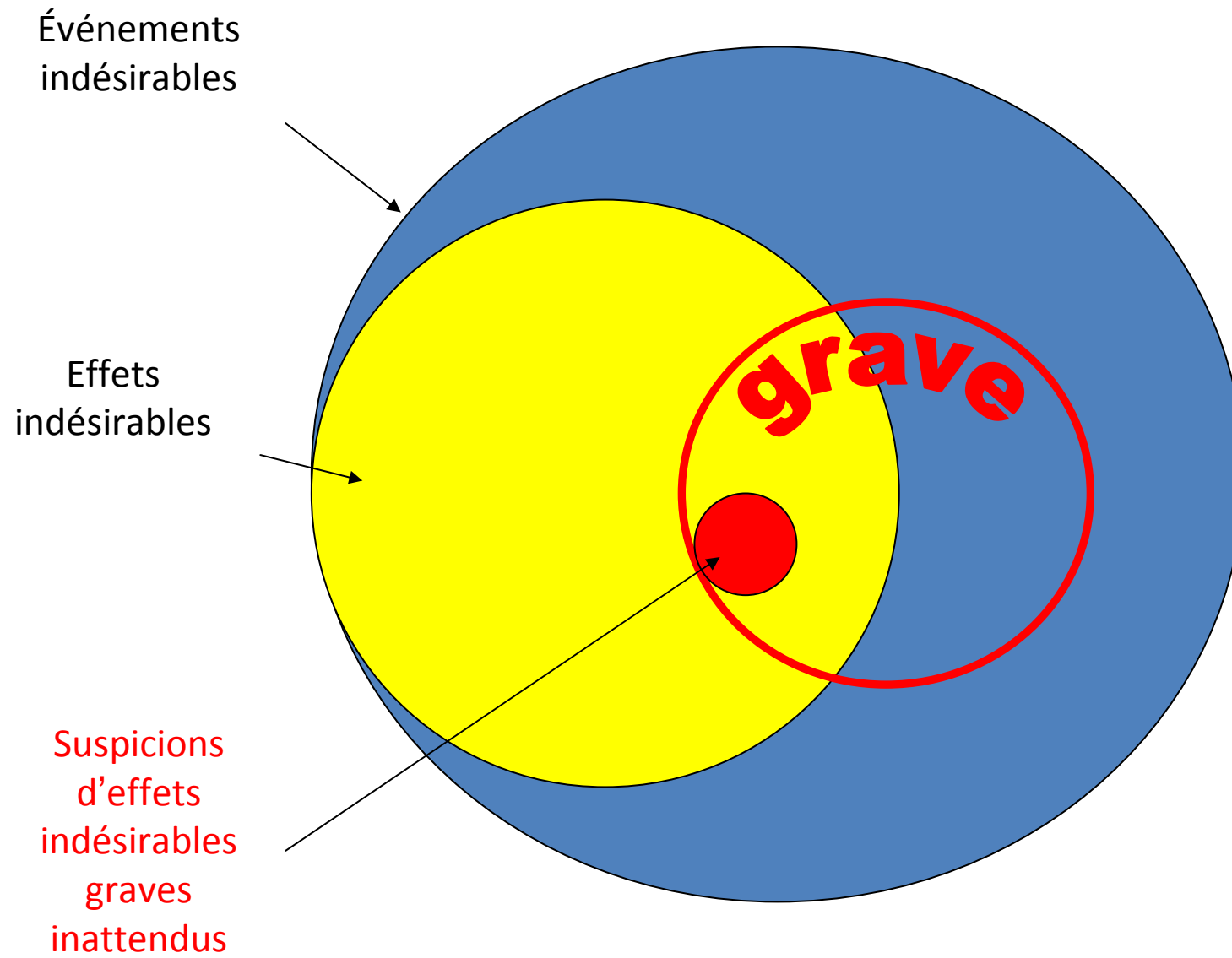
# DÉFINITIONS (1)

- Événement indésirable :
  - Toute manifestation nocive survenant chez 1 personne qui se prête à 1 recherche biomédicale, qu'elle soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.
- Événement indésirable grave :
  - décès
  - mise en jeu du pronostic vital
  - hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
  - incapacité ou handicap importants ou durables
  - anomalie ou malformation congénitale

**ou tout autre événement indésirable jugé comme « médicalement significatif »**
- Effet indésirable d'une recherche :
  - Tout événement indésirable dû à la recherche

# DÉFINITIONS (2)

- Effet indésirable inattendu
  - Tout effet indésirable du produit dont la **nature**, la **sévérité** ou **l'évolution** ne concorde pas avec les informations figurant dans :
    - le RCP lorsque le ME dispose d'une AMM dans un État membre de la CEE et qu'il est utilisé conformément à celle-ci,
    - la notice d'instruction ou la notice d'utilisation complétée de la liste des effets indésirables attendus accompagnée de la justification du caractère attendu de ces effets (lorsque le DM fait l'objet d'un marquage CE),
    - la brochure pour l'investigateur ou le protocole (dans les autres cas).



# DÉFINITIONS (3)

- Fait nouveau :
  - Toute nouvelle donnée de sécurité qui pourrait :
    - modifier significativement l'évaluation du rapport bénéfices/risques d'un ME ou de l'essai
    - conduire à envisager des modifications concernant l'administration du ME ou la conduite de l'essai
  - Exemples : augmentation de la fréquence d'apparition d'un effet indésirable grave attendu, suspicions d'effets indésirables graves inattendus survenus chez des participants ayant terminé l'essai ...

# ACRONYMES (Français/Anglais)

- ME /IMP (Médicament Expérimental / Investigational Medicinal Product)
- AC/CA (Autorité Compétente / Competent Authority)
- CE/EC (Comité d'éthique / Ethic Committee)
- EIG / SAR ( Effet indésirable grave / Serious Adverse Reactions)
- EIGI / SUSAR (Effet indésirable grave et inattendu / suspected unexpected serious adverse reaction)
- RAS/ASR ( Rapport annuel de sécurité / annual safety report)
- BI /IB (Brochure Investigateur / Investigator's brochure)
- RCP/SmPC (Résumé des caractéristiques du produit / Summary of Product Characteristics)

# **VIGILANCE DES ESSAIS CLINIQUES : OBLIGATIONS DE L'INVESTIGATEUR ET DU PROMOTEUR**



# OBLIGATIONS DE L'INVESTIGATEUR

(Art. R. 1123-54)

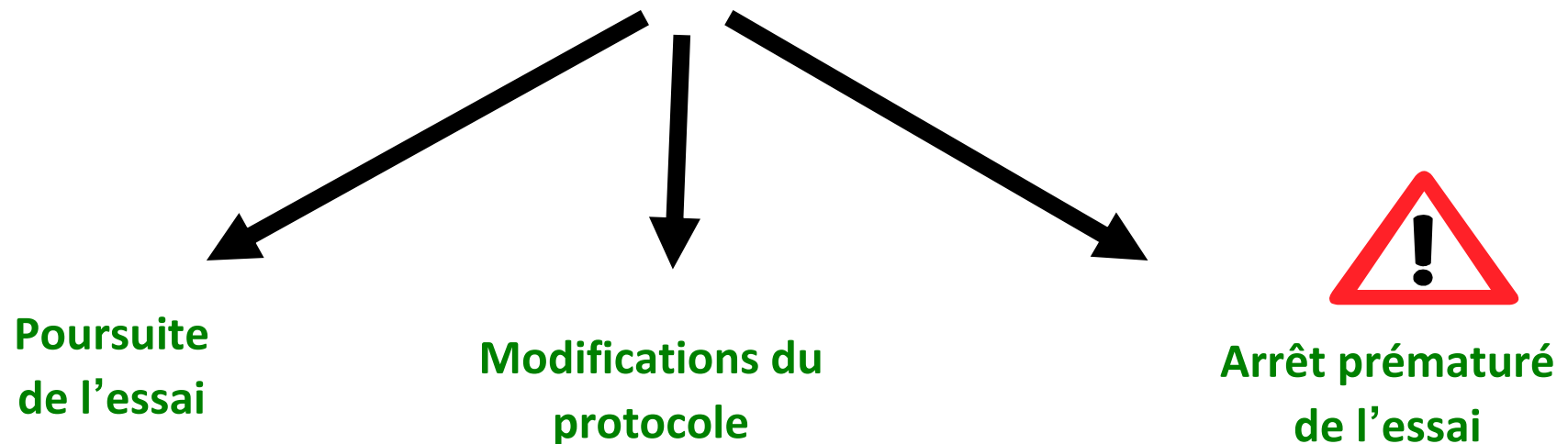
- **Notification au promoteur :**

- sans délai : tous les événements indésirables graves + follow-up *(excepté ceux qui sont recensés dans le protocole ou dans la brochure pour l'investigateur comme ne nécessitant pas une notification immédiate)*
- des événements indésirables et des résultats d'analyse anormaux définis dans le protocole comme déterminants pour l'évaluation de la sécurité *(conformément aux exigences de notification définies dans le protocole et dans les délais spécifiés par celui-ci)*
- des informations complémentaires concernant les EIG

- **Évaluation de la gravité et du lien de causalité**

## OBLIGATIONS DU PROMOTEUR (1)

**Évaluer en continu la sécurité des personnes  
qui se prêtent à une recherche**



→ Un essai ne peut être initié ou poursuivi que si les bénéfices anticipés justifient les risques (*Bonnes pratiques cliniques*)

## OBLIGATIONS DU PROMOTEUR (2)

- **Évaluation en continue de la sécurité** de chaque médicament expérimental (ou de chaque dispositif médical faisant l'objet de la recherche ou de tout autre élément expérimental).
- **Mise en place d'un dispositif et de procédures écrites** permettant de garantir la qualité du recueil, de la documentation, de l'évaluation, de la validation, de l'archivage et de la déclaration des cas d'événements et d'effets indésirables ainsi que des faits nouveaux.
- **Évaluation de :**
  - la gravité de tous les événements indésirables qui lui sont rapportés,
  - leur lien de causalité avec chaque ME (ou chaque DM faisant l'objet de la recherche) et les autres traitements éventuels,
  - le caractère inattendu des effets indésirables.
- **Tous les événements indésirables pour lesquels l'investigateur ou le promoteur estiment qu'une relation de causalité avec le ME (ou le DM) peut être raisonnablement envisagée sont considérés comme des suspicions d'effets indésirables.**

# OBLIGATIONS DU PROMOTEUR (3): déclaration immédiate

- **Quoi ?**
  - Effet indésirable grave inattendu (EIGI) survenu pendant l'essai
  - Faits nouveaux de sécurité survenant pendant ou après la fin de l'essai
- **Quand ?**
  - Si essai clinique portant sur : médicaments, produits de thérapie cellulaire et génique, tissus ou organes, dispositifs médicaux... :
    - 7 jours : décès ou mise en jeu du pronostic vital (+ 8 jours pour le rapport de suivi)
    - 15 jours : autres EIGI + faits nouveaux de sécurité (+ 8 jours pour le rapport de suivi)
  - Si essai clinique ne portant pas sur des produits de santé : 7 jours (quelle que soit la gravité)
- **A qui ?**
  - Autorité compétente (AFSSAPS)
  - CPP
  - Investigateurs concernés
  - Base Eudragilance (soumission électronique)

## OBLIGATIONS DU PROMOTEUR (4): déclaration annuelle

- **Quoi ?** Rapport annuel de sécurité (RAS) = 3 parties :
  - **1. Analyse de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche**
    - Description des nouvelles données pertinentes relatives à la sécurité des personnes (pendant la période couverte par le rapport)
    - Analyse du profil de sécurité de l'élément expérimental et son impact sur les personnes
    - Description des mesures prises ou à prendre afin de réduire au maximum les risques observés s'il y a lieu.
    - Évaluation et actualisation des bénéfices et des risques de la recherche.
  - **2. Liste de toutes les suspicions d'effets indésirables graves (incluant les EIGI) survenus dans la recherche concernée, pendant la période couverte par le rapport**
  - **3. Tableaux de synthèse de toutes les suspicions d'effets indésirables graves survenus depuis le début de la recherche permettant une vision globale de l'essai**
- **Quand ?** 1 fois/an pendant toute la durée de l'essai
- **A qui ?** à l'Autorité compétente et au CPP

## VIGILANCE DES ESSAIS CLINIQUES DONT L'AP-HP EST PROMOTEUR (1)

- Partenariat DIRC Ile-de-France / CRPV de Mondor
- Accréditation délivrée par l'EMA
- 2 Chargés de mission (chacun à mi-temps) et 1 assistante référente
  - Gestion des EI et des alertes
  - Rédaction des rapports annuels de sécurité
- Outils à disposition :
  - Logiciel ES1 Safety Manager
  - Dictionnaire MedDRA
  - Logiciel NetixServer

## VIGILANCE DES ESSAIS CLINIQUES DONT L'AP-HP EST PROMOTEUR (2)

### ↳ **Logiciel ES1 - Safety Manager** (société ORIAM) :

- Saisie des EIG
- Codage MedDRA des pathologies
- Production de documents officiels :
  - CIOMS (standard pour la déclaration « papier » de cas)
  - Rapport Annuel de Sécurité (RAS)
- Établissement de listings paramétrables
- Génération des ICSR (Individual Case Safety Report) en langage HTML directement exportables par voie électronique

## VIGILANCE DES ESSAIS CLINIQUES DONT L'AP-HP EST PROMOTEUR (3)

↳ **Dictionnaire MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)**

Géré par le MSSO (Maintenance and Support Services Organization)

- Nécessité d'uniformiser la terminologie médicale utilisée à l'échelle internationale



## VIGILANCE DES ESSAIS CLINIQUES DONT L'AP-HP EST PROMOTEUR (4)

↳ **Logiciel NetixServer** (société INFLUE)  
= **logiciel de gestion de messages sécurisés permettant:**

- transmission sécurisée par voie électronique des ICSR
- recueil des accusés de réception et messages de commentaires en provenance de l'EMA

## VIGILANCE DES ESSAIS CLINIQUES DONT L'AP-HP EST PROMOTEUR (5)

### ↳ Application d'un système homogène de classification des recherches :

- Méthode d'analyse unique en termes de prise en charge par la DIRC Ile-de-France pour tous les projets à promotion AP-HP
- basée sur LE RAPPORT BÉNÉFICE/ RISQUE
- 4 classes de risque (A, B, C, D)
- Comité de surveillance indépendant mise en place ou non en fonction du risque de la recherche

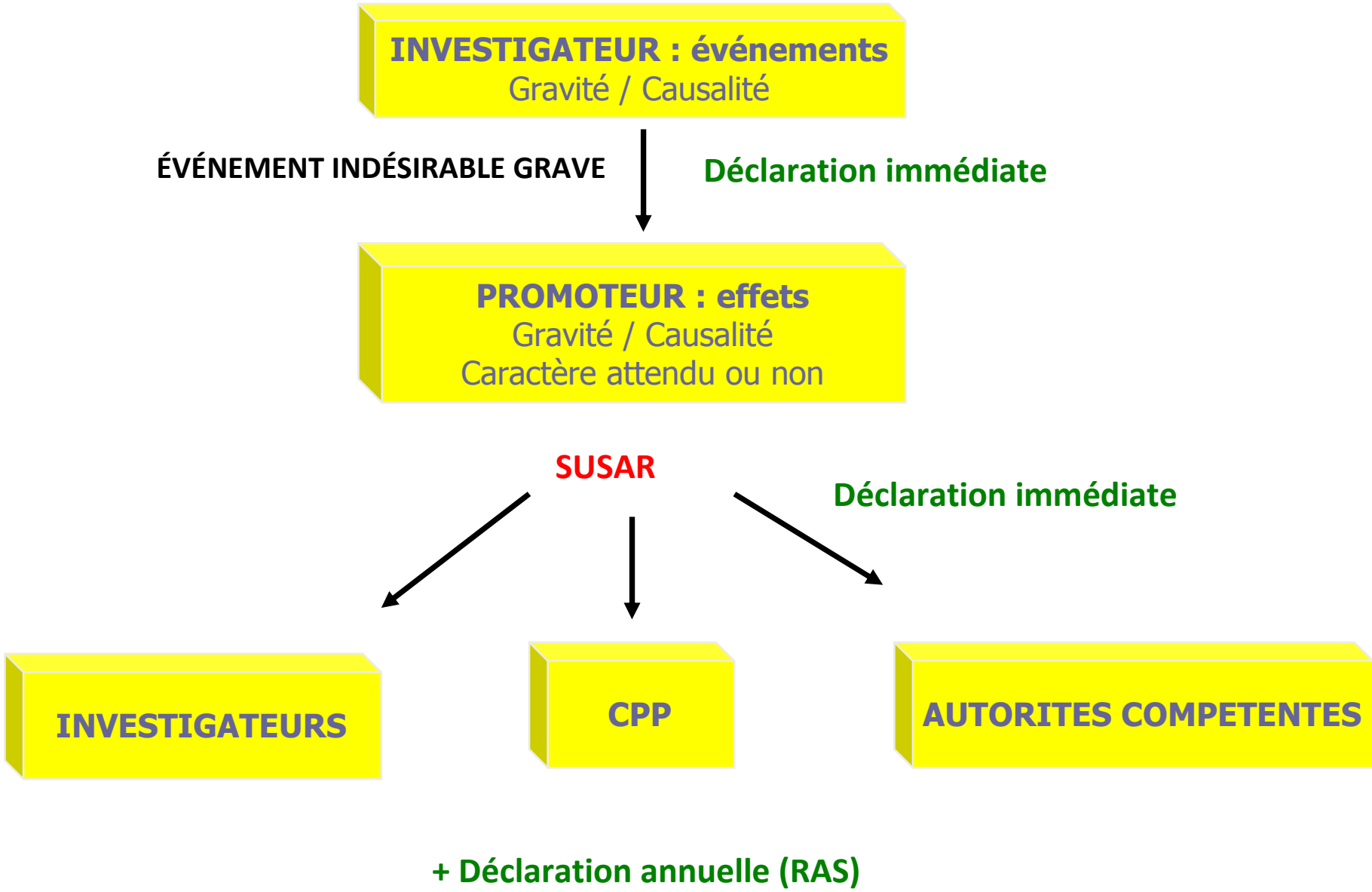
## VIGILANCE DES ESSAIS CLINIQUES DONT L'AP-HP EST PROMOTEUR (6)

- ↳ **Risque A** : risque prévisible faible ou négligeable
  - Exemple : études de physiopathologie ou études génétiques sur prélèvement simple (prise de sang veineux) sans acte invasif à risque
  
- ↳ **Risque B** : risque prévisible proche de celui des soins usuels
  - Exemple : essais post-AMM : redéfinition de la posologie, élargissement du champ d'application, étude coût-efficacité
  
- ↳ **Risque C** : risque prévisible élevé
  - Exemple : phase III, nouvelle indication thérapeutique, extension à une population à risque (âge, morbidité)
  
- ↳ **Risque D** : risque prévisible élevé ou très élevé
  - Exemple : Essais cliniques de Phase I et II : médicaments, thérapie cellulaire

## CIRCUIT DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES



# **VIGILANCE DES ESSAIS CLINIQUES :** ***EN RESUME***



# **VIGILANCE DES ESSAIS CLINIQUES DONT L'AP-HP EST PROMOTEUR**

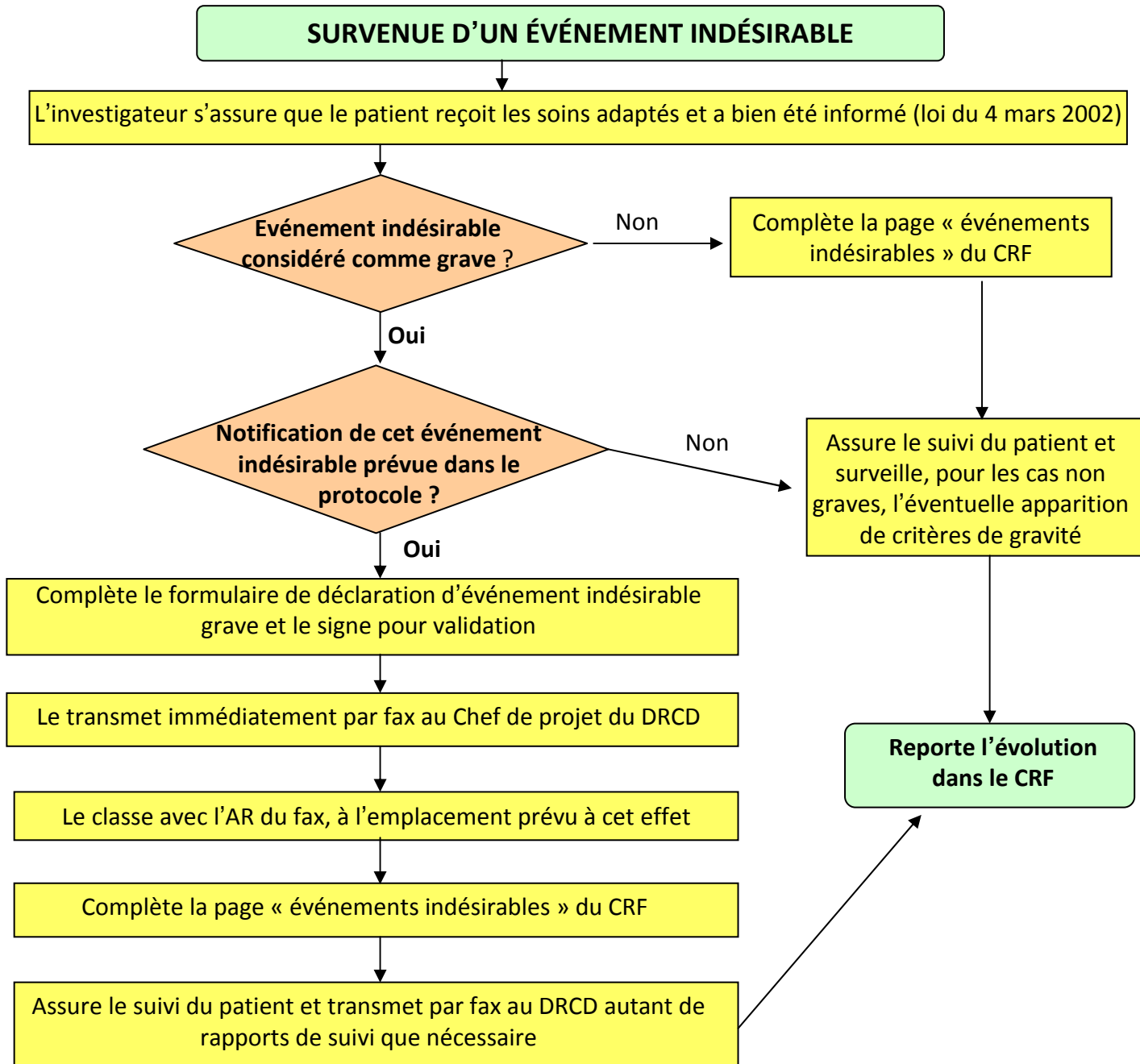
## VIGILANCE DES ESSAIS CLINIQUES DONT L'AP-HP EST PROMOTEUR (1)

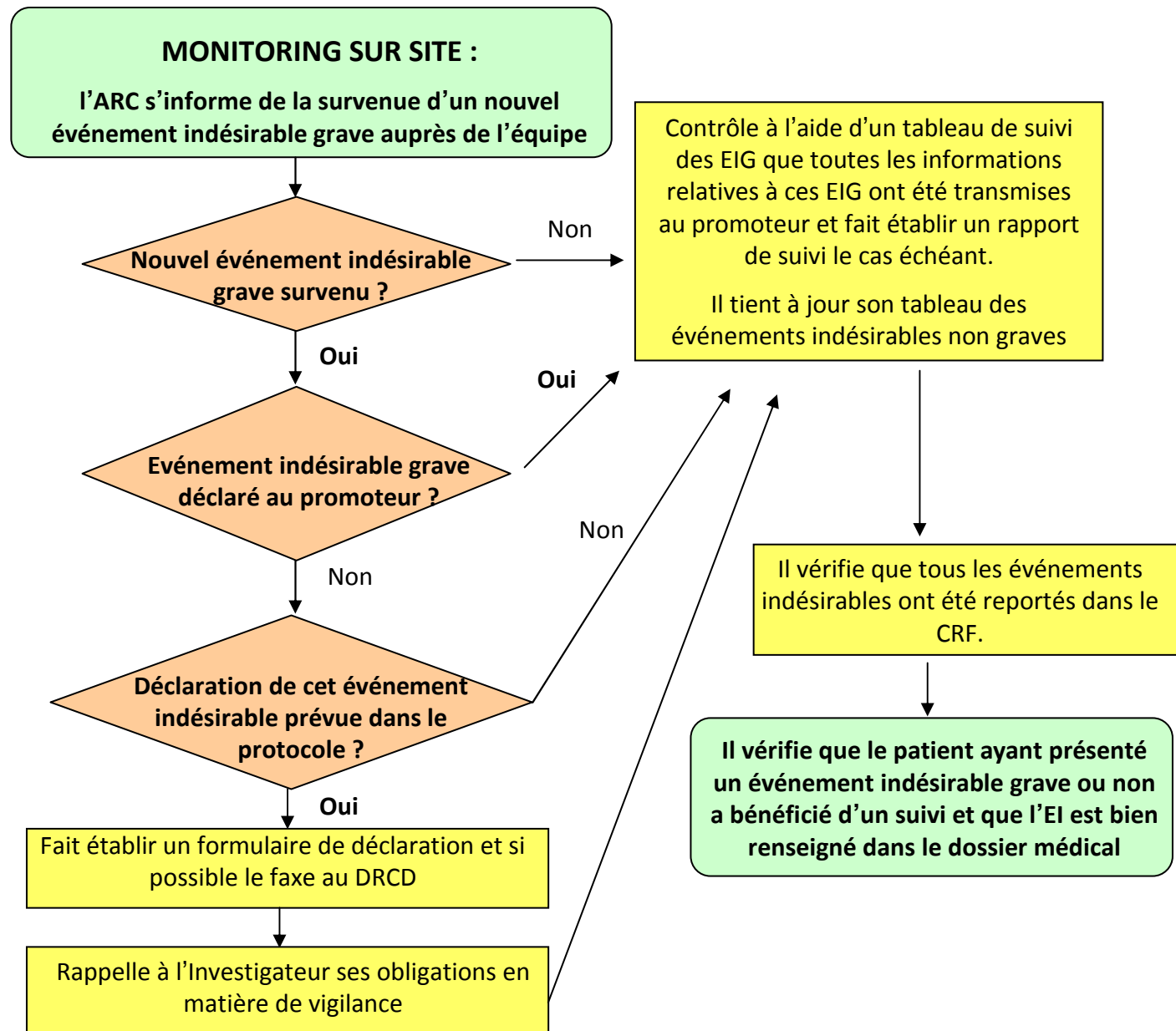
- Déclaration au promoteur des événements indésirables graves survenant au cours d'une recherche biomédicale :
  - Différents formulaires à disposition en fonction du type de recherche :
    - Portant sur un médicament
    - Portant sur un dispositif médical
    - Portant sur un produit de thérapie génique
    - Portant sur un produit de thérapie cellulaire
    - En Hématologie
    - En Cancérologie
    - Autre
  - Ces formulaires ont été réalisés par le Pôle Vigilance et sont disponibles sur le site [www.dirc.aphp.fr](http://www.dirc.aphp.fr)
    - à adapter en fonction de la recherche



## VIGILANCE DES ESSAIS CLINIQUES DONT L'AP-HP EST PROMOTEUR (2)

- Une déclaration doit comporter au minimum les 4 éléments suivants :
  - **un patient** identifiable (par un code unique pour l'essai et par les initiales de ses nom et prénom)
  - **un notificateur**
  - **un événement indésirable**
  - **un ou des médicaments expérimentaux** (ou un produit de thérapie cellulaire/génique ou un dispositif médical ou tout autre élément expérimental)





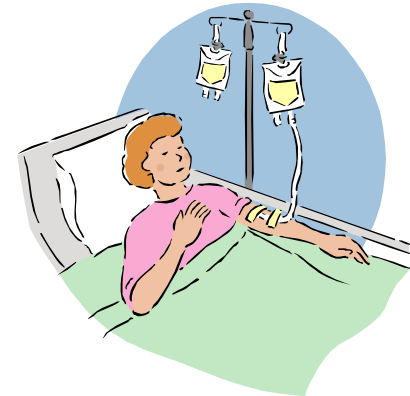
# **VIGILANCE DES ESSAIS CLINIQUES : COMMENT AMELIORER LA QUALITE DES DONNEES**

# QUALITE DES DONNEES (1)

- L'investigateur est tenu de s'assurer de la qualité des données de pharmacovigilance communiquées au promoteur.
- Mais des problèmes peuvent être rencontrés...
- La plupart sont liés à des données :
  - inexactes,
  - incomplètes,
  - illisibles
  - et/ou incohérentes avec les documents sources.

# QUALITE DES DONNEES (2)

- Ces problèmes peuvent concerner aussi bien les informations relatives à la PERSONNE ayant présenté l'événement indésirable...
  - numéro de code identifiant la personne
  - initiales
  - sexe
  - âge / date de naissance
  - poids / taille
  - antécédents médicaux / familiaux
  - date d'inclusion / de randomisation (*le cas échéant*)
  - bras de traitement (*le cas échéant*)



**FORMULAIRE DE DECLARATION D'UN EVENEMENT  
INDESIRABLE GRAVE (EIG) SURVENANT AU COURS  
D'UNE RECHERCHE BIOMEDICALE SUR UN  
MEDICAMENT OU PRODUIT ASSIMILE POUR LES  
TUMEURS SOLIDES**



PARTIE RESERVEE AU PROMOTEUR : NE PAS REMPLIR  
 [ ]-[ ]-[ ]-DRCD-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]

Cette fiche doit être retournée dûment complétée (3 pages) au DRCD par fax : +33 (0)1 44 84 17 99  
 A l'attention de « nom du Réfèrent - Projet » et de « nom de l'Assistant(e) »

Date de notification : [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]  
 j mm aaaa

Code de la Recherche : P \_\_\_\_\_

N° EudraCT : \_\_\_\_\_

Déclaration initiale  Suivi d'EIG déclaré  N° du suivi [ ]

Titre de la Recherche Biomédicale : « titre en entier » - « titre en abrégé s'il y a lieu »

1) Nom et adresse du centre : \_\_\_\_\_

Centre n° : [ ] [ ] [ ] Investigateur (Qualité - Nom - Prénom) : \_\_\_\_\_

2) Identification du patient :

Nom : [ ] [ ] [ ] [ ] Prénom : [ ] [ ] [ ]

Patient n° : [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

Sexe : Masculin  Féminin

Date de naissance : [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

Age : [ ] [ ] [ ] ans

Poids : [ ] [ ] [ ] [ ] kg

Taille : [ ] [ ] [ ] [ ] cm

Date d'inclusion : [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

Date de randomisation : [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

Bras \_\_\_\_\_  Bras \_\_\_\_\_

Antécédents (allergie, insuffisance rénale ...): \_\_\_\_\_

3) Evénement indésirable grave :

Décès

Mise en jeu du pronostic vital

Nécessite ou prolonge l'hospitalisation :   
 Du [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] au [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]  en cours

Incapacité ou invalidité

Anomalie congénitale

Autr(s) critère(s) médicalement significatif(s) (préciser) :   
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

4) Description complète de l'événement indésirable (diagnostic retenu, localisation anatomique, critères permettant de considérer l'événement comme grave) :

Délai de survenue après la dernière administration du ou (des) médicament(s) expérimental (aux) : \_\_\_\_\_

Descriptif détaillé de l'événement indésirable grave	Grade <sup>1)</sup>	Date et Heure de début	Evolution <sup>2)</sup> et Date et heure de fin	
			évolution	Date et heure de fin
	[ ]	[ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] j mm aa [ ] [ ] [ ] [ ] hh min	[ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] jj mm aa [ ] [ ] [ ] [ ] hh min	[ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] hh min
Mesures symptomatiques prises : non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> Si oui, (préciser)				

# Exemples de problèmes rencontrés

- Données inexactes
  - Inversion de l'initiale du nom et du prénom
  - Confusion entre le numéro de patient et le numéro de traitement
  - Confusion entre la date de naissance et la date d'inclusion
  - Confusion de bras (erreur rare mais gravissime si EIG lié à la recherche !)
- Données incomplètes
  - Poids et/ou taille non renseigné
  - Bras non renseigné (case non cochée)
  - Date d'inclusion et/ou de randomisation non renseignée
  - Antécédents non renseignés (ou absence ?)
- ....
- Attention aussi à préserver l'anonymat du patient (CRH)



# QUALITE DES DONNEES (3)

- Ces problèmes peuvent concerner aussi les informations relatives au(x) MEDICAMENT(s)...
  - nom / dénomination commune internationale
  - indication
  - dosage
  - posologie
  - voie d'administration
  - date du début de traitement / date d'arrêt du traitement
  - durée du traitement
  - résultats de la levée de l'insu (le cas échéant)
  - évaluation par l'investigateur du lien de causalité de l'événement indésirable avec le(s) médicament(s) expérimental (aux))



Identification du patient : Nom [ ] Prénom : [ ] Centre : [ ] Code de la Recherche : P [ ]

Descriptif détaillé de l'événement indésirable grave	Grade <sup>1)</sup>	Date et Heure de début	Evolution <sup>2)</sup> et Date et heure de fin
	[ ]	[ ] [ ] [ ] [ ] jj mm aa [ ] [ ] [ ] [ ] hh min	[ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] évolution jj mm aa hh min Mesures symptomatiques prises : non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> Si oui, (préciser) _____ _____ _____
	[ ]	[ ] [ ] [ ] [ ] jj mm aa [ ] [ ] [ ] [ ] hh min	[ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] évolution jj mm aa hh min Mesures symptomatiques prises : non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> Si oui, (préciser) _____ _____ _____

**1) Grade de toxicité/sévérité :**  
 1 = léger  
 2 = modéré  
 3 = sévère  
 4 = mise en jeu du pronostic vital  
 5 = décès lié à l'effet indésirable  
 Selon la classification du NCI (CTAE version 3.0)

**2) Evolution :**  
 1 = guérison sans séquelle  
 2 = guérison avec séquelle  
 3 = aggravation de la sévérité/grade de la toxicité  
 4 = amélioration de la sévérité/grade de la toxicité  
 5 = en cours, sans traitement  
 6 = en cours, avec traitement  
 7 = décès dû à l'effet indésirable  
 8 = décès sans rapport avec l'effet indésirable

**Commentaires :** si possible joindre une copie du compte rendu d'hospitalisation ou tout résultat pertinent de tests diagnostics

**5) Médicament(s) expérimental(aux) administré(s) avant la survenue de l'événement indésirable :**

Nom commercial (de préférence) ou Dénomination Commune Internationale	Voie	Date de première administration et dose	Date de dernière administration et dose	Nombre total de cures (si applicable)	Causalité	Mesures prises par rapport à la survenue de l'événement indésirable (plusieurs réponses possibles)
		[ ] [ ] [ ] [ ] _____ mg/m <sup>2</sup> (ou autre unité : préciser _____)	[ ] [ ] [ ] [ ] _____ mg/m <sup>2</sup> (ou autre unité : préciser _____)	[ ] [ ]	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Diminution de la vitesse de perfusion <input type="checkbox"/> Réduction de dose : nouvelle dose : _____ mg/m <sup>2</sup> <input type="checkbox"/> Arrêt temporaire : date de reprise : [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] <input type="checkbox"/> Arrêt définitif : date: [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]
		[ ] [ ] [ ] [ ] _____ mg/m <sup>2</sup> (ou autre unité : préciser _____)	[ ] [ ] [ ] [ ] _____ mg/m <sup>2</sup> (ou autre unité : préciser _____)	[ ] [ ]	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Diminution de la vitesse de perfusion <input type="checkbox"/> Réduction de dose : nouvelle dose : _____ mg/m <sup>2</sup> <input type="checkbox"/> Arrêt temporaire : date de reprise : [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] <input type="checkbox"/> Arrêt définitif : date: [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

\* 1 = Probable 2 = Possible 3 = Non liée 4 = Inconnue

Identification du patient : Nom [ ] Prénom : [ ] Centre : [ ] Code de la Recherche : P \_\_\_\_\_

**6) Médicament(s) concomitant(s) à l'exclusion de ceux utilisés pour traiter l'événement indésirable :**

Nom commercial (de préférence) ou Dénomination Commune Internationale	Voie	Dose/ 24h	Date de début	En cours	Date de fin	Indication	Causalité * (1, 2, 3 ou 4)
			[ ] [ ] [ ] [ ] [ ]	<input type="checkbox"/>	[ ] [ ] [ ] [ ] [ ]		
			[ ] [ ] [ ] [ ] [ ]	<input type="checkbox"/>	[ ] [ ] [ ] [ ] [ ]		
			[ ] [ ] [ ] [ ] [ ]	<input type="checkbox"/>	[ ] [ ] [ ] [ ] [ ]		
			[ ] [ ] [ ] [ ] [ ]	<input type="checkbox"/>	[ ] [ ] [ ] [ ] [ ]		
			[ ] [ ] [ ] [ ] [ ]	<input type="checkbox"/>	[ ] [ ] [ ] [ ] [ ]		

\* 1 = Probable 2 = Possible 3 = Non liée 4 = Inconnue

7) Autre(s) étiologie(s) envisagée(s) : non  oui  Si oui, préciser : \_\_\_\_\_

8) Examen(s) complémentaire(s) réalisé(s) : non  oui  Si oui, préciser date, nature et résultats : \_\_\_\_\_

**9) Traitements expérimentaux :**

Levée d'insu : non  oui  non applicable  date : [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

Résultat de la levée d'insu : \_\_\_\_\_

Réclivité de l'événement indésirable après ré-administration d'un (ou des) médicament(s) expérimental (aux) : non  oui  non applicable

Si oui : nom du (ou des) médicament(s) expérimental (aux) : \_\_\_\_\_ date de la réclivité : [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

**10) Selon l'investigateur, l'événement indésirable grave semble plutôt lié :**

au(x) médicament(s) de la recherche : le(s)quel(s) : \_\_\_\_\_  à une maladie intercurrente : laquelle : \_\_\_\_\_

au(x) médicament(s) concomitant(s) : le(s)quel(s) : \_\_\_\_\_  à la progression de la maladie

aux procédures de la recherche biomédicale  autre : \_\_\_\_\_

Date : [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] Tampon du service : \_\_\_\_\_ Nom de l'investigateur : \_\_\_\_\_ Signature : \_\_\_\_\_

Nom et fonction du Notificateur : \_\_\_\_\_ Téléphone : \_\_\_\_\_ Signature : \_\_\_\_\_

**PARTIE RESERVEE AU PROMOTEUR : NE PAS REMPLIR**

Numéro d'identification de l'événement : EV [ ] [ ] [ ] [ ]

Date de réception par le promoteur : [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

Date de ce rapport : [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]  initial  suivi n° [ ] [ ] [ ]

**Selon le promoteur, l'événement indésirable semble plutôt lié :**

au(x) médicament(s) de la recherche : le(s)quel(s) : \_\_\_\_\_  à une maladie intercurrente

au(x) médicament(s) concomitant(s) : le(s)quel(s) : \_\_\_\_\_  à la progression de la maladie

aux procédures de la recherche biomédicale  autre : \_\_\_\_\_

**Si selon le promoteur, l'événement semble plutôt lié au médicament :**

L'événement indésirable grave est attendu  L'événement indésirable grave est inattendu

Commentaires du promoteur : \_\_\_\_\_

# Exemples de problèmes rencontrés

- Données inexactes
  - Ne pas confondre médicaments concomitants et médicaments administrés pour traiter l'EIG
- Données incomplètes
  - Date de début et de fin non renseignées
  - Évaluation du lien de causalité de l'EI avec le(s) médicament(s) non renseignée
  - Médicaments concomitants non renseignés (ou absence ?)

# QUALITE DES DONNEES (4)

- Ces problèmes peuvent concerner aussi les informations relatives à l'ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE...
  - gravité
  - description complète
  - dates et horaires de début / de résolution
  - durée
  - conséquences de l'arrêt du traitement et, le cas échéant, de sa réintroduction
  - lieu de survenue
  - évolution
  - résultats des examens complémentaires et traitements spécifiques requis
  - cause du décès (le cas échéant)



**FORMULAIRE DE DECLARATION D'UN EVENEMENT  
INDESIRABLE GRAVE (EIG) SURVENANT AU COURS  
D'UNE RECHERCHE BIOMEDICALE SUR UN  
MEDICAMENT OU PRODUIT ASSIMILE POUR LES  
TUMEURS SOLIDES**

ASSISTANCE PUBLIQUE  HÔPITAUX DE PARIS



**PARTIE RESERVEE AU PROMOTEUR : NE PAS REMPLIR**  
 [ ]-[ ]-[ ]-DRCD-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]

Cette fiche doit être retournée dûment complétée (3 pages) au DRCD par fax : +33 (0)1 44 84 17 99  
 A l'attention de « nom du Référént - Projet » et de « nom de l'Assistent(e) »

Date de notification : [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]  
 j mm aaaa

Code de la Recherche : P \_\_\_\_\_

N° EudraCT : \_\_\_\_\_

Déclaration initiale  Suivi d'EIG déclaré  N° du suivi [ ] [ ]

Titre de la Recherche Biomédicale : « titre en entier » - « titre en abrégé s'il y a lieu »

1) Nom et adresse du centre : \_\_\_\_\_

Centre n° : [ ] [ ] [ ] Investigateur (Qualité - Nom - Prénom) : \_\_\_\_\_

**2) Identification du patient :**

Nom : [ ] [ ] [ ] [ ] Prénom : [ ] [ ] [ ] [ ]

Patient n° : [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

Sexe : Masculin  Féminin

Date de naissance : [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

Age : [ ] [ ] [ ] ans

Poids : [ ] [ ] [ ] [ ] kg

Taille : [ ] [ ] [ ] [ ] cm

Date d'inclusion : [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

Date de randomisation : [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

Bras  Bras

Antécédents (allergie, insuffisance rénale ...): \_\_\_\_\_

**3) Evénement indésirable grave :**

Décès

Mise en jeu du pronostic vital

Nécessite ou prolonge l'hospitalisation :

Du [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] au [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]  en cours

Incapacité ou invalidité

Anomalie congénitale

Autre(s) critère(s) médicalement significatif(s) (préciser) :

**4) Description complète de l'événement indésirable (diagnostic retenu, localisation anatomique, critères permettant de considérer l'événement comme grave) :**

Délai de survenue après la dernière administration du ou (des) médicament(s) expérimental (aux) : \_\_\_\_\_

Descriptif détaillé de l'événement indésirable grave	Grade <sup>1)</sup>	Date et Heure de début	Evolution <sup>2)</sup> et Date et heure de fin	
			évolution	Date et heure de fin
	[ ]	[ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] j mm aa [ ] [ ] [ ] [ ] hh min	[ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] jj mm aa [ ] [ ] [ ] [ ] hh min	[ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] hh min
Mesures symptomatiques prises : non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> Si oui, (préciser)				

Identification du patient : Nom [ ] Prénom : [ ] Centre : [ ] Code de la Recherche : P [ ]

Descriptif détaillé de l'événement indésirable grave	Grade <sup>1)</sup>	Date et Heure de début	Evolution <sup>2)</sup> et Date et heure de fin
	[ ]	[ ] [ ] [ ] [ ] jj mm aa [ ] [ ] [ ] [ ] hh min	[ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] évolution jj mm aa hh min Mesures symptomatiques prises : non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> Si oui, (préciser) _____ _____ _____
	[ ]	[ ] [ ] [ ] [ ] jj mm aa [ ] [ ] [ ] [ ] hh min	[ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] évolution jj mm aa hh min Mesures symptomatiques prises : non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> Si oui, (préciser) _____ _____ _____

1) Grade de toxicité/sévérité :  
 1 = léger  
 2 = modéré  
 3 = sévère  
 4 = mise en jeu du pronostic vital  
 5 = décès lié à l'effet indésirable  
 Selon la classification du NCI (CTAE version 3.0)

2) Evolution :  
 1 = guérison sans séquelle  
 2 = guérison avec séquelle  
 3 = aggravation de la sévérité/grade de la toxicité  
 4 = amélioration de la sévérité/grade de la toxicité  
 5 = en cours, sans traitement  
 6 = en cours, avec traitement  
 7 = décès dû à l'effet indésirable  
 8 = décès sans rapport avec l'effet indésirable

Commentaires : si possible joindre une copie du compte rendu d'hospitalisation ou tout résultat pertinent de tests diagnostics

5) Médicament(s) expérimental(aux) administré(s) avant la survenue de l'événement indésirable :

Nom commercial (de préférence) ou Dénomination Commune Internationale	Voie	Date de première administration et dose	Date de dernière administration et dose	Nombre total de cures (si applicable)	Causalité	Mesures prises par rapport à la survenue de l'événement indésirable (plusieurs réponses possibles)
		[ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] mg/m <sup>2</sup> (ou autre unité : préciser _____)	[ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] mg/m <sup>2</sup> (ou autre unité : préciser _____)	[ ] [ ] [ ]	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Diminution de la vitesse de perfusion <input type="checkbox"/> Réduction de dose : nouvelle dose : _____ mg/m <sup>2</sup> <input type="checkbox"/> Arrêt temporaire : date de reprise : [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] <input type="checkbox"/> Arrêt définitif : date: [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]
		[ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] mg/m <sup>2</sup> (ou autre unité : préciser _____)	[ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] mg/m <sup>2</sup> (ou autre unité : préciser _____)	[ ] [ ] [ ]	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Diminution de la vitesse de perfusion <input type="checkbox"/> Réduction de dose : nouvelle dose : _____ mg/m <sup>2</sup> <input type="checkbox"/> Arrêt temporaire : date de reprise : [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] <input type="checkbox"/> Arrêt définitif : date: [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

\* 1 = Probable 2 = Possible 3 = Non liée 4 = Inconnue

# Exemples de problèmes rencontrés

- Données inexactes
  - Date erronée (changement d'année)
  - Décès sans autre précision (il s'agit d'1 gravité ou d'1 évolution...)
- Données incomplètes
  - Date de survenue non renseignée
  - Date de fin non renseignée si évolution favorable de l'EIG
  - Mesures symptomatiques prises
- Données illisibles
  - surtout dans la partie « description de l'EIG »
- Données incohérentes avec les documents sources
  - Date de survenue de l'EIG / au CRH



# QUALITE DES DONNEES (5)

- Ces problèmes peuvent concerner aussi les informations relatives au NOTIFICATEUR.
  - nom
  - adresse
  - numéro de téléphone
  - spécialité
  - imputabilité



**FORMULAIRE DE DECLARATION D'UN EVENEMENT  
INDESIRABLE GRAVE (EIG) SURVENANT AU COURS  
D'UNE RECHERCHE BIOMEDICALE SUR UN  
MEDICAMENT OU PRODUIT ASSIMILE POUR LES  
TUMEURS SOLIDES**

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS



**PARTIE RÉSERVÉE AU PROMOTEUR : NE PAS REMPLIR**  
 [ ]-[ ]-[ ]-DRCD-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]

Cette fiche doit être retournée dûment complétée (3 pages) au DRCD par fax : +33 (0)1 44 84 17 99  
 A l'attention de « nom du Réfèrent - Projet » et de « nom de l'Assistant(e) »

Date de notification : [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]  
 ij mm aaaa

Code de la Recherche : P \_\_\_\_\_

N° EudraCT : \_\_\_\_\_

Déclaration initiale  Suivi d'EIG déclaré  N° du suivi [ ] [ ]

Titre de la Recherche Biomédicale : « titre en entier » - « titre en abrégé s'il y a lieu »

**1) Nom et adresse du centre :** \_\_\_\_\_  
 Centre n° : [ ] [ ] [ ] Investigateur (Qualité - Nom - Prénom) : \_\_\_\_\_

**2) Identification du patient :**

Nom : [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] Prénom : [ ] [ ] [ ] [ ]  
 Patient n° : [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]  
 Sexe : Masculin  Féminin   
 Date de naissance : [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]  
 Age : [ ] [ ] ans  
 Poids : [ ] [ ] [ ] kg  
 Taille : [ ] [ ] [ ] cm  
 Date d'inclusion : [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]  
 Date de randomisation : [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]  
 Bras \_\_\_\_\_  Bras \_\_\_\_\_

**3) Evénement indésirable grave :**

Décès   
 Mise en jeu du pronostic vital   
 Nécessite ou prolonge l'hospitalisation :   
 Du [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] au [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]  en cours  
 Incapacité ou invalidité   
 Anomalie congénitale   
 Autre(s) critère(s) médicalement significatif(s) (préciser) :   
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Antécédents (allergie, insuffisance rénale ...): \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**4) Description complète de l'événement indésirable (diagnostic retenu, localisation anatomique, critères permettant de considérer l'événement comme grave) :**

Délai de survenue après la dernière administration du ou (des) médicament(s) expérimental (aux) : \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Descriptif détaillé de l'événement indésirable grave	Grade <sup>1)</sup>	Date et Heure de début	Evolution <sup>2)</sup> et Date et heure de fin	
			Date et heure de début	Date et heure de fin
	[ ]	[ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] jj mm aa [ ] [ ] [ ] [ ] hh min	[ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] évolu[ ] jj mm aa hh min	[ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] Mesures symptomatiques prises : non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> Si oui, (préciser) _____ _____

Identification du patient : Nom | | | Prénom : | | | Centre : | | | Code de la Recherche : P | | |

6) Médicament(s) concomitant(s) à l'exclusion de ceux utilisés pour traiter l'événement indésirable :

Nom commercial (de préférence) ou Dénomination Commune Internationale	Voie	Dose/ 24h	Date de début	En cours	Date de fin	Indication	Causalité * (1,2,3 ou 4)
				<input type="checkbox"/>			
				<input type="checkbox"/>			
				<input type="checkbox"/>			
				<input type="checkbox"/>			
				<input type="checkbox"/>			

\* 1 = Probable 2 = Possible 3 = Non liée 4 = Inconnue

7) Autre(s) étiologie(s) envisagée(s) : non  oui  Si oui, préciser :

8) Examen(s) complémentaire(s) réalisé(s) : non  oui  Si oui, préciser date, nature et résultats :

9) Traitements expérimentaux :

Levée d'insu : non  oui  non applicable  date : | | | | | |

Résultat de la levée d'insu : \_\_\_\_\_

Récidive de l'événement indésirable après ré-administration d'un (ou des) médicament(s) expérimental (aux) : non  oui  non applicable

Si oui : nom du (ou des) médicament(s) expérimental (aux) : \_\_\_\_\_ date de la récidive : | | | | | |

10) Selon l'investigateur, l'événement indésirable grave semble plutôt lié :

- au(x) médicament(s) de la recherche : le(s)quel(s) : \_\_\_\_\_  à une maladie intercurrente : laquelle : \_\_\_\_\_
- au(x) médicament(s) concomitant(s) : le(s)quel(s) : \_\_\_\_\_  à la progression de la maladie
- aux procédures de la recherche biomédicale  autre : \_\_\_\_\_

Date : | | | | | | Tampon du service : Nom de l'Investigateur : \_\_\_\_\_ Signature :

Nom et fonction du Notificateur : \_\_\_\_\_ Téléphone : \_\_\_\_\_ Signature :

PARTIE RESERVEE AU PROMOTEUR : NE PAS REMPLIR

Numéro d'identification de l'événement : EV | | | |

Date de réception par le promoteur : | | | | | |

Date de ce rapport : | | | | | |  initial  suivi n° | | | |

Selon le promoteur, l'événement indésirable semble plutôt lié :

- au(x) médicament(s) de la recherche : le(s)quel(s) : \_\_\_\_\_  à une maladie intercurrente
- au(x) médicament(s) concomitant(s) : le(s)quel(s) : \_\_\_\_\_  à la progression de la maladie
- aux procédures de la recherche biomédicale  autre : \_\_\_\_\_

Si selon le promoteur, l'événement semble plutôt lié au médicament :

- L'événement indésirable grave est attendu  L'événement indésirable grave est inattendu

Commentaires du promoteur : \_\_\_\_\_

# Exemples de problèmes rencontrés

- Données incomplètes
  - Signature mais pas de nom en toute lettre
  - Imputabilité non renseignée

## DONNEES DE MAUVAISE QUALITE : QUELLES CONSEQUENCES ?

- **Envoi fréquent de demande d'informations complémentaires (= « queries »), nécessaires à la bonne évaluation de la déclaration de pharmacovigilance**
- **Temps +/- long pour recueillir des données de qualité et précieux pour le bon suivi de l'essai, d'autant plus s'il est très risqué...**

# Analyse de la Pharmacovigilance des événements indésirables graves dans les essais cliniques institutionnels de l'AP-HP

Par

Aline Lecocq

Année 2008/2009

*Licence de Biologie 2<sup>ème</sup> année UE Biol207*

Directeur : Pr. Jean-Marc Tréluyer / Enseignant référent : Claire Huleux

Maître de stage : Dr Raphaël Serreau Pharmacologue EA 3620, Hôpital Cochin



UNIVERSITÉ  
PARIS-SUD 11



## Objectif de mon travail :

**Analyser la déclaration des EIGs  
avant et après le passage de l'ARC  
pour les études de risques C et D**



## Questions

- Quels retards observe-t-on dans la déclaration des EIGs ?
- Quel est le rôle joué par l'ARC ?



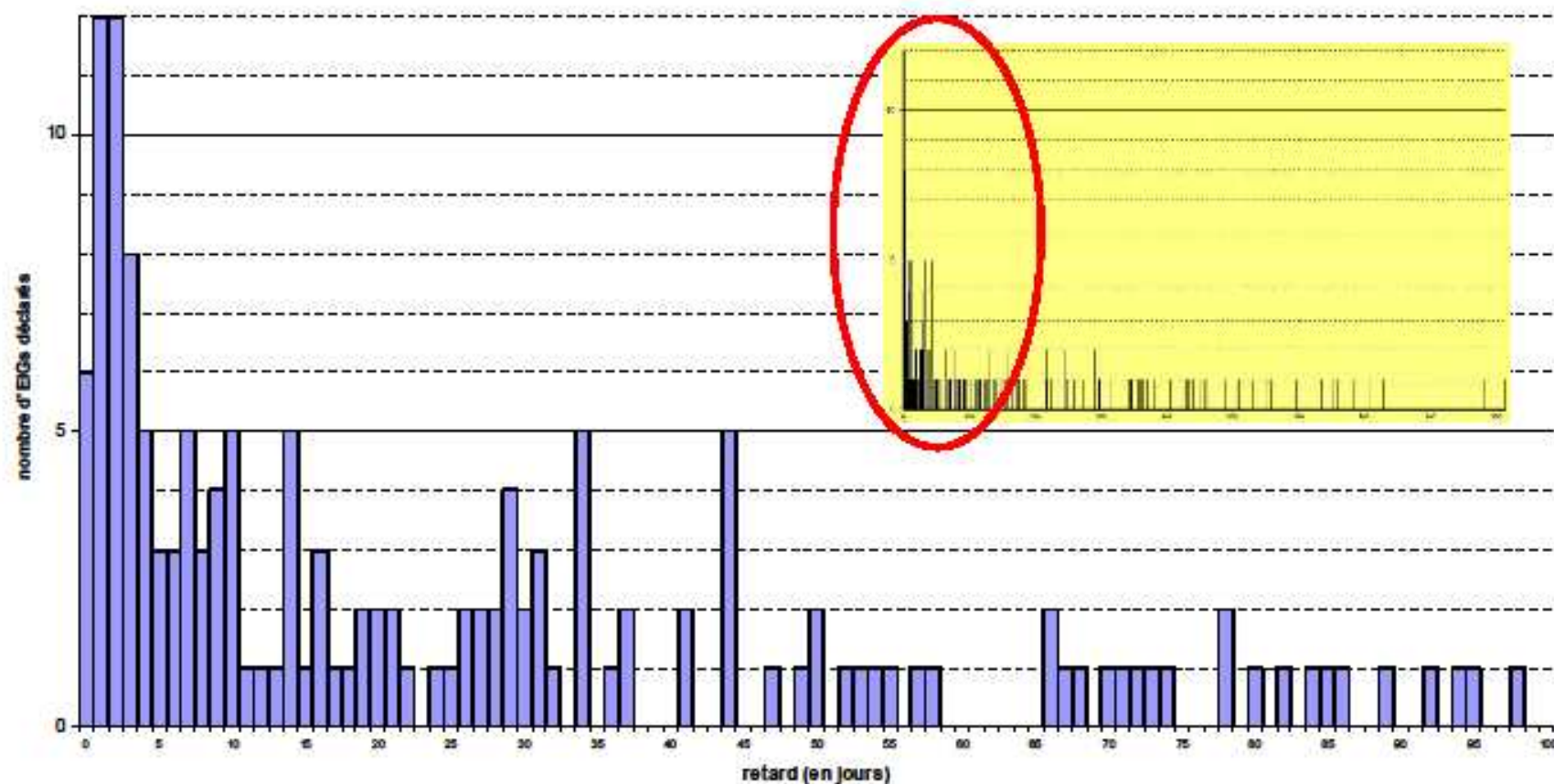
## Contexte de l'analyse

- 9 études dont 4 de risque C et 5 de risque D
- Un total de 400 patients dont 129 concernés par au moins un EIG
- 238 EIGs déclarés à ce jour pour les 9 études
- 71 EIGs liés à l'essai dont 30 inattendus
- 32 décès

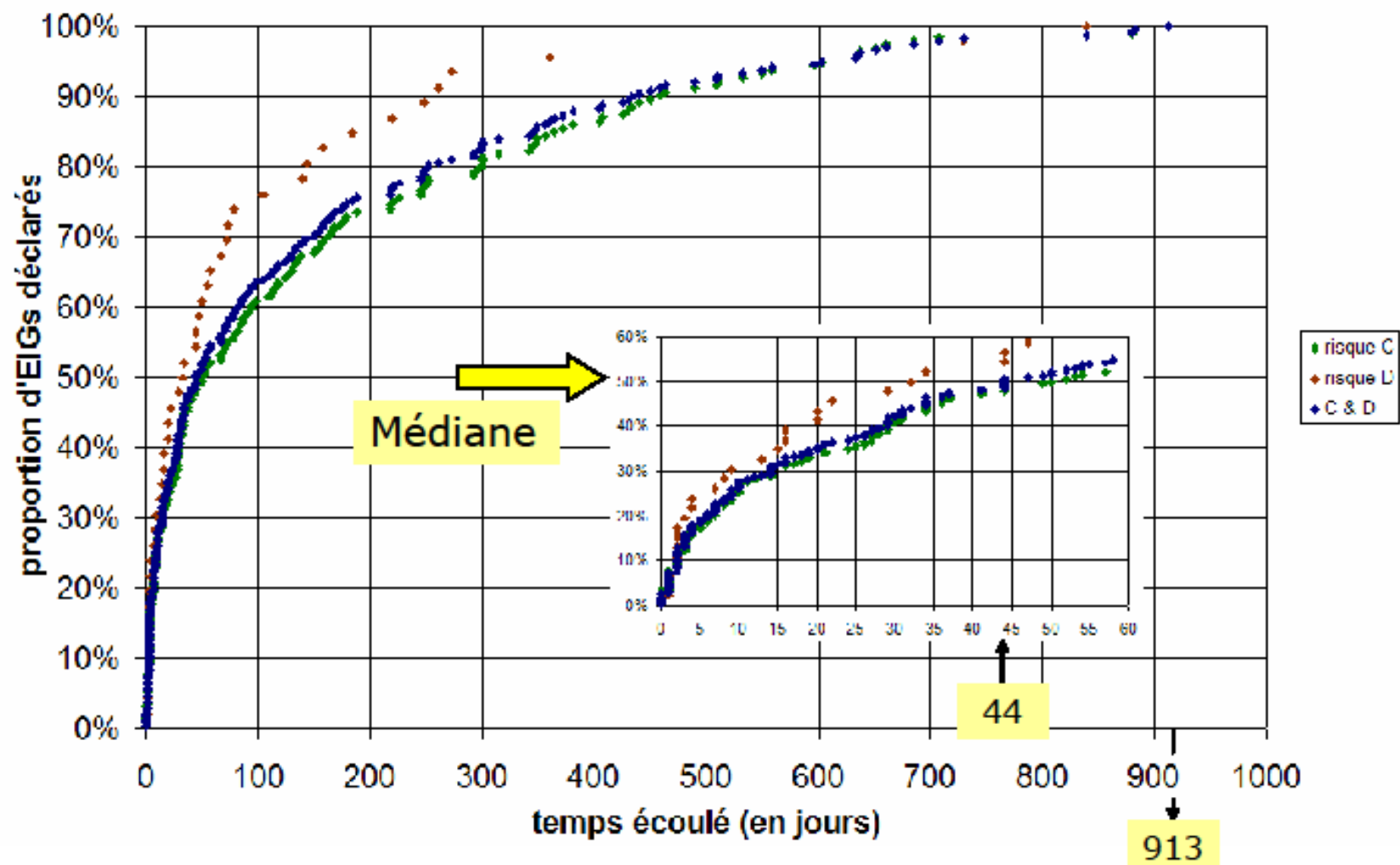


**Résultat : 141 jours de retard en moyenne**

## Distribution des retards pour tous les EIGs confondus



## Évolution du taux de déclaration des EIGs en fonction du temps écoulé depuis la survenue des EIGs

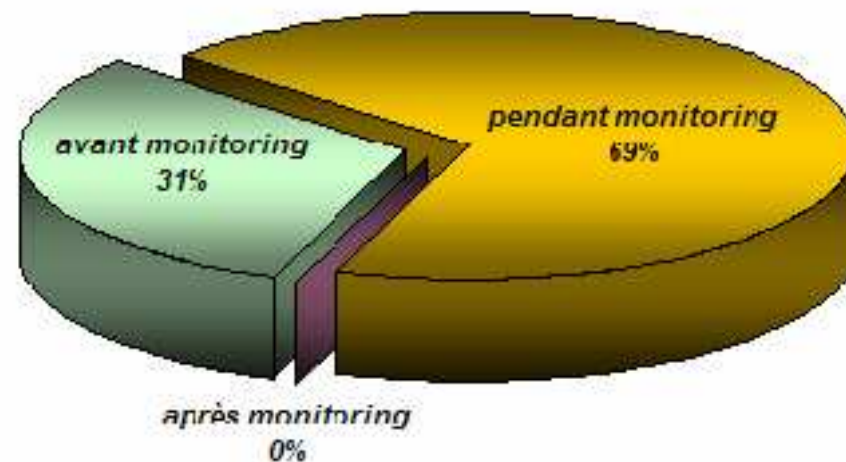




## Retard moyen selon les EIGs considérés

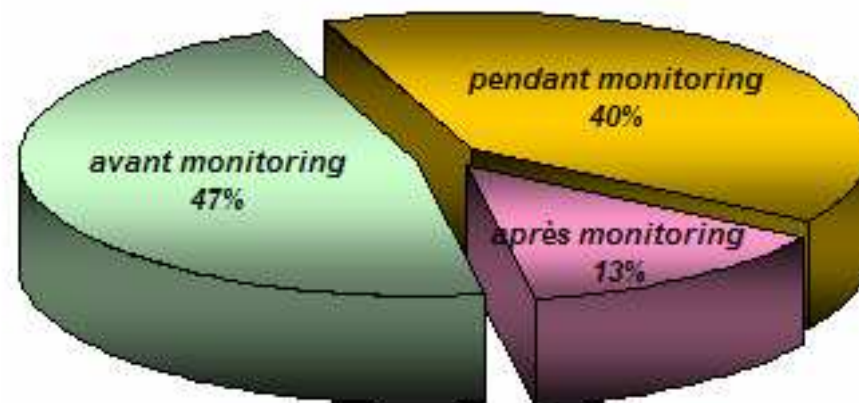
- Tous les EIGs : 141 jours
  - EIGs non liés : 143 jours
  - EIGs liés : 125 jours
    - EIGs liés et attendus : 108 jours
    - EIGs liés et inattendus : 148 jours
  
- Risque C : 152 jours
- Risque D : 98 jours
  
- Décès : 45 jours

- Bien souvent, il les découvre lors de son monitoring




**« Taux de notification des EIGs à l'ARC »**

- Il accélère la procédure de déclaration au promoteur



**« Taux de notification des EIGs au promoteur »**

- 
- Retard dans le cas des EIGs déclarés au promoteur
    - spontanément :
      - médiane = 14 jours
      - moyenne = 64 jours
      - range = 0 à 730 jours
  
    - après passage de l'ARC :
      - médiane = 117 jours
      - moyenne = 209 jours
      - range = 0 à 913 jours
  
  - Lorsque l'EIG n'a pas été déclaré avant, l'investigateur met **5 jours en moyenne** après le passage de l'ARC pour le faire.



## Conclusion

- Retard de déclaration au promoteur en général très supérieur aux 24h autorisées.
- Dans tous les cas cela retarde le travail de la Pharmacovigilance
- 148 jours de retard moyen pour les EIGs liés et inattendus (13% des EIGs)
- La **sécurité des patients** de l'essai est clairement engagée



## Solutions ?

- Attirer l'attention des investigateurs sur le « pourquoi » de la déclaration et pas seulement sur le règlement
- Sanctions et/ou avertissements
- Plus de monitoring

...

Merci de votre attention