

Titre	Communication avec le Comité d'éthique de la recherche (CER)
Codification	MON08
Pages	18

Historique des versions approuvées

Date <small>(aaaa/mm/jj)</small>	Version	Pages	Description de la modification
2005/04/15	00	12	Version initiale
2009/06/18	01	12	Voir texte souligné en jaune
2013/12/12	02	11	Voir texte souligné en jaune
2014/10/21	03	11	Voir texte souligné en jaune
2015/09/01	04	19	Réécriture complète et intégration des MON14, 15 et 17 afin de concentrer dans un même document toutes les informations relatives à la communication avec le CER
2020/11/03	05	17	Voir la liste des changements inclus dans la <i>Demande d'approbation de MON</i>
2021/12/20	06	18	Voir la liste des changements inclus dans la <i>Demande d'approbation de MON</i>
2025/01/30	07	18	Voir la liste des changements inclus dans la <i>Demande d'approbation de MON</i>

Historique de la mise en place du MON

Version	Date <small>(aaaa/mm/jj)</small>
00	2005/11/03
01	2009/06/26
02	2013/12/12

Version	Date <small>(aaaa/mm/jj)</small>
03	2014/11/21
04	2015/09/09
05	2021/02/15

Version	Date <small>(aaaa/mm/jj)</small>
06	2022/01/31
07	2025/02/28

Approbation du MON

MON approuvé par : Éric Paradis	Titre : Directeur administratif de la recherche
Signature électronique :  2C4AB8EE92F4481...	Date (aaaa/mm/jj) : 2025-02-24 12:35 EST

Table des matières

1. Glossaire
2. Objectif
3. Responsabilités
 - 3.1. Le chercheur principal est responsable de :
 - 3.2. Le chercheur principal ou ses délégués sont responsables de :
4. Procédures
 - 4.1. Généralités
 - 4.2. Dépôt initial d'un projet de recherche au CER de l'Institut
 - 4.3. Communication avec le CER de l'Institut durant le projet
 - 4.3.1. Modification apportée aux documents du projet
 - 4.3.2. Soumission des évènements indésirables, des évènements ou réactions indésirables graves et des PNA
 - 4.3.3. Rapports périodiques de sécurité et lettres des comités de surveillance indépendants
 - 4.3.4. Non-respect du protocole (violation/déviations mineure et majeure)
 - 4.3.5. Inconduite scientifique
 - 4.3.6. Déclaration de grossesse
 - 4.3.7. Renouvellement du projet
 - 4.3.8. Interruption, annulation et fin du projet de recherche
 - 4.4. Réponse du CER
5. Références

VISITE

DÉVIATION

DESCRIPTION

Annexe 1 – Liste des éléments à déclaration obligatoire au CER en cours de projet

Annexe 2 – Algorithme décisionnel pour la soumission des évènements

Annexe 3 – Critères d'évaluation des problèmes non anticipés (PNA)

Annexe 4 – Tableau de déviations soumises au CER de l'Institut

1. Glossaire

Déviaton/violation au protocole : Incident impliquant une non-conformité avec le protocole qui peut avoir ou non un effet significatif sur les droits du participant, sa sécurité ou son bien-être, ou sur l'intégrité des données.

Problème non anticipé (PNA) : Problème inattendu (relatif à la nature, la sévérité ou la fréquence) ou toute nouvelle information qui pourrait modifier significativement l'équilibre entre les avantages et les risques liés à la participation au projet de recherche ou en compromettre la réalisation.

Évènement indésirable (anglais : *adverse event* - AE) : Toute manifestation fâcheuse d'ordre médical ou évènement indésirable affectant la santé chez un participant à un projet de recherche clinique à qui on a administré un traitement (drogue, produit pharmaceutique ou implantation d'un instrument médical) et qui n'a pas nécessairement de lien de causalité avec le traitement à l'étude. Un évènement indésirable peut donc être un signe défavorable et imprévu (y compris un résultat de laboratoire anormal), un symptôme ou une maladie associée dans le temps à l'utilisation d'un produit médical (de recherche) et qui peut être lié ou non à l'utilisation de ce produit.

<p>Évènement indésirable grave, EIG (anglais : <i>serious adverse event</i> SAE) : Toute manifestation fâcheuse d'ordre médical qui :</p>	<p>CU</p> <ul style="list-style-type: none"> • entraîne le décès du participant; • met la vie du participant en danger; • nécessite l'hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation; • entraîne une invalidité/une incapacité permanente ou importante ou se traduit par une anomalie/malformation congénitale • est jugée médicalement sérieuse par le chercheur principal.
<p>Réaction indésirable grave à un produit de recherche : Réaction indésirable grave d'ordre médical à un produit de recherche à une dose quelconque qui :</p>	

Réaction indésirable à un produit de recherche : Réaction nocive et non intentionnelle à un produit de recherche qui est provoquée par l'administration de toute dose de celui-ci.

Réaction indésirable et inattendue à un produit de recherche : Réaction nocive et non intentionnelle à un produit de recherche dont la nature, la sévérité ou la fréquence ne sont pas mentionnées dans les renseignements sur les risques qui figurent dans la brochure de l'investigateur ou sur l'étiquette du produit de recherche.

Produit de recherche : Forme pharmaceutique d'un ingrédient actif ou placebo mis à l'essai ou utilisé comme produit de référence dans un essai clinique, y compris un produit dont la mise sur le marché a été autorisée et qui est utilisé (formulé ou emballé) d'une manière autre que la forme approuvée ou selon des indications non approuvées ou, encore, pour recueillir des données supplémentaires concernant une utilisation approuvée. Ce terme désigne une drogue, un produit pharmaceutique, un produit naturel, un instrument médical, un implant faisant l'objet d'un projet de recherche.

Inconduite scientifique : Tout geste ou action non conforme à l'intégrité en recherche, ne respectant pas la politique interne DRU-014, notamment la falsification des données de recherche ou l'omission volontaire de documentation des données, mais ne se limitant pas seulement à ces deux exemples.

Nagano : Plateforme Web mise en place dans l'établissement qui est adaptée aux besoins spécifiques des différents intervenants impliqués en permettant le dépôt de l'ensemble des documents requis lors de l'évaluation initiale ou du suivi éthique continu d'un projet de recherche.

2. Objectif

Ce mode opératoire normalisé (MON) décrit les procédures concernant la gestion de la communication tout au long du projet de recherche entre le chercheur principal et le comité d'éthique de la recherche (CER) ainsi que les obligations de soumission au CER relatives au suivi du projet de recherche.

3. Responsabilités

3.1. *Le chercheur principal est responsable de :*

- s'assurer de se conformer aux Bonnes pratiques cliniques lors de la rédaction d'un protocole de recherche (une modification au protocole, une sous-étude);
- s'assurer que l'évaluation de la gravité, de l'intensité, de l'incidence, et de la causalité des événements et des réactions indésirables est effectuée par un médecin qualifié (référence MON10);
- déterminer quels sont les événements ou les réactions indésirables à soumettre au CER;
- apposer sa signature sur les communications au CER le requérant;
- prendre connaissance des avis et courriels transmis dans la plateforme Web Nagano par le CER.

3.2. *Le chercheur principal ou ses délégués sont responsables de :*

- se conformer aux règles de fonctionnement du CER et au « Guide du chercheur » pour la soumission de nouveaux projets et le suivi des projets en cours au comité d'éthique de la recherche;
- s'assurer de respecter les délais et les dates de tombée du CER lorsque celles-ci sont applicables;
- planifier le paiement des frais exigés par le CER pour le traitement des diverses soumissions;
- soumettre tous les documents requis pour l'évaluation initiale par le CER;
- incorporer dans un document tout changement ou ajout demandé par le CER;
- faire approuver par le promoteur les changements demandés par le CER avant de resoumettre pour approbation au CER un document modifié;
- acheminer au promoteur (le cas échéant) toutes demandes de modification au projet ou aux documents du projet de recherche requises par le CER;
- soumettre le protocole de recherche (ou la modification du protocole) aux autorités réglementaires concernées (MON07) dans les cas de projets de recherche avec médicaments de phases I, II, et III ou avec instruments médicaux de classes II, III ou IV;
- veiller à ce que tout ce qui fait l'objet d'une déclaration obligatoire soit soumis au CER accompagné des documents relatifs le cas échéant;
- s'assurer de la soumission de tous les PNA survenus dans le cadre du projet après évaluation de la gravité, l'intensité, l'incidence et la causalité;
- s'assurer de la soumission d'un PNA transmis par un centre participant dans le cadre d'un projet de recherche multicentrique à la demande de son chercheur local;
- soumettre au CER de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval (Institut) les PNA survenus dans un autre centre hors de la responsabilité du CER de l'Institut selon les critères émis par le CER;
- soumettre au CER de l'Institut les rapports de sécurité et les lettres des comités de surveillance indépendants;

- conserver une copie de toutes les communications, incluant les documents de soumission, toutes correspondances ainsi que les réponses du CER, avec la documentation essentielle au projet de recherche comme mentionné dans le MON02.

4. Procédures

4.1. Généralités

Pour tout projet de recherche évalué par le CER, la communication du chercheur principal avec le CER débute dès la soumission initiale. Elle se poursuit durant l'étude et se prolonge jusqu'au dépôt du rapport final du projet. Les communications avec le CER doivent être faites à l'aide de la plateforme Web Nagano prévue à cet effet. L'annexe 1 résume la liste des éléments à déclaration obligatoire au CER en cours de projet.

Dans le cas des projets de recherche se déroulant à l'Institut, mais dont l'évaluation éthique est sous la responsabilité du CER d'un autre établissement du réseau de la santé et des services sociaux (RSSS), le chercheur de l'Institut est tenu de suivre les procédures établies par le CER responsable de l'évaluation et du suivi du projet pour toutes les communications relatives à ce projet. En vertu d'une résolution, le conseil d'administration de l'Institut permet la reconnaissance des évaluations éthiques d'un autre établissement du RSSS. Dans le même esprit, le présent MON s'applique lorsque le CER de l'Institut est responsable de l'évaluation éthique et du suivi d'un projet de recherche qui se déroule aussi dans d'autres établissements du RSSS. Le chercheur principal responsable du projet au Centre de recherche de l'Institut ou son délégué peut agir comme guide pour les équipes de recherche dans le processus de soumission des documents et des communications au CER de l'Institut.

Des documents et des outils mis à la disposition du chercheur par le CER peuvent être consultés à partir de l'intranet du Centre de recherche de l'Institut, dans la section du Guichet unique de la recherche clinique, notamment pour:

- le calendrier des réunions prévues incluant l'information relative aux dates limites de dépôt des demandes d'évaluation;
- le barème de tarification à jour listant les soumissions sujettes à une tarification ainsi que les montants associés;
- le « Guide du chercheur » pour la soumission de nouveaux projets et le suivi des projets en cours au comité d'éthique de la recherche.

4.2. Dépôt initial d'un projet de recherche au CER de l'Institut

Tel que décrit dans le Cadre de référence ministériel pour la recherche avec des participants humains, tout projet de recherche doit subir une triple évaluation (éthique, scientifique et convenance institutionnelle) avant d'être autorisé à débiter. L'évaluation par le CER fait partie de la triple évaluation. Le chercheur principal est tenu de suivre le processus établi au Centre de recherche de l'Institut pour le dépôt d'un nouveau projet de recherche aux fins d'évaluation par le CER. Avant de recruter le premier participant ou d'accéder à des données ou des tissus, il est responsable d'obtenir les approbations requises et d'attendre l'autorisation écrite de la personne formellement mandatée à autoriser la recherche à l'Institut confirmant le résultat positif de la triple évaluation.

Lors du dépôt initial d'un projet de recherche, les documents qui doivent être soumis à l'attention du CER via la plateforme Web Nagano sont énumérés dans le « Guide du chercheur » disponible sur l'Intranet du Centre de recherche de l'Institut.

4.3. Communication avec le CER de l'Institut durant le projet

Toute nouvelle information ou renseignement dont le chercheur prend connaissance durant le projet de recherche, et qui peut affecter la sécurité des participants ou avoir une incidence sur leur consentement

ou sur le déroulement du projet, doit être déclarée au CER à l'aide du formulaire approprié de la plateforme Web Nagano.

4.3.1. Modification apportée aux documents du projet

Dans les cas de modifications de documents, les changements doivent être effectués sur la plus récente version du document approuvé par le CER en mode suivi de modifications. De plus, si des changements au protocole ou de nouvelles informations disponibles sont susceptibles d'influencer le participant dans sa décision de continuer ou non à participer au projet de recherche, le chercheur principal doit s'assurer que le FIC contient ces nouvelles informations et que ces informations sont soumises au CER. Voir le MON09 pour la marche à suivre relativement à la modification des FIC.

Toute modification aux documents du projet ou tout nouveau document pouvant avoir un impact sur les participants doit être approuvé par le CER (et le promoteur le cas échéant) avant d'être implanté ou utilisé. Cependant, le projet peut être poursuivi durant l'attente de l'approbation.

Dans l'intervalle, le chercheur principal peut mettre en place une modification au protocole pour éliminer un danger immédiat pour les participants sans obtenir l'approbation du CER. La modification apportée, les raisons s'y rattachant et, s'il y a lieu, les modifications proposées au protocole doivent tout de même être présentées le plus tôt possible :

- au CER pour qu'il en fasse l'examen et l'approuve;
- au promoteur (s'il y a lieu) pour qu'il donne son acceptation;
- aux organismes réglementaires (dans le cas d'un promoteur-chercheur).

En cours de projet, le chercheur principal peut décider, selon l'information obtenue et la possibilité de danger immédiat pour les participants, de freiner le recrutement jusqu'à l'approbation du CER et des organismes réglementaires s'il y a lieu.

Si des modifications au protocole doivent être faites ou si de nouvelles informations deviennent disponibles, une nouvelle version du protocole doit être rédigée afin d'y inclure ces nouvelles informations. Cette version révisée du protocole devra être soumise aux différentes autorités concernées (dans le cas d'un promoteur-chercheur) en plus du CER.

Le chercheur principal doit transmettre au CER, à l'aide de la plateforme Web Nagano, les documents suivants lors de la soumission d'une modification à un document du projet ou la soumission d'un nouveau document nécessitant une approbation de la part du CER :

- le *formulaire de demande d'approbation d'une modification à un projet de recherche* (Formulaire 1 ou F1) dûment complété et décrivant clairement la nature de la demande (motif de l'ajout de document ou de la modification d'un document et résumé des changements effectués le cas échéant);
- la nouvelle version du document doit être paginée et présenter la nouvelle date du document modifié;
- un document en mode « suivi des modifications » permettant de repérer facilement les changements apportés dans les cas de modifications de document;
- la lettre de non-objection (en anglais : *No objection Letter* - NOL) appropriée s'il y a lieu (dans les cas de modifications au protocole autres qu'administratives pour les essais cliniques sous la réglementation de Santé Canada).

À la réception de la réponse du CER, le chercheur principal est responsable de l'incorporation dans le document de tout changement ou ajout demandé par le CER, le cas échéant. Le chercheur principal doit aussi faire approuver ces changements par le promoteur, s'il y a lieu, avant de resoumettre le document modifié au CER pour approbation.

4.3.2. Soumission des évènements indésirables, des évènements ou réactions indésirables graves et des PNA

En 2010, l'Association canadienne des comités d'éthique de la recherche (ACCER) a introduit une nouvelle notion soit le problème non anticipé (PNA).

Afin d'alléger le travail des CER et par conséquent celui des équipes de recherche, l'ACCER a émis des lignes directrices relatives à la soumission des événements et des réactions indésirables graves et PNA.

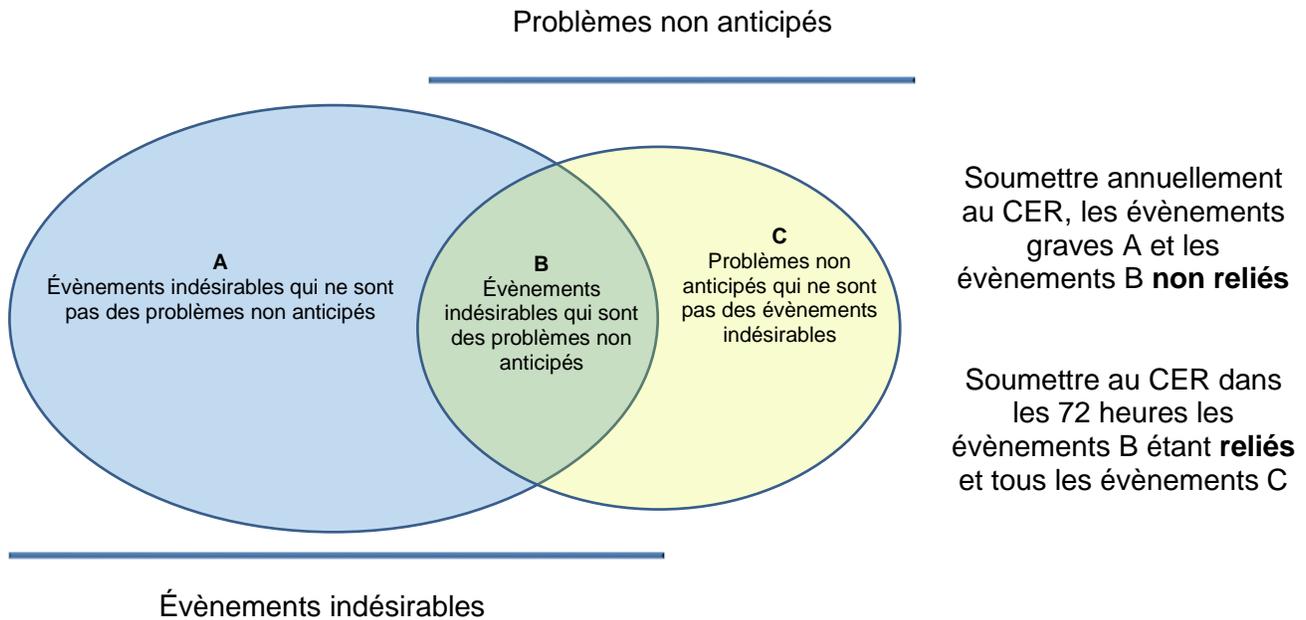


Diagramme adapté : Office for Human Research Protections (OHRP) and Department of Health and Human Services (HHS) - Guidance on Reviewing and Reporting Unanticipated Problems Involving Risks to Subjects or Others and Adverse Events.

Figure 1 : Diagramme résumé des recommandations de l'ACCER

Cependant, mentionnons que le promoteur peut avoir des exigences différentes de celles du CER. Il appartient au chercheur principal de rapporter au promoteur les événements et les réactions indésirables comme stipulé dans le protocole de recherche de l'essai clinique.

Les définitions des différents types d'événements utilisés au Centre de recherche de l'Institut et les règles de leurs soumissions au CER sont présentées ici en conformité avec l'ACCER.

Les sections suivantes et l'annexe 2 donnent davantage de précisions sur les événements à déclarer au CER et les délais de soumission.

4.3.2.1. Soumission des événements ou réactions indésirables qui ne sont pas des PNA (partie A de la figure 1)

Dans le cadre d'un projet de recherche clinique, les équipes de recherche sont tenues de déclarer au promoteur toutes les manifestations fâcheuses d'ordre médical qui affectent la santé des participants; soit les événements indésirables, les événements et les réactions indésirables graves. Dans les deux cas, les équipes de recherche doivent documenter et saisir l'information dans la base de données du promoteur. Ces événements doivent être suivis jusqu'à leur résolution. Le chercheur principal doit procéder à l'évaluation de celui-ci en fonction de l'intensité, de la gravité, de l'incidence/prévisibilité et de la causalité (voir annexe 3). Le chercheur principal informe le promoteur de tous les événements et réactions indésirables graves, et ce dans les 24 heures suivant le moment où l'équipe de recherche a été avisée de sa survenue.

Dans cette section du présent MON, trois types différents d'événements indésirables sont considérés.

- Les évènements indésirables (AE);
- Les évènements ou réactions indésirables graves **anticipés** (cités dans la brochure de l'investigateur);
- Les évènements indésirables ou réactions graves **non anticipés** et :
 - non liés ou;
 - possiblement liés au protocole de recherche de l'essai clinique.

4.3.2.1.1. Évènements ou réactions indésirables (AE) survenus au Centre de recherche de l'Institut

Les évènements indésirables qu'ils soient liés ou non au protocole de recherche de l'essai clinique, doivent être saisis dès que possible dans le formulaire d'exposé de cas (FEC) ou tout autre document ou registre fourni à cet effet par le promoteur. Le promoteur doit être avisé dans un délai raisonnable. **Il n'est pas requis d'informer le CER de l'Institut de ces évènements.**

4.3.2.1.2. Évènements ou réactions indésirables graves survenus dans un centre sous la responsabilité du CER de l'Institut qui ne constituent pas des PNA

Les évènements ou réactions indésirables graves anticipés (déjà cités dans la brochure de l'investigateur) qu'ils soient liés ou non au protocole de recherche de l'essai clinique et les évènements ou réactions indésirables graves non anticipés et non liés ou possiblement liés au protocole de l'essai clinique **doivent être transmis au CER de l'Institut** dans la liste des évènements soumise lors du renouvellement du projet à l'aide du formulaire F9 de la plateforme Web Nagano. Voir l'annexe 2 pour une représentation visuelle des communications requises.

4.3.2.1.3. Évènements ou réactions indésirables graves survenus dans un centre hors de la responsabilité du CER de l'Institut qui ne constituent pas des PNA

Les évènements ou réactions indésirables graves survenus dans un autre centre, hors de la responsabilité du CER de l'Institut, sont transmis au CER évaluateur dans une liste des évènements soumise lors du renouvellement du projet à l'aide du formulaire F9 de la plateforme Web Nagano. Ils incluent ceux qui sont anticipés liés ou non au protocole de recherche de l'essai clinique et les évènements ou réactions indésirables graves non anticipés et non liés au protocole de l'essai clinique.

4.3.2.2. Soumission des problèmes non anticipés (PNA) au CER de l'Institut (partie B de la figure 1)

Le chercheur principal est tenu de rapporter tout problème non anticipé (PNA) au CER de l'Institut au moyen d'un formulaire 3 ou F3 « *Formulaire de déclaration d'un problème non anticipé (SAE – réaction indésirable grave imprévue)* » de la plateforme Web Nagano.

Lors de la soumission d'un rapport de PNA, le chercheur principal doit procéder à l'évaluation de celui-ci en fonction de l'intensité, de la gravité, de l'incidence/prévisibilité et de la causalité (voir annexe 3).

Dans le cadre des essais cliniques multicentriques hors de la responsabilité du CER de l'Institut, les évènements et les réactions indésirables imprévus ainsi que les PNA survenus au Centre de recherche de l'Institut doivent être soumis au CER évaluateur à l'aide du formulaire F3. Le CER de l'Institut sera par la suite informé de ces évènements par l'entremise de la plateforme Web Nagano.

Les sections suivantes décrivent les différentes nomenclatures d'évènements pouvant représenter des PNA.

4.3.2.2.1. Évènements ou réactions indésirables graves constituant des PNA survenus dans un centre sous la responsabilité du CER de l'Institut

Pour répondre à la définition d'un PNA, l'évènement ou la réaction indésirable doit satisfaire **aux trois critères suivants** :

- ET
1. L'évènement ou la réaction indésirable est inattendu, en termes de nature, de sévérité ou de fréquence (voir la définition de l'incidence, annexe 3);
- ET
2. L'évènement ou la réaction indésirable est lié ou possiblement lié à la participation au projet de recherche;
3. L'évènement ou la réaction indésirable expose le participant à un risque accru de préjudice de nature physique, psychologique, économique ou sociale en comparaison à ce qui avait initialement été déclaré dans les documents du projet de recherche.

Parmi les évènements ou les réactions indésirables à un produit de recherche, seuls ceux qui sont graves, imprévus et liés ou possiblement liés au protocole de recherche de l'essai clinique peuvent constituer des PNA à transmettre au CER de l'Institut. Il est de la responsabilité du chercheur principal de déterminer si un évènement ou une réaction indésirable grave correspond à la définition d'un PNA et le cas échéant, **porter cet évènement ou cette réaction à l'attention du CER dans un délai de 72 heures** suivant la date où le chercheur principal ou son équipe de recherche en est informé.

Lors de la soumission d'un PNA, le chercheur principal doit indiquer en quoi l'évènement ou la réaction indésirable constitue un PNA et quels sont les changements au protocole ou toutes autres actions correctrices à prévoir afin d'assurer la sécurité des participants.

De plus, le chercheur principal est responsable d'assurer un suivi jusqu'à la résolution de l'évènement et d'informer le CER de toutes ses démarches.

Le chercheur principal doit informer le promoteur de ces évènements dans un délai de 24 heures.

Dans le cas d'un promoteur-chercheur, celui-ci doit se conformer à l'obligation de signaler aux organismes réglementaires les réactions indésirables à une drogue (évènements à déclaration rapide) selon la réglementation en vigueur (voir le MON07).

4.3.2.2.2. Évènements ou réactions indésirables graves constituant des PNA survenus dans un centre hors de la responsabilité du CER de l'Institut

Le chercheur principal est responsable de soumettre au CER de l'Institut, tous les rapports initiaux ainsi que le suivi des évènements et réactions indésirables graves et imprévus envoyés par le promoteur/promoteur-chercheur qui répondent à la définition d'un PNA (voir section 4.3.2.2.1). La soumission de ces évènements au CER évaluateur doivent être transmis dans une liste des évènements soumise lors du renouvellement du projet à l'aide du formulaire F9 de la plateforme Web Nagano.

Les rapports individuels d'évènements et de réactions indésirables graves survenus dans un autre centre doivent contenir toutes les informations suivantes pour être évalués par le CER, faute de quoi ils seront retournés à l'expéditeur :

- l'évènement ou la réaction décrit est grave et inattendu;
- le rapport identifie tous les rapports précédant concernant un évènement ou une réaction similaire;
- le rapport fait l'analyse de l'importance de l'évènement ou de la réaction rapporté à la lumière des évènements ou des réactions similaires rapportés précédemment;
- le rapport indique les changements proposés au protocole ou au FIC ou toute autre action correctrice à prendre par le promoteur en réponse à ce PNA.

Si l'évènement ou l'effet n'entraîne aucun changement au protocole ou au FIC et aucune action correctrice, il devrait être transmis au CER dans une liste des évènements soumise lors du renouvellement du projet à l'aide du formulaire F9 de la plateforme Web Nagano.

4.3.2.3. Autres types de PNA (partie C de la figure 1)

D'autres événements peuvent constituer des PNA en dehors des événements et des réactions indésirables graves. Pour que ce soit le cas, il doit être déterminé, par le chercheur principal, que cet événement requière un changement dans les procédures ou les documents de l'étude ou une notification aux participants de l'étude et qu'il :

1. expose les participants à un risque accru à ce qui avait initialement été déclaré dans les documents du projet;

OU

2. a un impact sur la conduite de l'étude ou l'intégrité des données.

Voici des exemples de PNA en dehors des événements et des réactions indésirables graves :

- bris de confidentialité pour les participants ou atteinte à la vie privée;
- augmentation importante de la fréquence de survenue d'un événement ou d'une réaction indésirable grave qui est attendu;
- danger pour les participants à l'étude tel qu'un manque d'efficacité démontré d'un produit de recherche servant à traiter des maladies mortelles;
- découverte majeure concernant l'innocuité du produit de recherche suivant la réception des résultats d'études animales ou cliniques récentes suggérant un danger pour les participants;
- catastrophe naturelle impactant la conduite de l'étude ou l'intégrité des données (ex. : tremblements de terre, épidémies, pandémies ou autres).

4.3.2.3.1. Soumission des autres PNA qui surviennent dans un centre sous la responsabilité du CER de l'Institut

Si l'évènement survient dans un centre sous la responsabilité du CER de l'Institut et qu'il répond aux critères d'un PNA alors ce dernier **doit être rapporté au CER dans les 72 heures suivant la date où le chercheur principal ou son équipe de recherche en est informé.**

L'évènement doit être saisi dès que possible dans le FEC ou tout autre document ou registre fourni à cet effet par le promoteur et ce dernier doit être avisé dans un délai raisonnable.

4.3.2.3.2. Soumission des autres PNA qui surviennent dans un centre hors de la responsabilité du CER de l'Institut

Si l'évènement répond aux critères d'un PNA alors ce dernier doit être rapporté au CER évaluateur dans une liste des événements soumise lors du renouvellement du projet à l'aide du formulaire F9 de la plateforme Web Nagano.

4.3.3. Rapports périodiques de sécurité et lettres des comités de surveillance indépendants

Le chercheur principal est également responsable de soumettre au CER les rapports périodiques de sécurité (*periodic safety update report*) et les lettres des comités de surveillance indépendants (*Data safety monitoring board - DSMB, Independant data monitoring committee - IDMC*, ou autres) qui leur sont **transmis par le promoteur à l'intérieur d'un délai de 7 jours calendaires suivant leur réception.**

4.3.4. Non-respect du protocole (violation/déviations mineure et majeure)

Le chercheur principal doit réaliser le projet en respectant le protocole approuvé par les instances appropriées.

4.3.4.1. Déviations majeures

Seules les déviations majeures répondant à l'**UN** des critères suivants doivent être soumises au CER dans un délai de 7 jours calendaires suivant la constatation de la déviation :

- la déviation a un impact sur la sécurité d'un ou des participants;

- la déviation a un impact sur l'intégrité des données;
- la déviation elle-même ou la répétition d'une déviation mineure requiert une modification au protocole, aux procédures de l'étude ou à tout autre document de l'étude;
- la déviation constitue une violation des principes énoncés dans les Bonnes pratiques cliniques.

Lors de la soumission au CER d'une déviation majeure, le chercheur principal doit indiquer quelles sont les mesures correctrices qu'il prévoit mettre en place pour éviter la répétition de cette déviation. L'utilisation d'un document qui décrit l'événement, les actions correctives et préventives est recommandé (anglais document « CAPA » - *Corrective action preventive action*). Toute déviation majeure doit être rapportée au promoteur comme convenu dans le protocole. Si les critères d'admissibilité sont outrepassés régulièrement, le promoteur ou le promoteur-chercheur devra revoir son protocole, et si nécessaire, y apporter des modifications.

4.3.4.2. Déviations mineures

Toute autre déviation mineure devra être déclarée au moment du renouvellement du projet comme mentionné à la section 4.3.7. du présent document. Un outil a été élaboré pour faciliter la soumission des déviations au CER lors de la soumission du renouvellement du projet (annexe 4; une version électronique est disponible sur l'Intranet du Centre de recherche de l'Institut).

4.3.5. Inconduite scientifique

Toute inconduite scientifique pouvant avoir un impact sur l'intégrité du projet de recherche doit être rapportée au CER. La politique institutionnelle, DRU-014 traite du processus d'enquête de l'inconduite scientifique et des mesures à mettre en œuvre si elle s'avère. Exemples de situations qui peuvent être considérées comme des inconduites scientifiques :

- réalisation négligente d'un projet de recherche;
- mise en œuvre d'un projet de recherche malgré le manque de ressource ou de compétence des membres de l'équipe;
- utilisation inadéquate ou la gestion négligente des fonds de recherche;
- tenue négligente des dossiers de recherche;
- falsification des données.

4.3.6. Déclaration de grossesse

Dans le cas d'un projet de recherche où il pourrait y avoir un risque inconnu pour les femmes enceintes, les cas de grossesse des participantes ou des partenaires des participants doivent être rapportés au CER aussi rapidement que possible à l'aide du formulaire 8 ou F8 de la plateforme Web Nagano « *Formulaire de notification d'une violation de protocole, d'un autre type de problème non anticipé ou de la déclaration d'une grossesse* ». Dans les cas d'étude impliquant un produit de recherche et conduite en aveugle contrôlée par placebo, la levée de l'insu devra être discuté entre la femme enceinte et le chercheur principal.

Si des informations sur la grossesse et son issue doivent être recueillies, un FIC spécifique à cette fin devra avoir été signé par la femme enceinte au préalable. Les FIC spécifiques au suivi de la grossesse (préparé par le chercheur selon le modèle présenté dans le MON09) doivent être déposés dans le Formulaire 1 ou F1 « *Formulaire de demande d'approbation d'une modification à un projet de recherche* » de la plateforme Web Nagano pour approbation par le CER avant leurs utilisations. Le suivi de la grossesse devra être fait selon les directives du promoteur.

Si une anomalie ou une malformation congénitale devait être découverte, un rapport d'évènements indésirables graves devra être soumis au CER.

4.3.7. Renouvellement du projet

L'approbation initiale d'un projet de recherche par le CER est valide pour une période d'un an. Un rapport d'activités est exigé annuellement pour tous les projets de recherche actifs excédant une période d'un an.

Le chercheur principal est responsable de demander le renouvellement de l'approbation du protocole quatre semaines avant son expiration pour obtenir le renouvellement de l'approbation. À cet effet, le chercheur principal se doit de compléter le formulaire 9 ou F9 « *Formulaire de demande de renouvellement annuel de l'approbation d'un projet de recherche* » de la plateforme Web Nagano afin de transmettre le rapport d'activités exigé pour l'obtention du renouvellement de l'approbation du CER du protocole de recherche.

Le formulaire de renouvellement fait un survol de la dernière année et contient les informations suivantes :

- mise à jour du nombre de participants recrutés, ceux retirés et les raisons du retrait, lorsque disponibles;
- liste des déviations mineures au protocole;
- liste de tous les évènements incluant les PNA;
- date du rapport périodique de sécurité le plus récent si le projet est monitoré par un comité indépendant de sécurité. Soumettre le document lui-même s'il n'a pas déjà été soumis;
- information concernant la publication des résultats ou des données de la recherche;
- information relative à toute allégation de manquement à l'éthique survenue;
- information relative à tout nouveau conflit d'intérêts non déclaré au CER;
- autre élément pertinent à porter à l'attention du CER qui n'aurait pas déjà été soumis.

Tout formulaire incomplet sera retourné au chercheur principal. Le renouvellement de l'approbation ne sera obtenu que sur présentation d'un rapport d'activités complet.

Si la période d'approbation d'un projet de recherche est échue avant que le rapport d'activités complet ait été transmis au CER, le CER enverra des rappels au chercheur principal. En l'absence de réponse de sa part, l'approbation du protocole de recherche pourra être suspendue. Le chercheur principal en sera avisé par écrit. Si l'approbation du CER est suspendue, aucune activité de recherche ne peut être effectuée dans le cadre du projet.

De façon exceptionnelle, un rapport d'activités intérimaire peut être exigé par le CER, auquel cas les modalités et le contenu de ce rapport seront définis au cas par cas par le CER et transmis par écrit au chercheur principal.

4.3.8. Interruption, annulation et fin du projet de recherche

Lorsque le projet de recherche est terminé (visite de fin d'étude du promoteur effectuée ou analyse complétée), interrompu, suspendu ou annulé, le chercheur principal doit compléter le formulaire 10 ou F10 « *Formulaire de notification de la fin d'un projet de recherche* » de la plateforme Web Nagano et de le transmettre au CER pour l'en aviser.

Toute interruption ou suspension temporaire du projet doit être rapportée au CER dans les plus brefs délais. La raison de l'interruption et l'instance de qui émane la décision d'interruption ainsi que les conditions de reprise du projet devront être déclarées.

Le formulaire 10 ou F10 doit aussi comprendre les informations suivantes :

- la raison ainsi que la date de l'arrêt (définitif ou temporaire) du projet;
- la mise à jour du nombre de participants recrutés, retirés et les raisons de retraits, lorsque disponibles;
- toutes nouvelles informations depuis la dernière approbation du projet telle qu'elles auraient été demandées dans un rapport d'activités (voir section 4.3.7. du présent MON)

Si l'interruption ou la suspension du projet émane d'une décision du CER, le chercheur principal doit aviser promptement le promoteur le cas échéant.

Si l'interruption du projet émane d'une décision d'un organisme réglementaire suivant la constatation de cas de non-conformités graves ou persistants lors d'une visite de vérification/audit ou d'inspection, le promoteur ou promoteur-chercheur dispose de 15 jours suivant la cessation de l'étude pour en aviser le CER.

4.4. Réponse du CER

La réponse du CER aux diverses soumissions contient les informations suivantes :

- identification du projet (le numéro Nagano du projet et le titre);
- nom et la date de version de tous les documents vérifiés par le CER;
- date de l'évaluation et de la décision;
- décision/opinion concernant le projet, incluant les modifications requises s'il y a lieu;
- date de renouvellement de l'approbation dans les cas d'approbation initiale de projet;
- signature par le président du comité d'éthique ou une personne déléguée (l'approbation du CER est toujours confirmée par la réception d'une communication signée);
- toute autre information, s'il y a lieu.

Le CER de l'Institut indique sur les lettres d'approbation initiale des projets qu'il se conforme et adhère à toutes les normes et règles applicables en matière de standards éthiques et réglementaires et pour cette raison, il ne complète pas le formulaire « *Attestation du comité d'éthique pour la recherche (ACER/REBA)* », qui est utilisé dans les cas d'essai clinique avec médicaments de phase I, II et III soumis à Santé Canada.

5. Références

CIH	E6(R2), Les bonnes pratiques cliniques. 10 novembre 2016.
Santé Canada	Loi et règlements sur les aliments et drogues – Titre 5 : Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains.
Santé Canada	Règlement sur les instruments médicaux, DORS/98-282, 7 mai 1998.
Santé Canada	Directives concernant la notification des effets indésirables des médicaments commercialisés.
MSSS	Cadre de référence ministériel pour la recherche avec des participants humains, 19 octobre 2020.
MSSS	Comité central d'éthique du MSSS.
Énoncé de politique des trois conseils	Éthique de la recherche avec des êtres humains EPTC 2, 2022.
FRQS	Cadre réglementaire des Bonnes pratiques de la recherche dans les établissements universitaires de santé du Québec.
FRQS	Guide d'éthique de la recherche et d'intégrité scientifique, août 2003.
DRU-014	Politique relative à la conduite responsable en recherche (intégrité scientifique et gestion des conflits d'intérêts), 2015.
CER	Règles de fonctionnement du comité d'éthique de la recherche. Centre de recherche de l'Institut
Centre de recherche de l'Institut de projets en cours au comité d'éthique	Guide du chercheur pour la soumission de nouveaux projets et suivi
Éditeur officiel du Québec	Loi sur les Services de Santé et les Services Sociaux. L.R.Q., Chapitre S-4.2, partie 1, titre 1.
ACCER	Guidance on reporting of Unanticipated problems including adverse events to research ethics board in Canada, juillet 2010.
MON02	Organisation d'un site pour la recherche clinique.
MON07	Conduite d'une étude lors d'une soumission pour une demande d'essai clinique (DEC) au Canada.
MON09	FIC, recrutement et processus de consentement.
MON10	Protection des participants et de leurs droits et suivi des participants à la recherche.

Liste des éléments à déclaration obligatoire au CER en cours de projet

Toute nouvelle version des documents suivants (que le changement soit majeur ou mineur) ou tout ajout d'un de ces documents (*utiliser un formulaire 1*)

- Protocole (accompagné de la lettre de non-objection de Santé Canada lorsqu'il y a lieu)
- Brochure de l'investigateur
- Formulaire d'information et de consentement (comprenant les changements relatifs à toute nouvelle information susceptible de porter préjudice aux participants ou d'affecter leur volonté de participer (incluant la modification de la compensation allouée))
- Documents à remettre aux participants (ex. : feuillet d'information, questionnaires, journaux, carte du participant, etc.)

Tout évènement répondant à la définition d'un problème non anticipé (PNA) incluant, sans se limiter à :

- Réactions indésirables graves et imprévues à un produit de recherche suggérant que le participant est exposé à un risque accru à ce qui avait initialement été établie (*utiliser un formulaire 3*)
- Rapport périodique de sécurité transmis par le promoteur (*utiliser un formulaire 2*)
- Lettre des comités indépendants de surveillance (ex. : DSMB, IDMC, etc.) (*utiliser un formulaire 2*)
- Déviation majeure ou inconduite scientifique ayant un impact sur l'intégrité des données (*utiliser un formulaire 8*)

Déclaration de grossesse (*utiliser un formulaire 8*)

Renouvellement du projet (*utiliser un formulaire 9*)

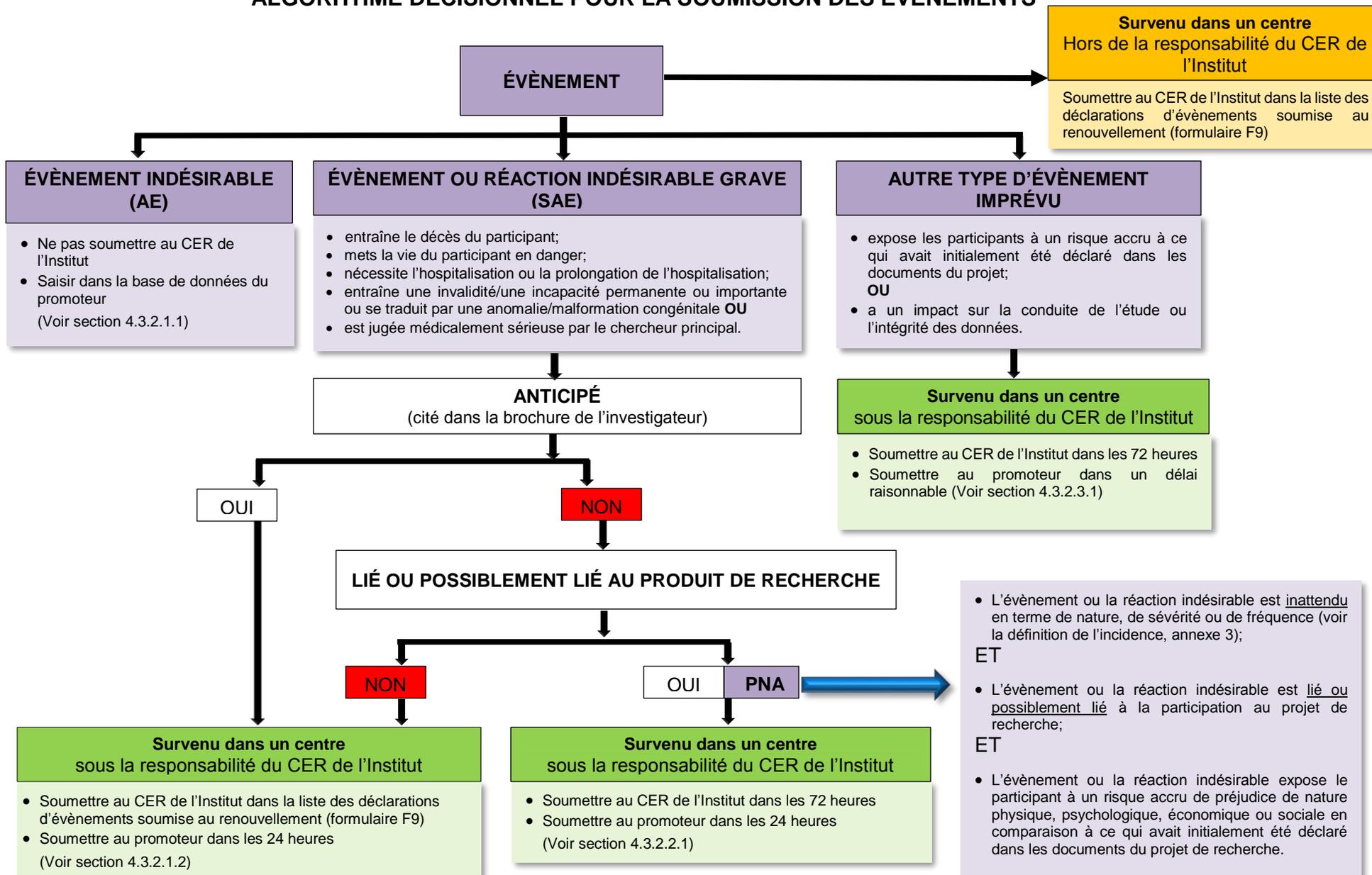
Notification d'interruption ou d'annulation du projet (*utiliser un formulaire 10*)

Notification de fermeture du projet (*utiliser un formulaire 10*)

Toute nouvelle information pouvant avoir un impact X sur l'intégrité des données de l'étude (*utiliser un formulaire 2 ou contacter le Bureau du CER pour confirmer le formulaire à utiliser*)

Toute autre documentation exigée par le Comité d'éthique de la recherche (*utiliser un formulaire 2 ou contacter le Bureau du CER pour confirmer le formulaire à utiliser*)

ALGORITHME DÉCISIONNEL POUR LA SOUMISSION DES ÉVÈNEMENTS



CRITÈRES D'ÉVALUATION DES PROBLÈMES NON ANTICIPÉS (PNA)

Les cliniciens chercheurs ont la responsabilité de faire l'évaluation des événements avant leur soumission aux promoteurs, CER ou agences réglementaires. Cette tâche peut être déléguée à un collaborateur qui est un médecin faisant partie du CMDP de l'établissement où se déroule la recherche. Il est fortement recommandé que le chercheur qualifié d'une étude (chercheur principal) signe ou contre signe tous les événements d'une étude, particulièrement celles ayant des déroulements complexes.

Causalité : Dans le cas d'essais cliniques avec un produit de recherche, le chercheur principal détermine, en fonction de son jugement clinique, s'il y a un doute raisonnable de relation de cause à effet. L'imputabilité peut être *certaine (relié)*, *probable ou possible (possiblement relié)* ou *improbable (non relié)*. D'autres expressions sont utilisées pour décrire le degré de causalité; il n'existe pas de nomenclature internationale à ce sujet.

Gravité : L'évènement est classé comme grave s'il est associé à des effets qui menacent la vie ou les fonctions physiologiques du participant (voir la définition d'évènement indésirable grave dans le glossaire du présent MON). Le caractère grave d'un évènement sert de guide pour définir s'il doit être signalé.

“Common terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)” V5_2017:

- **Grade 1 léger;** asymptomatiques ou symptômes légers; observations cliniques ou diagnostiques uniquement; intervention non indiquée.
- **Grade 2 modéré;** intervention minimale, locale ou non invasive indiquée; limiter les activités de vie quotidienne (AVQ) essentielles à celles adaptées à l'âge.
- **Grade 3 grave ou médicalement significatif mais ne mettant pas immédiatement le pronostic vital en danger;** hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation indiquée; évènement laissant des séquelles; limiter les AVQ aux soins personnels.
- **Grade 4 conséquences potentiellement mortelles;** intervention urgente indiquée.
- **Grade 5 décès lié à l'évènement indésirable.**

Incidence (prévisibilité) : L'évènement indésirable est classé comme *imprévisible* ou *inattendu* si, selon sa nature ou son intensité, celui-ci n'est pas rapporté dans la « *Brochure de l'investigateur* » (pour un produit de recherche non approuvé) ou *le feuillet d'information/sommaire* (pour un produit approuvé). Le caractère grave et inattendu d'un évènement sert de guide pour définir le type de déclaration à faire aux autorités réglementaires et au CÉR. Il est de la responsabilité du promoteur/promoteur-chercheur de déterminer si l'évènement indésirable rapporté est imprévisible ou inattendu

Intensité : L'intensité d'un évènement peut être classée comme *légère, modérée ou sévère*, selon des critères le plus souvent spécifiés au protocole, par exemple, une hépatite, légère, modérée ou sévère. Cependant, l'importance médicale de l'effet en-soi, par exemple, une céphalée sévère peut être mineure, cet évènement ne demandant pas une déclaration immédiate au promoteur ou agences réglementaires applicables s'il y a lieu. Les termes graves et sévères ne sont donc pas synonymes.



ANNEXE 4

MON08FR07

TABLEAU DE DÉVIATIONS SOUMISES AU CER DE L'INSTITUT

ID DU PARTICIPANT		VISITE		DÉVIATION			MESURES MISES EN PLACE	DATE DE SOUMISSI ON AU CER (AAAA/MM/JJ)	SIGNATURE PI
#	Initiales	TYPE ¹	DATE (AAAA/MM/JJ)	CATÉGORIE ²	TYPE ³	DESCRIPTION			

TYPE¹ de visite :

- A. Visite d'enrôlement
- B. Visite de randomisation
- C. Visite de suivi (30 jours, 3 mois, 1 an, autre etc.)
- D. Visite de fin d'étude
- E. Autre : Indiquez le type de visite

Exemples de CATÉGORIES² de déviation :

- 1. Critères d'inclusion/d'exclusion non respectée
- 2. Processus de consentement non respecté
- 3. Omission d'une procédure
- 4. Omission de soumettre un SAE/PNA
- 5. Partage de mot de passe/nom d'utilisateur
- 6. Modification non autorisée du FIC

TYPE³ de déviation :

- Mineure (MIN)
- Majeure (MAJ)