

| | |
|--|--|
| Titre | Gestion des réactions indésirables et incidents thérapeutiques |
| Codification | MON_15 v01 |
| Date d'approbation (jj-mmm-aaaa) | 11-fév-2016 |

Approbation du MON

| Nom et titre (inscrire en lettres moulées) | Version | Date (jj-mmm-aaaa) |
|--|----------------|------------------------------|
| Alex Battaglini Coordonnateur aux affaires universitaires | v01 | 08-fév-2016 |
| Sylvie Bourassa Directrice générale adjointe | v01 | 11-fév-2016 |

1. OBJECTIF

Dans le cadre des principes inhérents aux Bonnes pratiques cliniques (BPC) de la Conférence internationale d'harmonisation (CIH), ce mode opératoire normalisé (MON) décrit les différents processus entourant la gestion, la documentation et le suivi des incidents thérapeutiques et des réactions indésirables, graves ou non, pouvant survenir pendant et après un essai clinique avec ou sans produit de recherche. Il définit également les exigences en matière de déclaration auprès du promoteur, des organismes réglementaires et du Comité d'éthique de la recherche (CÉR) s'il y a lieu.

2. PORTÉE

Ce MON s'applique à tout projet de recherche impliquant des sujets humains entrepris dans l'établissement et s'adresse à tout le personnel et aux médecins de l'établissement travaillant en recherche clinique chargé de la collecte, de la réception, de la révision, du traitement et de la soumission de déclarations sur les incidents thérapeutiques (IT) / incidents thérapeutiques graves (ITG) et les réactions indésirables (RI) / réactions indésirables graves (RIG). L'établissement fait référence à l'Hôpital de la Cité-de-la Santé du CISSS de Laval.

3. RESPONSABILITÉS

L'investigateur principal / chercheur qualifié doit s'assurer que la déclaration des IT / ITG et des RI / RIG est conforme aux exigences de la réglementation, des BPC de la CIH et du promoteur, ainsi qu'aux exigences de l'établissement et du CÉR évaluateur.

L'investigateur principal / chercheur qualifié est l'ultime responsable de la conduite de son étude et des procédures décrites dans le présent MON. Il peut déléguer certaines responsabilités qui lui incombent relativement à la mise en application de ce MON mais sa responsabilité demeure. Cette délégation doit être documentée (MON_03) et conservée avec la documentation essentielle liée à l'étude, tel que décrit dans le MON_02.

4. DÉFINITIONS

Incident thérapeutique (IT), (CIH/BPC 1.2)

Toute manifestation fâcheuse d'ordre médical chez un patient ou chez un sujet d'étude clinique à qui on a administré un produit pharmaceutique, et qui n'a pas nécessairement de lien de causalité avec le traitement. Un effet indésirable (EI) peut donc être un signe défavorable et imprévu (y compris un résultat de laboratoire anormal), un symptôme ou une maladie associés dans le temps à l'utilisation d'un produit médical (de recherche) et qui peuvent être liés ou non à l'utilisation de ce produit (voir les lignes directrices de la CIH concernant la *Gestion des données sur l'innocuité des médicaments : Définitions et normes relatives à la déclaration rapide*).

Incident thérapeutique grave (ITG) ou réaction indésirable grave à un médicament (RIGM), (CIH/BPC 1.50)

Toute manifestation fâcheuse d'ordre médical à une dose quelconque qui :

- entraîne le décès du sujet;
- met sa vie en danger;
- nécessite son hospitalisation ou la prolongation de son hospitalisation;
- entraîne une invalidité/une incapacité permanente ou importante; ou
- se traduit par une anomalie/malformation congénitale.

(E2A, Ligne directrice à l'intention de l'industrie)

On doit tenir compte de considérations d'ordre médical et scientifique pour justifier une déclaration rapide dans d'autres situations, comme des réactions importantes qui, dans l'immédiat, ne menacent pas le pronostic vital, n'entraînent pas la mort, ou n'exigent pas l'hospitalisation du sujet, mais qui peuvent le mettre en danger ou exiger une intervention dans le but d'éviter l'une ou l'autre des conséquences énumérées ci-dessus. *En général, ces réactions doivent également être considérées comme sérieuses.*

Réaction indésirable à un médicament (RIM), (CIH/BPC 1.1)

Au cours d'expériences cliniques préalables à une approbation réalisées avec un nouveau produit médical ou portant sur les nouvelles utilisations que l'on fait de ce produit, particulièrement dans les cas où les doses thérapeutiques ne sont pas encore déterminées, toute réaction nocive ou imprévue suscitée par une dose quelconque d'un produit médical suscite une telle réaction, c'est qu'il existe au moins une possibilité raisonnable qu'un lien de causalité entre ce produit et un effet indésirable puisse être établi, c'est-à-dire que cette possibilité ne peut être écartée.

En ce qui concerne les produits médicaux commercialisés, il s'agit d'une réaction nocive et imprévue à un médicament qui se produit lorsque l'on utilise des doses normales pour les sujets humains afin de prévenir, de diagnostiquer ou de traiter une maladie ou, encore, afin de modifier une fonction physiologique (voir les lignes directrices de la CIH concernant la *Gestion des données sur l'innocuité des médicaments : Définitions et normes relatives à la déclaration rapide*).

Réaction indésirable et inattendue à un médicament, (CIH/BPC 1.60)

Réaction indésirable dont la nature ou la gravité ne correspond pas aux renseignements pertinents sur le produit (Brochure de l'investigateur pour un produit de recherche non approuvé ou feuillet d'information/sommaire faisant état des caractéristiques d'un produit approuvé) (voir les lignes directrices de la CIH concernant la *Gestion des données sur l'innocuité des médicaments : Définitions et normes relatives à la déclaration rapide*).

Réaction indésirable grave à une drogue, (Santé Canada C.05.001)

Réaction indésirable à une drogue qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malformation congénitale ou une invalidité ou incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort.

Réaction indésirable grave et imprévue à une drogue, (Santé Canada C.05.001)

Réaction indésirable grave à une drogue dont la nature, la sévérité ou la fréquence ne sont pas mentionnées dans les renseignements sur les risques qui figurent dans la brochure du chercheur ou sur l'étiquette de la drogue.

Pour consulter la liste complète des acronymes et de la terminologie utilisés dans les MON, veuillez vous référer à la *Liste des acronymes et terminologie*.

5. PROCÉDURES

5.1. Généralités

Afin d'être conforme avec les directives 2.3 et 2.7 des BPC de la CIH, il importe d'harmoniser le processus de collecte, d'évaluation et de communication des données sur les IT / ITG ou RI / RIG.

- Les droits, l'innocuité et le bien-être des sujets ont préséance et doivent l'emporter sur les intérêts de la science et de la société (CIH/BPC 2.3).
- Les soins médicaux dispensés aux sujets ainsi que les décisions prises en leur nom doivent toujours être supervisés par un médecin qualifié (CIH/BPC 2.7).

L'investigateur principal / chercheur qualifié doit :

- 5.1.1. pendant et après sa participation à l'essai, veiller à ce que des soins médicaux appropriés soient fournis au sujet pour tout incident thérapeutique lié à l'essai (CIH/BPC 4.3.2);
- 5.1.2. tenir le sujet informé des maladies intercurrentes nécessitant des soins médicaux (CIH/BPC 4.3.2);
- 5.1.3. informer rapidement le CÉR évaluateur de toute réaction indésirable à un médicament qui est grave et inattendue et également des nouveaux renseignements sur des éléments susceptibles de nuire à la sécurité des sujets ou au déroulement de l'essai (CIH/BPC 3.3.8);
- 5.1.4. respecter les exigences réglementaires applicables concernant l'obligation de signaler, aux organismes de réglementation et au CÉR évaluateur, les réactions indésirables graves à un médicament (CIH/BPC 4.11.1);
- 5.1.5. fournir, en cas de décès, au promoteur, promoteur-investigateur et au CÉR toute information additionnelle requise (rapports d'autopsie, rapports médicaux, etc.) (CIH/BPC 4.11.3);
- 5.1.6. signaler au promoteur / promoteur-investigateur conformément au protocole les IT ou anomalies de laboratoire mentionnées dans le protocole comme étant fondamentaux pour l'évaluation de la sécurité (CIH/BPC 4.11.2);
- 5.1.7. signaler immédiatement au promoteur ou promoteur-investigateur tous les ITG sauf ceux qui, selon le protocole ou un autre document (brochure de l'investigateur, etc.) n'ont pas besoin d'être signalés de toute urgence. Ces rapports urgents doivent être suivis rapidement par des rapports détaillés écrits (CIH/BPC 4.11.1). Lorsqu'un investigateur est informé de la survenu d'un ITG, il doit soumettre un rapport initial au promoteur dans les 24 heures suivant la prise de connaissance de l'ITG.
- 5.1.8. consigner, d'une façon précise et régulière, tous les IT dans les documents de base et dans le formulaire d'exposé de cas (FEC).
- 5.1.9. Il est recommandé, dans le cas d'essais cliniques sans produit de recherche, que le promoteur-investigateur et l'investigateur principal / chercheur qualifié suivent les mêmes procédures de collecte de données cliniques reliées aux réactions indésirables et réactions indésirables graves, d'évaluation des incidents et de déclaration à un CÉR et aux agences réglementaires s'il y a lieu.

5.2. Collecte des données cliniques reliées aux IT / ITG ou RI / RIG

- 5.2.1. Le sujet doit être informé qu'il est responsable de rapporter tout changement à son état physique, survenu pendant et après la durée de l'essai. Il est recommandé de documenter ces informations dans les documents de base du sujet.
- 5.2.2. Dans le cas d'un sujet inapte ou mineur, l'investigateur principal / chercheur qualifié ou le personnel de recherche relié à l'essai clinique doit recueillir, auprès du représentant légal, toutes les informations entourant l'IT ou la RI.
- 5.2.3. Quel que soit l'IT ou RI rapporté par le sujet, le personnel de recherche relié à l'essai clinique devra en discuter avec l'investigateur principal / chercheur qualifié. L'investigateur est responsable de déterminer la causalité de l'IT ou de la RI.
- 5.2.4. Afin d'assurer le bien-être du sujet et pour une meilleure évaluation de l'IT ou de la RI, toutes les informations (analyses de laboratoire, médication concomitante, etc.) devront être collectées par l'équipe de recherche responsable du sujet concerné.
- 5.2.5. Tout événement clinique ou toute aggravation ou détérioration d'une condition clinique survenue après que le sujet ait été inclus dans un essai clinique doit être rapporté à l'investigateur principal / chercheur qualifié, répertorié dans les documents de base et le FEC à moins d'être spécifié autrement dans le protocole.
- 5.2.6. Toute anomalie de laboratoire doit être transmise à l'investigateur principal / chercheur qualifié pour évaluation. Les anomalies de laboratoire jugées cliniquement significatives doivent être documentées tel que défini dans le protocole.

5.3. Évaluation des IT / ITG ou RI / RIG

- 5.3.1. En fonction des données recueillies, l'investigateur principal / chercheur qualifié devra procéder à l'évaluation clinique de l'événement, et fournir, au sujet, les soins médicaux appropriés. Ceci comprend l'évaluation de :

l'intensité : l'intensité d'un événement peut être classé comme léger, modéré 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'événement en soi, par exemple une céphalée sévère, peut être mineure – cet événement ne demandant pas une déclaration immédiate au promoteur / promoteur-investigateur et agences réglementaires applicables s'il y a lieu. Les termes « grave » et « sévère » ne sont donc pas synonymes.

la gravité : l'événement est classé comme grave s'il est associé à des effets qui menacent la vie ou les fonctions physiologiques du sujet. Le caractère grave d'un incident sert de guide pour définir s'il doit être signalé. La définition d'un événement grave est présentée au point 4 du présent MON ainsi que dans la liste des acronymes et terminologie.

l'incidence : l'incident thérapeutique 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 incident sert de guide pour définir le type de déclaration à faire aux autorités réglementaires et au CÉR évaluateur. Il est de la responsabilité du promoteur / promoteur-investigateur de déterminer si l'évènement thérapeutique rapporté est imprévisible ou inattendu.

la causalité : dans le cas d'essais cliniques avec produit de recherche, l'investigateur 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, probable, possible, ou improbable. D'autres expressions sont utilisées pour décrire le degré de causalité; il n'existe pas de nomenclature internationale à ce sujet. Parfois la causalité est difficile à déterminer avec certitude mais si on interrompt le produit à l'étude pour le réintroduire par la suite, un lien de causalité pourrait se préciser selon la réapparition ou non des IT / ITG ou RI / RIG.

5.4. Déclaration et suivi des IT / ITG ou RI / RIG

L'investigateur principal / chercheur qualifié est responsable auprès du promoteur :

- 5.4.1. de rapporter l'IT / ITG ou la RI / RIG, selon son évaluation et les directives définies par la CIH, dans le document de base, dans le FEC et dans les autres formulaires spécifiques de déclaration s'il y a lieu;
- 5.4.2. de soumettre, lors de la prise de connaissance d'un ITG / RIG et **selon les délais prescrits dans le protocole**, cet ITG / RIG au promoteur / promoteur-investigateur. Il est primordial que le lien de causalité entre l'évènement grave et le produit de recherche soit indiqué sur la soumission, même si l'information est partielle. Cette évaluation par l'investigateur principal / chercheur qualifié permettra au promoteur / promoteur-investigateur de respecter ses obligations réglementaires concernant les déclarations à caractère rapide tel que décrit aux points 5.4.7 et 5.4.8;
- 5.4.3. de faire le suivi de tous les IT / ITG ou RI / RIG survenus au cours de l'essai. Le suivi des ITG / RIG doit être communiqué au promoteur / promoteur-investigateur conformément au protocole;
- 5.4.4. d'aviser, selon les modalités décrites dans le protocole, le promoteur / promoteur-investigateur de tout ITG / RIG imprévisible / inattendu survenu après la fin de l'essai et ayant une relation causale raisonnable avec le produit de recherche. Dans ce cas, ces événements doivent également être soumis au CÉR évaluateur en tenant compte de leurs exigences.

L'investigateur principal / chercheur qualifié est responsable auprès du CÉR évaluateur :

- 5.4.5. Selon le nouveau mécanisme de révision éthique du Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS) du Québec, effectif depuis le 1^{er} février 2015, tout projet de recherche mené dans plus d'un établissement public du réseau de la santé et des services sociaux (RSSS) ne donnera lieu qu'à un seul examen éthique par un comité d'éthique de la recherche (CÉR) du RSSS. Pendant le déroulement du projet, le chercheur qui a demandé au CÉR d'agir comme CÉR évaluateur est responsable de transmettre au CÉR évaluateur, selon ses exigences, tous les rapports initiaux et de suivi des ITG / RIG à déclaration rapide envoyés par le promoteur / promoteur-investigateur, c'est-à-dire ceux qui ont été évalués inattendus / imprévus survenus dans d'autres sites et pour lesquels une relation de cause à effet entre le produit de recherche et l'ITG ne peut être éliminée. Les chercheurs qui réalisent le même projet dans les autres établissements transmettront au CÉR évaluateur les ITG / RIG survenus chez un sujet de recherche dans leur propre établissement.
- 5.4.6. Si le CSÉR du CISSS de Laval est CÉR évaluateur, l'investigateur principal / chercheur qualifié doit soumettre les rapports des ITG / RIG selon les exigences décrites à l'Annexe 16.

Le promoteur / promoteur-investigateur est responsable auprès de Santé Canada :

De respecter les exigences réglementaires de Santé Canada dans les cas d'essais cliniques concernant la déclaration rapide des ITG / RIG imprévisibles et pour lesquels un doute raisonnable de relation de cause à effet au produit de recherche ne peut être éliminé. Tous les IT ou RI qui sont à la fois sérieux et inattendus doivent faire l'objet d'une déclaration rapide.

- 5.4.7. Délais prescrits pour la déclaration des ITG / RIG **fatals et menaçant la vie** :
- a. Dans le cas d'essais avec médicaments, le rapport doit être communiqué dans les sept jours qui suivent la prise de connaissance de l'événement.
 - b. Le promoteur / promoteur-investigateur doit faire un rapport exhaustif de l'ITG / RIG, dans les huit jours suivant la première communication à Santé Canada.
 - c. Dans le cas d'essais avec instruments médicaux, le rapport doit être communiqué dans les dix jours qui suivent la prise de connaissance d'un incident qui s'est produit au Canada et qui a entraîné la mort ou une détérioration grave de l'état de santé d'un sujet, utilisateur ou autre personne. Règlement sur les instruments médicaux 60 (a (i)).
- 5.4.8. Délais prescrits pour la déclaration des ITG / RIG **qui ne sont pas fatals** :
- a. Dans le cas de médicaments, le rapport doit être communiqué dans les 15 jours qui suivent la prise de connaissance de l'événement.

- b. Dans le cas d'instruments médicaux, le rapport doit être communiqué dans les 30 jours qui suivent la connaissance d'un incident qui s'est produit au Canada et qui n'a pas entraîné la mort ou une détérioration grave de l'état de santé d'un sujet, utilisateur ou autre personne mais qui serait susceptible de le faire s'il se reproduisait. Règlement sur les instruments médicaux 60 (a (ii)).

Dans les deux cas énumérés aux points 5.4.7 et 5.4.8, l'obligation de faire rapport à Santé Canada dans les plus brefs délais, d'un incident qui s'est produit à l'étranger ne s'applique que si le fabricant a avisé l'organisme de réglementation du pays en cause de son intention de prendre des mesures correctives ou si cet organisme lui a demandé de prendre de telles mesures. Règlement sur les instruments médicaux 59 (2) et 60 (1 b).

Si un protocole est assujéti à une réglementation autre que canadienne, celle-ci doit être respectée scrupuleusement. Toutefois, les États-Unis, le Japon et l'Union Européenne adhèrent tous aux principes réglementaires et de BPC décrits dans ce MON en ce qui a trait aux produits de recherche.

6. RÉFÉRENCES

Association médicale mondiale. Déclaration d'Helsinki de l'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche impliquant des êtres humains, 2002, mis à jour en 2013. [En ligne]. Disponible à [http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/b3/index.html.pdf?print-media-type&footer-right=\[page\]/toPage](http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/b3/index.html.pdf?print-media-type&footer-right=[page]/toPage) [Consulté le 7 octobre 2015].

Gouvernement du Canada. Règlement sur les instruments médicaux. [En ligne]. Disponible à <http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-98-282> [Consulté le 21 décembre 2015].

Santé Canada. Ligne directrice à l'intention de l'industrie. Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : Définitions et normes relatives à la déclaration rapide ICH thème E2A, 1995. [En ligne]. Disponible à http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/e2a-fra.pdf [Consulté le 8 octobre 2015].

Santé Canada. Ligne directrice à l'intention de l'industrie. Les bonnes pratiques cliniques : Directives consolidées ICH thème E6, 1997. [En ligne]. Disponible à http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/e6-fra.pdf [Consulté le 9 septembre 2015].

7. HISTORIQUE DES VERSIONS VALIDÉES

| Date | Versions | Description de la modification |
|-------------|----------|--------------------------------|
| 11-fév-2016 | v01 | |

ANNEXE 16

Déclaration des événements indésirables

**DÉCLARATION DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES
AU COMITÉ SCIENTIFIQUE ET D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE
DU CENTRE INTÉGRÉ DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX DE LAVAL
(SITE HÔPITAL DE LA CITÉ-DE-LA-SANTÉ)**

En conformité avec les réglementations applicables, et s'inspirant d'un avis émis par l'Association canadienne des comités d'éthique de la recherche (ACCER), le Comité scientifique et d'éthique de la recherche (CSÉR) a établi de nouvelles exigences en matière de déclaration des événements indésirables. À noter que la présente procédure s'applique uniquement dans le cas où notre CSÉR est CÉR évaluateur. Dans le cas d'une étude multicentrique pour laquelle nous ne sommes pas CÉR évaluateur, le chercheur doit respecter les exigences du CÉR évaluateur.

Dans son mandat de surveillance et de vigie des projets approuvés dans son établissement, le CSÉR doit recevoir et examiner toute nouvelle information produite au cours de la recherche qui pourrait influencer sur les droits, la sécurité et le bien-être des participants à l'étude. Une telle information pourrait comprendre des modifications ou des changements à apporter à une recherche déjà approuvée, la déclaration de problèmes imprévus comportant des risques pour les participants, une situation de non-conformité grave au protocole ou de nouvelles données d'innocuité provenant d'analyses préliminaires.

Il est donc de la responsabilité du chercheur local de déclarer au CSÉR tout changement qui influe de manière importante sur la conduite de la recherche ou qui augmente le risque déjà connu pour les participants.

C'est pourquoi le CSÉR propose aux chercheurs les modalités suivantes de déclarations.

Rapports périodiques

Le CSÉR se fierait désormais aux rapports de comités de surveillance indépendants et aux obligations des commanditaires, le cas échéant, concernant la surveillance des données d'innocuité issues des projets de recherche qu'il a approuvés. Il continuera cependant d'exiger la production de rapports périodiques au moins une fois par année. Ceux-ci pourront prendre la forme de rapports de comités de surveillance indépendants, de rapports périodiques d'événements adverses sérieux possiblement reliés et inattendus provenant du commanditaire, de listes d'événements individuels, de mise à jour de la brochure d'investigateur ou de la monographie du produit.

Rapports individuels

Les seuls rapports d'événements individuels dont le dépôt sera toujours exigé par le CSÉR constitueront des « **problèmes non anticipés** », à savoir tout incident, toute expérience ou tout résultat (notamment un effet indésirable) qui satisfait à **tous** les critères suivants :

1. **L'événement est inattendu** (en termes de nature, de gravité ou de fréquence) en raison : (a) des procédures de recherche décrites dans les documents liés au projet de recherche (protocole de recherche, formulaire d'information et de consentement éclairé, brochure de l'investigateur approuvés par un CÉR); et (b) des caractéristiques de la population de participants à la recherche.

ET

2. Il est **potentiellement lié** à la participation à la recherche, à savoir qu'il existe une possibilité raisonnable de croire que l'incident, l'expérience ou le résultat ait été causé par le ou les produits expérimentaux, ou aux procédures utilisées dans le cadre de la recherche.

ET

3. Il **expose le participant à un risque accru** de subir un préjudice (y compris physique, psychologique, économique ou social) par rapport au risque déjà connu ou reconnu.

Événements locaux à déclarer au CSÉR

Le chercheur doit déclarer tout effet indésirable local survenu chez un usager / participant de l'étude recruté au CISSS de Laval qui, selon lui, satisfait à la définition de « problème non anticipé ».

Ainsi, les événements indésirables locaux suivants ne devraient normalement pas être soumis au CSÉR :

- des effets aderses sérieux attendus;
- des effets aderses sérieux considérés non reliés au produit expérimental ou à une procédure de recherche, qu'ils soient attendus ou non;
- des événements aderses non sérieux, qu'ils soient attendus ou non.

Précisions sur les problèmes non anticipés

Le CSÉR reconnaît qu'il peut s'avérer difficile de déterminer si un incident, une expérience ou un résultat particulier est un problème non anticipé selon les critères énoncés plus haut. Parmi les critères de problème non anticipé, la notion d'exposition à un risque accru mérite clarification. Il y aura augmentation du risque lorsque, par exemple, il y a une augmentation marquée et inexplicquée de la fréquence ou de la gravité d'un événement aderser attendu ou non selon le protocole. Le CSÉR souligne qu'un incident, une expérience ou un résultat qui satisfait aux trois critères entraînera la plupart du temps des modifications importantes au protocole de recherche ou au processus / formulaire de consentement éclairé ou la prise d'autres mesures correctives et / ou de suivi supplémentaires afin de protéger la santé, le bien-être ou les droits des participants et des autres personnes. La section « Mesures correctives » ci-après expose des exemples de mesures qui pourraient être envisagées en réponse à un problème non anticipé. C'est l'évaluation faite par le chercheur principal qui déterminera si un événement est un problème non anticipé et si le CSÉR doit en être informé. Voici quelques exemples de problèmes non anticipés :

- l'augmentation marquée et inexplicquée de la fréquence ou de la gravité d'un événement indésirable attendu ou non, par exemple l'augmentation significative de l'apparition d'un diabète ou l'augmentation plus grave qu'attendue des enzymes hépatiques;
- l'échec d'un traitement expérimental nécessitant une intervention de sauvetage risquée, par exemple l'échec inexplicqué d'une endoprothèse cardiaque expérimentale nécessitant un pontage vasculaire qui n'aurait pas eu lieu autrement;
- un bris de confidentialité ou de droit à la vie privée;

- de nouvelles données mettant en évidence que l'un des bras du projet de recherche est maintenant reconnu comme étant inadéquat ou l'accès à un nouveau médicament rendant le projet en cours obsolète;
- certains événements ou problèmes autres que des effets adverses sans lien avec l'innocuité du produit, mais qui ont un impact sur la conduite de l'étude ou l'intégrité des données de l'étude; par exemple une pandémie compromettant la mise en œuvre d'un projet de vaccination, la pénurie d'un médicament comparateur rendant impossible la réalisation d'un projet, un ouragan, un tremblement de terre.

Mesures correctives

De façon générale, un problème non anticipé exige la mise en place d'un amendement au protocole, une mise à jour de la brochure de l'investigateur et du formulaire d'information et de consentement éclairé, de façon à mettre en place les mesures visant à atténuer l'augmentation du risque associé au problème non anticipé.

Voici quelques exemples de mesures correctives ou de modifications importantes qui pourront être envisagées en réponse à un événement imprévu :

- des modifications apportées au protocole de recherche par le chercheur avant d'obtenir l'approbation du CÉR afin d'éliminer les dangers immédiats apparents pour les participants;
- des modifications des critères d'inclusion ou d'exclusion afin d'atténuer les nouveaux risques connus ou appréhendés;
- la mise en œuvre de procédures supplémentaires pour procéder au suivi et à la surveillance des participants;
- l'interruption de l'inscription de nouveaux participants;
- l'interruption de certaines procédures de recherche chez les participants déjà inscrits;
- la modification des documents de consentement éclairé afin d'ajouter une description des nouveaux risques connus;
- la divulgation de renseignements supplémentaires sur les nouveaux risques repérés aux participants déjà inscrits à la recherche.

Délais de soumission

Le chercheur doit informer le CSÉR dans les 15 jours ouvrables :

- des problèmes non anticipés après la réception de la part du promoteur ou de la prise de connaissance d'un tel événement s'il s'agit d'un problème non anticipé survenu localement;
- des modifications et des mesures correctives mises en place pour atténuer les risques chez les participants à l'étude.

Le chercheur doit informer le CSÉR dans les 5 jours ouvrables :

- de toutes modifications au protocole de recherche non approuvées préalablement par le CSÉR et nécessaires afin de prévenir les dangers apparents immédiats pour les participants.

Le chercheur doit soumettre au CSÉR au moins une fois par année :

- les rapports ne constituant pas des problèmes non anticipés.

Références

Canadian Association of Research Ethics Board (2015). Activités liées aux évaluations du CÉR en cours d'étude. Disponible en ligne à <http://careb-accer.org>.

Canadian Association of Research Ethics Board (2010). Guidance on reporting of unanticipated problems including adverse events to research ethics boards in Canada. Disponible en ligne à <http://ucalgary.ca/research/files/research/140903-adverse-event-unanticipated-problem-reporting-guidelines.pdf>.

Santé Canada (2009). Guide de la politique et des mesures administratives. Évaluation des questions d'éthique entourant la recherche avec les humains. Comité d'éthique de la recherche à Santé Canada. Disponible en ligne à http://www.hc-sc.gc.ca/sr-sr/alt_formats/pdf/pubs/advice-avis/reb-cer/reb-cer-fra.pdf.