

Titre	Comité d'éthique de la recherche : soumission initiale de documents et communications durant l'étude
Codification	MON_08 v02
Date d'approbation (jj-mmm-aaaa)	11-fév-2016

Approbation du MON

Nom et titre (inscrire en lettres moulées)	Version	Date (jj-mmm-aaaa)
France Cookson Directrice intérimaire des affaires universitaires, corporatives et de la qualité	v01	23-déc-2013
Alain Goudreau Directeur des services professionnels, hospitaliers et des affaires médicales	v01	23-déc-2013
Alex Battaglini Coordonnateur aux affaires universitaires	v02	08-fév-2016
Sylvie Bourassa Directrice générale adjointe	v02	11-fév-2016

1. OBJECTIF

Dans le cadre des principes inhérents aux Bonnes pratiques cliniques (BPC) de la Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH), ce mode opératoire normalisé (MON) décrit la préparation, la soumission et l'approbation d'un protocole de recherche ou d'une modification d'un protocole d'essai clinique ainsi que les communications durant l'étude. Il décrit également les obligations de suivi des BPC de la CIH et des réglementations nationales ou internationales applicables.

Afin d'assurer le respect des droits des sujets, leur protection, leur sûreté et leur bien-être, le comité d'éthique de la recherche (CÉR) évaluateur¹ est responsable de la revue et du contrôle périodique des projets de recherche biomédicale sur des sujets humains. Pour tout essai clinique, la communication de l'investigateur principal / chercheur qualifié avec le CÉR débute dès la préparation des documents pour la soumission; elle se poursuit durant l'étude et se prolonge jusqu'à la soumission du rapport final de l'essai.

L'objectif de ce MON est de décrire le processus de communication (soumission, suivi, etc.) lors d'essais cliniques entre l'investigateur principal / chercheur qualifié et le CÉR évaluateur afin de s'assurer de la conformité aux principes des BPC de la CIH et aux exigences de toute réglementation applicable. Au Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de Laval, le CÉR se nomme Comité scientifique et d'éthique de la recherche et son acronyme est CSÉR.

2. PORTÉE

Ce MON s'adresse à tout le personnel et aux médecins de l'établissement travaillant en recherche clinique et doit être observé par tous ceux qui travaillent à la réalisation d'essais cliniques avec des sujets humains. L'établissement fait référence à l'Hôpital de la Cité-de-la-Santé du CISSS de Laval. Le terme « personnel » inclut également les collaborateurs (pharmaciens, physiciens, etc.).

3. RESPONSABILITÉS

Le promoteur-chercheur ou 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 (MON_02).

3.1. Le **promoteur-chercheur ou l'investigateur principal / chercheur qualifié** est responsable :

3.1.1. de fournir au CÉR évaluateur tous les documents pertinents à l'évaluation initiale et au suivi éthique pour toute la durée de l'essai;

¹ Depuis l'instauration du processus d'évaluation des études multicentriques par le ministère de la Santé et des Services sociaux en février 2015, un seul CÉR est responsable de l'examen éthique pour un projet qui a lieu dans plus d'un établissement public de réseau de la santé et des services sociaux. Nous appelons ce dernier le CÉR évaluateur, qu'il soit intramural ou externe.

- 3.1.2. de se conformer aux politiques et procédures du CÉR évaluateur. S'il s'agit d'un projet multicentrique mené dans plus d'un établissement public du réseau de la santé et des services sociaux (RSSS), il doit suivre et respecter le Cadre de référence du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) pour le dépôt d'un nouveau projet ou d'un amendement à un protocole pour fins d'évaluation de l'éthique et de la convenance institutionnelle;
 - 3.1.3. d'obtenir les approbations et les autorisations requises du CÉR évaluateur avant d'entreprendre toute forme de procédure en lien avec le projet (recrutement d'un participant, collecte de données, etc.). Il doit également obtenir l'autorisation de la personne formellement mandatée par l'établissement pour autoriser la réalisation des projets de recherche après l'examen de la convenance institutionnelle.
- 3.2. Le **CÉR évaluateur** est responsable :
- 3.2.1. d'évaluer, avant leur mise en œuvre et au cours de leur réalisation, le respect des fondements éthiques de tous les projets de recherche menés au CISSS de Laval faisant appel à des sujets humains;
 - 3.2.2. de s'assurer que le projet a fait l'objet d'une évaluation scientifique préalable et adéquate et, dans le cas contraire, d'y procéder;
 - 3.2.3. d'assurer le respect des droits des participants, leur protection, leur sécurité et leur bien-être;
 - 3.2.4. de s'assurer de fournir des formulaires et des outils à jour et de les rendre disponibles via le site internet du CISSS de Laval si ce dernier est le CÉR évaluateur.
- 3.3. Le **Comité de convenance du CISSS de Laval** est responsable :
- 3.3.1. d'évaluer le caractère approprié de la mise en œuvre d'un projet dans l'établissement au plan de la pertinence, de la faisabilité et des impacts possibles. Plus précisément, il doit:
 - a. interroger le répondant du projet de recherche (chercheur, représentant, étudiant, etc.) sur la pertinence des éléments du budget du projet, en lien avec le protocole de recherche soumis et demander le dépôt des documents nécessaires à l'étude du dossier;
 - b. valider, auprès des chefs de département et des gestionnaires habilités au sein des services visés, les questions financières et de faisabilité organisationnelle et l'intérêt de participer à l'étude.

3.3.2. de recommander, à la lumière des informations analysées, la réalisation ou non de l'étude au sein de l'établissement et des conditions de réalisation s'il y a lieu.

4. DÉFINITIONS

Pour la liste des définitions, se référer à la liste des acronymes et terminologie.

5. PROCÉDURES

Le mot recherche doit être entendu au sens large, de façon à recouvrir toute activité de recherche avec des personnes dans le domaine de la santé et des services sociaux, incluant les banques de données et de matériel biologique constituées à des fins de recherche. La recherche avec les personnes inclut celle qui vise les renseignements personnels, les restes humains, le matériel biologique d'origine humaine, les liquides organiques, les cadavres, les gamètes, les embryons, les fœtus et les renseignements ou données issus du matériel biologique d'origine humaine qui permettent ou non d'identifier la personne à laquelle ils se rapportent. Toute recherche sera évaluée et approuvée par un CER conformément à l'article 2.1 de l'Énoncé de politique des trois Conseils avant d'être entreprise.

Pour les chercheurs désirant soumettre un projet de recherche au CSÉR du CISSS de Laval, un document de directives à l'intention des chercheurs fournit des directives générales et une liste des documents exigés par le CSÉR. Ces directives et les formulaires exigés se retrouvent sur le site web du CISSS de Laval à l'adresse internet: <http://www.cssslaval.qc.ca/le-csss-de-laval/enseignement-recherche/comite-scientifique-et-dethique-de-recherche.html>.

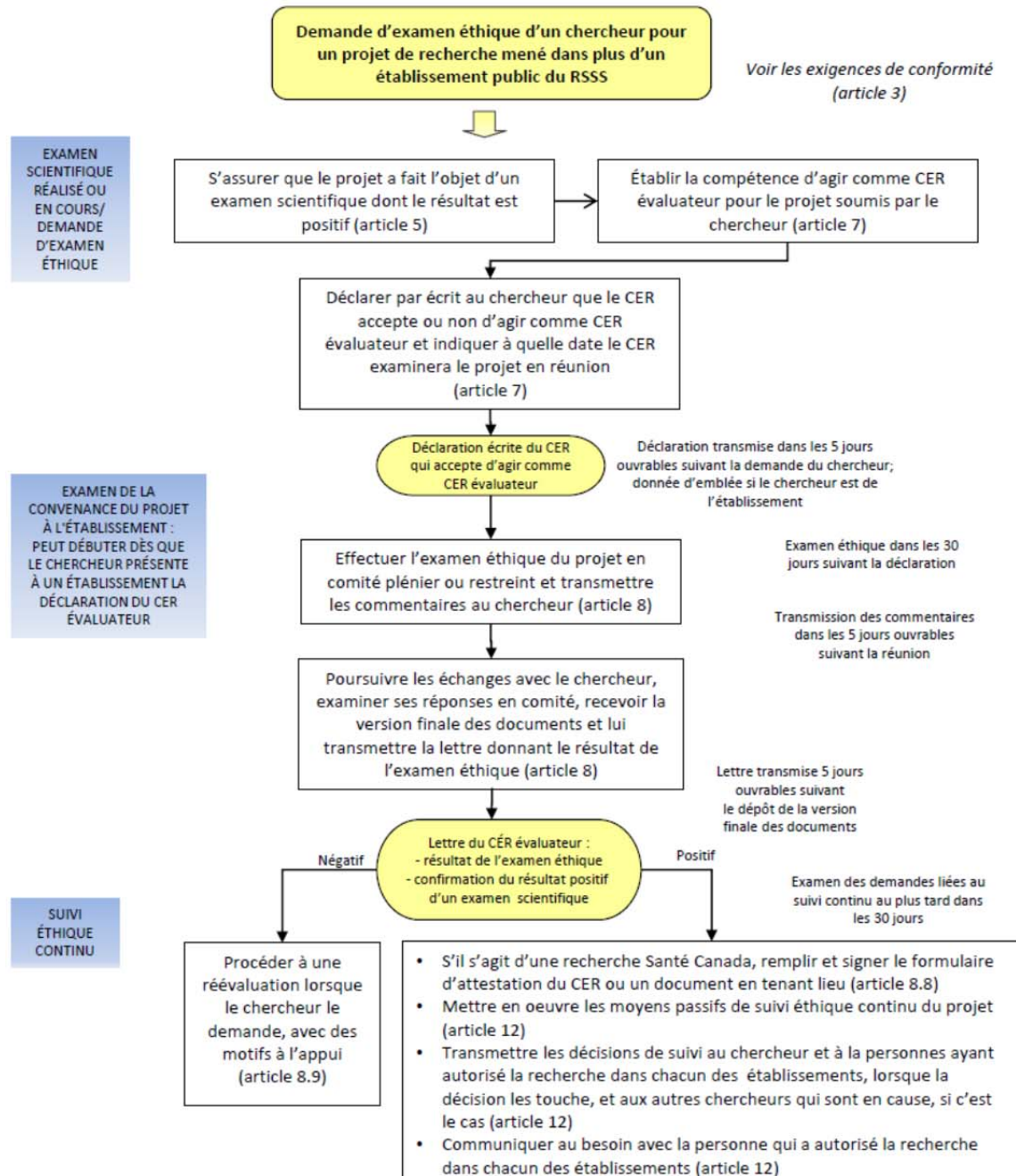
Au Québec, effectif depuis le 1^{er} février 2015, un cadre de référence établit les règles permettant aux établissements publics du RSSS d'autoriser la réalisation d'une recherche dans leurs murs en reconnaissant d'emblée l'examen éthique qui a été effectué par un CÉR désigné du RSSS, que ce CÉR se trouve ou non dans les murs de l'établissement où la recherche doit se dérouler. Ainsi selon ce cadre de référence ministériel, il est prévu que le chercheur qui a demandé au CÉR de son établissement d'agir comme CÉR évaluateur sera responsable de soumettre initialement le protocole d'essai clinique puis, pendant le déroulement du projet, de transmettre au CÉR évaluateur les notifications de suivi qui sont reliées à l'ensemble de la recherche. Les chercheurs qui réalisent le même projet dans les autres établissements transmettront au CÉR évaluateur les notifications de suivi qui se rapportent à la réalisation de la recherche dans leur propre établissement. Dans le présent MON, CÉR réfère au CÉR évaluateur lorsqu'il s'agit d'un projet multicentrique évalué selon le cadre de référence du MSSS. Ce cadre de référence peut être consulté à l'adresse suivante : <http://ethique.msss.gouv.qc.ca/lethique-de-la-recherche/recherche-multicentrique/nouvelles-modalites-de-reconnaissance.html>.

S'il s'agit d'une soumission dans le cadre du processus du MSSS et que le CÉR évaluateur est le CSÉR du CISSS de Laval, le document *Directives à l'intention des chercheurs soumettant un projet multicentrique* fournit des directives générales et une liste des documents exigés par le CSÉR. Ces directives et les formulaires exigés se retrouvent sur le site web du CISSS de Laval à l'adresse internet: <http://www.cssslaval.qc.ca/le-csss-de-laval/enseignement-recherche/comite-scientifique-et-dethique-de-recherche.html>.

Il est de la responsabilité du promoteur-chercheur ou l'investigateur principal / chercheur qualifié d'utiliser la dernière version à jour des documents et des formulaires du CÉR mis à leur disposition. Une lettre de présentation du projet est requise pour tous les projets de recherche présentés au CSÉR. Cette lettre doit décrire les documents soumis en précisant soit un numéro de version ou une date. Un exemple de lettre figure à l'Annexe 27.

Il est à noter que l'approbation éthique ne constitue pas une autorisation de réaliser la recherche au sein de l'établissement. Cette autorisation est octroyée par la personne formellement mandatée à cet effet par l'établissement suite à un examen de la convenance institutionnelle dont il est responsable. Le document *Directives à l'intention des chercheurs soumettant un projet multicentrique* fournit des directives générales et une liste des documents exigés pour l'examen de la convenance institutionnelle. Ces directives se retrouvent sur le site web du CISSS de Laval à l'adresse internet: <http://www.cssslaval.qc.ca/le-csss-de-laval/enseignement-recherche/comite-scientifique-et-dethique-de-recherche.html>. Le schéma suivant illustre le rôle et les responsabilités du CÉR évaluateur (source : <http://ethique.msss.gouv.qc.ca/lethique-de-la-recherche/recherche-multicentrique/cadre-de-referance-2014/schemas.html>).

Rôle et responsabilités du CER évaluateur



5.1. Soumission initiale

- 5.1.1. En préparation à la soumission du protocole au CÉR, l'investigateur principal / chercheur qualifié peut utiliser l'Annexe 21, *Grille de référence de vérification du protocole ou modification au protocole* pour s'assurer que le contenu du protocole ou de la modification au protocole d'essai clinique est en accord avec la section 6 des BPC de la CIH. Si l'annexe est utilisée, il est recommandé de conserver cette grille de vérification avec la documentation essentielle à l'essai, tel que décrit dans le MON_02.
- 5.1.2. L'investigateur principal / chercheur qualifié est responsable de soumettre les documents suivants au CÉR évaluateur et d'en conserver une copie avec les documents essentiels à l'essai :
- a. s'il s'agit d'une demande d'essai clinique, la lettre de non-objection émise par Santé Canada;
 - b. le protocole d'essai complet à être utilisé dans le site;
 - c. les formulaires de consentement éclairé destinés au sujet pressenti, incluant toute traduction qui sera utilisée;
 - d. les méthodes de recrutement des sujets si utilisées (approche initiale aux sujets pressentis, petites annonces, affiche, etc.);
 - e. la documentation écrite à fournir au sujet tel que questionnaires, journal de bord, carnet du participant, fiche d'information, carte de participation, etc.;
 - f. la brochure de l'investigateur (pour les essais avec médicaments) ou monographie du produit, s'il y a lieu;
 - g. les autres renseignements disponibles sur la sécurité du produit de recherche à l'étude, s'il y a lieu;
 - h. les renseignements sur la rétribution / indemnisation des sujets;
 - i. le curriculum vitae et autres documents faisant état des compétences de l'investigateur principal / chercheur qualifié;
 - j. tout autre document exigé par le CÉR, s'il y a lieu.

5.2. Communication durant l'étude

En cours d'essai clinique, il est de la responsabilité du promoteur-investigateur ou de l'investigateur principal / chercheur qualifié :

- 5.2.1. de soumettre au CÉR évaluateur toute modification au protocole d'essai ou au formulaire de consentement éclairé du sujet. Une modification au protocole d'essai concernant un changement logistique ou administratif (ex. : changement de numéro de téléphone, de vérificateur, etc.) doit être soumise au CÉR pour information. Il n'est pas nécessaire d'obtenir une approbation du CÉR pour poursuivre l'essai clinique;
- 5.2.2. de soumettre toute modification ou mise à jour à la brochure d'investigateur ou à la monographie du produit à l'étude pour information. Il n'est pas nécessaire d'obtenir une approbation du CÉR évaluateur pour poursuivre l'essai clinique;
- 5.2.3. de soumettre tout changement significatif ou déviation au protocole. L'investigateur principal / chercheur qualifié peut dévier ou apporter une modification au protocole pour éliminer un danger immédiat pour les sujets participant à l'essai clinique sans obtenir l'approbation préalable du CÉR évaluateur. La déviation ou la modification apportée, les raisons s'y rattachant et, s'il y a lieu, les modifications proposées au protocole doivent être soumises le plus tôt possible (CIH/BPC 4.5.4) :
 - a. au CÉR évaluateur pour qu'il en fasse l'examen et l'approuve;
 - b. au promoteur pour qu'il en donne son acceptation;
 - c. aux organismes de réglementation, par le promoteur- investigateur, s'il y a lieu;
- 5.2.4. de déclarer tout effet indésirable grave survenu chez un sujet de l'étude recruté dans l'établissement et tout effet indésirable sérieux et inattendu concernant un sujet, peu importe sa provenance dans le cas d'essai multicentrique (cette information est acheminée à l'investigateur principal / chercheur qualifié par le promoteur). Pour ce faire, il doit se référer aux exigences particulières du CÉR. Si le CSÉR du CISSS de Laval est le CÉR évaluateur, les exigences de déclaration sont décrites à l'Annexe 16;
- 5.2.5. de soumettre toute nouvelle information qui peut affecter la sécurité ou la conduite de l'essai ou la sécurité du sujet ou sa volonté à poursuivre l'essai. À cet effet, le CSÉR du CISSS de Laval exige également que tout résultat d'analyse intérimaire ou d'analyse des données par un comité de surveillance pour la sécurité lui soit soumis;
- 5.2.6. de décider, selon l'information obtenue et la possibilité de danger immédiat pour le sujet, de freiner le recrutement de sujets dans l'essai clinique dans son centre et d'en informer le CÉR;
- 5.2.7. d'informer rapidement les sujets participant à l'essai clinique et veiller à ce qu'un traitement et un suivi appropriés leur soient fournis en cas d'abandon ou d'interruption prématurée de l'essai clinique par le promoteur ou par le promoteur-investigateur. Il doit également aviser le CÉR et dans le cas du promoteur-

investigateur, s'il y a lieu, les organismes de réglementation, en leur fournissant les raisons pour lesquelles l'essai clinique a été interrompu ou abandonné (CIH/BCP 4.12);

- 5.2.8. de soumettre au CÉR un rapport annuel de suivi de l'essai et une demande de ré-approbation annuelle. Pour ce faire, il doit respecter les exigences du CÉR et compléter le formulaire prévu à cet effet, s'il y a lieu. Il doit obtenir le renouvellement d'approbation avant l'expiration de l'approbation précédente.

5.3. Communication en fin d'étude

- 5.3.1. Le promoteur-investigateur ou l'investigateur principal / chercheur qualifié doit soumettre au CÉR une notification de fin d'étude et un rapport final de l'étude (BPC, CIH 4.13). Pour ce faire, il doit respecter les exigences du CÉR et compléter le formulaire prévu à cet effet, s'il y a lieu.

5.4. Réponse du CÉR évaluateur

- 5.4.1. Le CÉR évaluateur doit s'assurer que les éléments suivants sont inclus dans sa réponse :
- a. l'identification de l'essai clinique et / ou le numéro de protocole;
 - b. le nom et la date de version de tous les documents vérifiés et approuvés par le CÉR;
 - c. la date de revue par le CÉR;
 - d. les décisions / opinions / approbations concernant le projet, incluant les modifications requises s'il y a lieu;
 - e. la date de renouvellement de l'approbation et la durée de celle-ci;
 - f. dans le cas d'une décision négative, les procédures pour en appeler de la décision / opinion du CÉR;
 - g. la signature par le président du CÉR ou son représentant et la date de la réponse;
 - h. toute autre information, s'il y a lieu.
- 5.4.2. L'investigateur principal / chercheur qualifié doit répondre dans un délai raisonnable aux recommandations du CÉR évaluateur à la suite du dépôt d'un nouveau projet ou lors de toute demande de précisions supplémentaires.
- 5.4.3. L'investigateur principal / chercheur qualifié doit s'assurer de conserver une traçabilité de la réponse du CÉR avec les documents essentiels de l'étude.

5.4.4. Dans le cas d'essai clinique avec médicaments de phase I, II et III, l'investigateur principal / chercheur qualifié doit s'assurer que le formulaire *Attestation du comité d'éthique pour la recherche* (ACER/REBA), ou tout autre document incluant les mêmes éléments que ce formulaire, soit complété et signé par le CÉR. Cette attestation est conservée avec les documents essentiels de l'essai et soumise à Santé Canada uniquement à leur demande.

6. RÉFÉRENCES

Centre de santé et de services sociaux de Laval. MON_02 – Organisation d'un site pour la recherche clinique, 2012.

Centre de santé et de services sociaux de Laval. MON_03 – Équipe de recherche : rôles, responsabilités et délégations des tâches, 2012.

Centre de santé et de services sociaux de Laval. MON_07 – Conduite d'une étude lors d'une soumission pour une demande d'essai clinique au Canada, 2012.

Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval. Directives et formulaires pour soumettre un projet au Comité scientifique et d'éthique de la recherche du Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval. Disponible à <http://www.cssslaval.gc.ca/le-csss-de-laval/enseignement-recherche/comite-scientifique-et-dethique-de-recherche.html> [Consulté le 15 janvier 2016].

Fonds de la recherche en santé du Québec. Standards du FRSQ sur l'éthique de la recherche en santé humaine et l'intégrité scientifique, 2008. [En ligne]. Disponible à http://www.frqs.gouv.qc.ca/documents/10191/186005/Standards_FRSQ_%C3%A9thique_recherche_humain_2009.pdf/cbeae223-69f0-4438-b8f2-7c8836564ef7 [Consulté le 9 septembre 2015].

Gouvernement du Canada. Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains, 2014. [En ligne]. Disponible à http://www.ger.ethique.gc.ca/pdf/fra/eptc2-2014/EPTC_2_FINALE_Web.pdf. [Consulté le 7 octobre 2015].

Gouvernement du Canada. Règlement sur les aliments et drogues, C.R.C., ch. 870 – Titre 5, Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains, mis à jour le 4 août 2015. [En ligne]. Disponible à http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C_ch._870/page-281.html#h-255 [Consulté le 9 septembre 2015].

Ministère de la Santé et des Services sociaux. Cadre de référence des établissements publics du réseau de la santé et des services sociaux pour l'autorisation d'une recherche menée dans plus d'un établissement, 2014. [En ligne]. Disponible à <http://ethique.msss.gouv.qc.ca/lethique-de-la-recherche/recherche-multicentrique/nouvelles-modalites-de-reconnaissance.html> [Consulté le 15 janvier 2016].

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
23-déc-2013	v01	
11-fév-2016	v02	<p>Modification à la présentation visuelle afin de respecter le format utilisé par N2 (Réseau des réseaux)</p> <p>Suite à la modification de la présentation visuelle : ajout d'une section intitulée « Date d'approbation » à la page 1, retrait de la table des matières, retrait de la date d'approbation en pied de page et modification des sections du MON. Le point 1 « Politique » est remplacé par « Objectif(s) », le point 2 précédemment appelé « Objectif(s) » devient « Portée », le point 3 demeure « Responsabilités », un point 4 « Définitions » est ajouté, les points précédents 4 « Procédures » et 5 « Références » deviennent donc 5 et 6 respectivement et ajout du point 7 « Historiques des versions validées » qui contient les informations que l'on retrouvait précédemment à la page 1 des MON.</p> <p>Modification afin de tenir compte du <i>Cadre de référence des établissements publics du réseau de la santé et des services sociaux pour l'autorisation d'une recherche menée dans plus d'un établissement</i> du ministère de la Santé et des Services sociaux en vigueur depuis le 1^{er} février 2015.</p> <p>Modification au point « Portée » pour préciser que ce MON s'applique au personnel de l'Hôpital de la Cité-de-la Santé uniquement, précision rendue nécessaire depuis la fusion ayant mené à la création du CISSS de Laval puisque</p>

		<p>certaines installations du CISSS de Laval ont leurs propres MON.</p> <p>Remplacement de CSSS de Laval par CISSS de Laval partout dans le document en raison du changement de nom de l'institution depuis le 1^{er} avril 2015.</p> <p>La version précédente de ce MON ne traitait que de la présentation initiale d'une étude au CÉR. Des sections ont été ajoutés afin d'intégrer également les communications avec le CÉR en cours et à la fin de l'étude. Le titre du MON a été corrigé en conséquence.</p> <p>Modification des titres de sections pour plus de clarté.</p> <p>Modification du format et mise à jour des références</p> <p>Autres corrections mineures et ajouts dans le document afin d'augmenter la clarté du texte.</p>
--	--	--

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.

ANNEXE 21

Grille référence de vérification du protocole ou modification au protocole

GRILLE RÉFÉRENCE DE VÉRIFICATION DU PROTOCOLE OU MODIFICATION AU PROTOCOLE

# Protocole ou produit de recherche :	
# Version du protocole	Date de version :
# Version de l'amendement	Date de version :

Date de vérification :	Nom du vérificateur :	Signature du vérificateur :
------------------------	-----------------------	-----------------------------

ITEMS QUI DOIVENT ÊTRE INCLUS SELON LE CHAPITRE 6 DES BPC DE LA CIH

#	1.0 Renseignements généraux	Oui	NA	Note(#)
1.1	Le titre du protocole, le numéro d'identification du protocole et, s'il y a lieu, la date et le numéro de toutes les modifications (amendements) au protocole doivent également être indiqués. **ajouter la phase de développement			
1.2	Nom et adresse du promoteur/promoteur-investigateur et du surveillant (s'il s'agit d'une autre personne ex. ORC)			
1.3	Nom et titre de la personne autorisée à signer le protocole et les modifications (amendements) au protocole au nom du promoteur/promoteur-investigateur			
1.4	Nom, titre, adresse et numéro de téléphone de l'expert médical du promoteur/promoteur-investigateur pour l'essai clinique			
1.5	Nom et titre de l'investigateur/chercheur qualifié responsable de la réalisation de l'essai clinique			
1.6	Nom, titre, adresse et numéro(s) de téléphone du médecin qualifié qui sera responsable de toutes les décisions médicales reliées à l'essai clinique			
1.7	Nom, adresse et numéro de téléphone de l'endroit où se déroule l'essai clinique			
1.8	Nom(s) et adresse(s) du(des) laboratoire(s) clinique(s) et autre(s) département(s) technique() ou institution(s) impliqué(s) dans l'essai clinique			
1.9	**Table des matières S'assurer que toutes les pages du protocole ou de l'amendement sont numérotées et que les informations pour chaque section sont bien indiquées dans la table des matières			
1.10	**Liste des abréviations et terminologie S'assurer que cette liste est complète en vérifiant le texte versus la liste des abréviations et la liste des abréviations versus le texte			
#	2.0 Renseignements de base			
2.1	Nom et description des produits de recherche			
2.2	Sommaire des conclusions tirées d'études non cliniques susceptibles d'être significatives sur le plan clinique et d'essais cliniques ayant un rapport avec l'essai			
2.3	Sommaire des risques et des avantages connus et éventuels, le cas échéant, pour les sujets humains			
2.4	Description et justification du mode d'administration, de la posologie, du			

	schéma posologique et de la période de traitement			
2.5	Déclaration indiquant que l'essai sera réalisé conformément au protocole, aux BPC et aux exigences réglementaires applicables			
2.6	Description de la population à étudier			
2.7	Références à la documentation et aux données ayant un lien avec l'essai et servant de renseignements généraux pour l'essai			
#	3.0 Objectifs et but de l'essai			
3.1	Description détaillée des objectifs primaires et secondaires ainsi que du but de l'essai clinique			
#	4.0 Conception de l'essai			
4.1	Énoncé précis des principaux résultats et des résultats secondaires, le cas échéant, à évaluer durant l'essai			
4.2	Description du type d'essai à réaliser (i.e. double insu, contrôlé contre placebo, conception parallèle, etc.) et un schéma de la conception, de la marche à suivre et des étapes de l'essai			
4.3	Description des mesures prises pour réduire ou éviter les biais incluant : a) la distribution au hasard b) le recours d'une méthode à l'insu			
4.4	Description du traitement, de la posologie et du schéma posologique du produit de recherche			
4.5	Description de la forme posologique, de l'emballage et de l'étiquetage du produit de recherche			
4.6	Durée prévue de la participation des sujets et description des étapes et de la durée de toutes les périodes d'essai, notamment le suivi, s'il y a lieu			
4.7	Description des «règles d'arrêt» ou des «critères de poursuite» concernant la participation des sujets à l'essai, en partie ou en totalité			
4.8	Description des procédures de comptabilisation des produits de recherche, y compris les placebos et les comparateurs, le cas échéant			
4.9	Liste des codes utilisés pour la répartition au hasard des traitements et conservation de la clé des codes			
4.10	Description des procédures de bris de code et nom du responsable			
4.11	Identification de toutes les données à consigner directement dans FEC (données non enregistrées au préalable sur papier ou par voie électronique) et devant être considérées comme des données de base			
#	5.0 Choix et retrait des sujets			
5.1	Critères d'inclusion des sujets			
5.2	Critères d'exclusions des sujets			
5.3	Critères de retraits des sujets (abandon du traitement avec le produit de recherche ou de l'essai) et les spécifications de la procédure de retrait			
5.4	Quand et comment retirer un sujet de l'essai ou annuler le traitement avec le produit de recherche			
5.5	Le type de données à recueillir pour les sujets retirés et le moment où ces données doivent être recueillies			
5.6	La façon de faire pour remplacer les sujets, s'il y a lieu			
5.7	Le suivi mené à l'égard des sujets qui ne sont plus traités avec le produit de recherche ou qui ont été retirés de l'essai			
#	6.0 Traitement administré aux sujets			
6.1	Description du traitement à être administré			
6.2	Nom(s) de tous les produits			
6.3	Dose(s) de tous les produits			
6.4	Les schémas posologiques			
6.5	Les voies/modes d'administration			

6.6	Les périodes de traitement incluant les périodes de suivi pour chaque sujet faisant partie d'un groupe ou sous-groupe traité avec le produit de recherche ou participant à l'essai			
6.7	Médicaments/traitements autorisés et non autorisés avant ou durant l'essai			
6.8	Méthodes de surveillance concernant la conformité de l'essai			
#	7.0 Évaluation de l'efficacité			
7.1	Description des paramètres d'efficacité			
7.2	Méthodes et intervalles pour évaluer, consigner et analyser les paramètres d'efficacité			
#	8.0 Évaluation de la sécurité			
8.1	Description des paramètres de sécurité			
8.2	Méthodes et intervalles pour évaluer, consigner et analyser les paramètres de sécurité			
8.3	Procédures pour obtenir les rapports et pour consigner et signaler les incidents thérapeutiques et les maladies intercurrentes			
8.4	Type de suivi offert aux sujets ayant subi des incidents thérapeutiques et la durée de ce suivi			
#	9.0 Statistiques			
9.1	Description des méthodes statistiques à utiliser, y compris le calendrier de toutes les analyses périodiques prévues			
9.2	Nombre de sujets prévus. Pour les essais multicentriques, le nombre de sujets prévu pour chaque centre doit être indiqué			
9.3	Raisons du choix de la taille de l'échantillon, y compris des commentaires (ou des calculs) sur la puissance de l'essai et une justification clinique			
9.4	Niveau de signification à utiliser			
9.5	Critères d'abandon de l'essai			
9.6	Méthodes pour tenir compte des données manquantes, inutilisées ou erronées			
9.7	La marche à suivre pour signaler tous les écarts par rapport au plan statistique original doit être décrite et justifiée dans le protocole ou dans le rapport final (s'il y a lieu)			
9.8	Choix des sujets à inclure dans les analyses (tous les sujets choisis au hasard, tous les sujets ayant reçu une dose, tous les sujets admissibles, tous les sujets évaluables, etc.)			
#	10.0 Accès direct aux données/documents de base			
10.1	Le promoteur/promoteur-investigateur doit s'assurer que le protocole ou toute autre entente écrite précise que les investigateurs/établissements autoriseront la surveillance, les vérifications, l'examen par le CEE/CEI et les inspections réglementaires liés à l'essai, en permettant l'accès direct aux données/documents de base			
#	11.0 Contrôle et assurance de la qualité			
11.1	Détails de la surveillance, des vérifications et inspections réglementaires			
#	12.0 Éthique			
12.1	Description des considérations éthiques et légales en relation avec l'essai			
#	13.0 Traitement des données et tenue des dossiers (période de rétention)			
13.1	Pour le protocole d'essai, les amendements, la documentation et les procédures d'archivage			
#	14.0 Financement et assurance			
14.1	Le financement et l'assurance peuvent être inclus s'ils ne sont pas traités ou spécifiés dans un document séparé			
#	15.0 Règles en matière de publication			

15.1	Définir les politiques de publication du protocole et du rapport d'essai si elles ne sont pas décrites dans un document séparé			
15.2	Références : vérifier la consistance du texte versus les références et les références versus le texte			
#	16.0 Signature			
16.1	Annexes : vérifier la constance du texte versus les annexes et les annexes versus le texte			
16.2	La vérification complète du protocole ou de l'amendement au protocole inclut une preuve de lecture et de conformité à la réglementation en vigueur et aux BPC Protocole et amendement au protocole doivent avoir un espace dédié à la confirmation de lecture par l'investigateur (pour signature) et un espace pour dater cette lecture			
#	17.0 Autre			
17.1	Optionnel : présentation des procédures requises pour chaque visite sous forme de table			

# note	Notes ou commentaires

ANNEXE 27

Exemple de lettre de soumission de documents au CÉR

[Imprimer sur papier en-tête ou insérer le logo]

Date de soumission

(Nom du comité d'éthique de la recherche)
(Adresse du comité d'éthique de la recherche)

Objet : Demande d'approbation

Protocole : (Numéro de protocole) (Date et numéro de la version du protocole)
(Titre du protocole)

Monsieur/Madame le/la Président(e) et membres du comité,

En accord avec les règles des *Bonnes pratiques cliniques* de la CIH, je vous fais parvenir la documentation essentielle du protocole mentionné ci-haut pour en obtenir l'approbation par votre comité.

Décrire brièvement l'étude soumise.

Voici les documents soumis pour approbation (lister les documents soumis):

Exemple :

- Formulaire Santé Canada, Attestation du comité d'éthique pour la recherche;
- Protocole (version 0, 2 décembre 2004);
- Modification au protocole (version 1, janvier 2005);
- (Étude avec médicaments) Brochure de l'investigateur (7e édition, novembre 2004);
- Monographie du produit (s'il y a lieu);
- Formulaire de consentement éclairé du sujet - version française, numéro 1 - (daté du 10 décembre 2004);
- Formulaire de consentement éclairé du sujet - version anglaise, numéro 1 - (daté du 10 décembre 2004);
- Publicité, annonce 11X14, en version française et anglaise (datée du 15 décembre 2004);
- S'il y a lieu, autres documents requis par le comité d'éthique.

(S'il y a lieu)

Je joins à ma demande le formulaire de Santé Canada* intitulé '*Attestation du comité d'éthique pour la recherche*', qui doit être complété et signé après approbation.

Je vous remercie de l'attention que vous et votre comité porterez à ce projet, et je vous prie d'agréer, Monsieur/Madame le/la Président(e), l'expression de mes sincères salutations.

Signature de l'investigateur / chercheur qualifié

p.j.