GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES ET DES PROBLÈMES NON ANTICIPÉS

MON13FR05.1

Titre	**Gestion des effets indésirables graves et des problèmes non anticipés**
Codification	**MON13FR05.1**
Date d'approbation du CA (jj-mmm-aaaa)	**28-nov-2022**
Entrée en vigueur (jj-mmm-aaaa)	**17-fév-2025**

Approbation du MON

Nom et titre (Inscrire en lettres moulées)	**Signature**	**Date d'approbation** (jj-mmm-aaaa)
Prof. Hermann Nabi Directeur adjoint à la recherche clinique	Hermann Nabi *Signé électroniquement par : Hermann Nabi Motif : J'approuve ce document. / I approve this document Date : 14 févr. 2025 12:25 EST*	14-févr.-2025
Pascale Levesque-Bernier Responsable des MON	Pascale Levesque-Bernier *Signé électroniquement par : Pascale Levesque-Bernier Motif : J'approuve ce document. / I approve this document Date : 14 févr. 2025 12:26 EST*	14-févr.-2025

Non contrôlé si imprimé

Table des matières

1. Objectif 2
2. Portée 2
3. Responsabilités 2
4. Définitions 3
5. Procédures 3
5.1 Directives générales 3
5.2 Nature des problèmes non anticipés (PNA devant être déclarés au CER du CHU de Québec-Université Laval) 3
5.3 Collecte des données cliniques reliées aux problèmes non anticipés (PNA) ou aux effets indésirables graves (EIG) 4
5.4 Évaluation des PNA ou EIG 5
5.5 Déclaration et suivi des PNA ou EIG 6
5.6 Processus de consentement continu 7

5.7 Gestion des EI/EIG dans les études sans intervention thérapeutique 8

5.8 Exigences additionnelles pour le promoteur-chercheur 8

6. Références 12

7. Historique des versions 13

1. Objectif

Ce mode opératoire normalisé (MON) décrit les différents processus entourant la gestion, la documentation et le suivi des effets indésirables graves et des problèmes non anticipés (PNA) qui peuvent 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 (CER), s'il y a lieu.

2. Portée

Ce MON s'applique à tout projet de recherche impliquant des êtres humains engageant la responsabilité du CHU de Québec-Université Laval ou réalisé sous ses auspices. Il doit être respecté et suivi par toute personne impliquée dans la conduite de ces projets, c'est-à-dire les chercheurs, les promoteurs-chercheurs, les employés, les professionnels ou les étudiants qui œuvrent dans le CHU de Québec-Université Laval qui participent au processus de gestion des effets indésirables graves et des problèmes non anticipés et qui doivent rapporter au chercheur principal tous les effets indésirables graves peu importe leur gravité, que ceux-ci soient prévisibles ou non.

3. Responsabilités

3.1 Le **chercheur principal** est responsable :

3.1.1 De s'assurer de façon continue que le participant est bien informé de l'importance de respecter les consignes relatives au projet de recherche et de rapporter tout problème ou changement noté à son état physique survenant pendant et après l'essai clinique;

3.1.2 De consigner par écrit tous les effets indésirables graves et les problèmes non anticipés ou les anomalies de laboratoire mentionnées dans le protocole comme étant fondamentaux pour les évaluations de l'innocuité du produit à l'étude ou du traitement;

3.1.3 De veiller à ce que des soins médicaux appropriés soient fournis au participant durant et après sa participation à l'essai, pour tout incident thérapeutique lié à l'essai;

3.1.4 De rapporter au promoteur tout effet indésirable grave en respectant les délais établis selon la gravité de l'événement et son caractère prévisible ou non;

3.1.5 De rapporter au CER tous les événements répondant à la définition de PNA à un produit à l'étude ou un traitement, survenus au CHU de Québec-Université Laval et dans les autres sites, si applicable.

Non contrôlé si imprimé

3.2 En plus des responsabilités du chercheur principal mentionnées au point 3.1, **le promoteur-chercheur** est responsable :

3.2.1 De l'évaluation continue de l'innocuité du produit ou du traitement à l'étude;

3.2.2 De rapporter aux organismes réglementaires et aux autres sites, si applicable, toutes les réactions indésirables à un médicament (ou autre) qui sont à la fois graves et inattendues et des résultats susceptibles de nuire à la sécurité des participants, d'avoir une incidence sur le déroulement du projet ou de modifier les fondements de l'approbation favorable du CER quant à la poursuite du projet.

4. Définitions

Pour consulter la liste complète des sigles et acronymes et de la terminologie utilisés dans les MON, se référer à l'adresse suivante :

https://www.crchudequebec.ulaval.ca/plateformes-et-services/recherche-clinique-et-evaluative/modes-operatoires-normalises-mon/

5. Procédures

5.1 Directives générales

5.1.1 Le chercheur principal doit respecter les exigences réglementaires applicables concernant l'obligation de signaler, aux organismes réglementaires et au CER, les effets indésirables graves (EIG) à un médicament (ou autre). Les effets indésirables graves ou les événements imprévus découlant de la recherche doivent être immédiatement signalés au CER.

5.1.2 Les soins médicaux dispensés aux participants ainsi que les décisions prises en leur nom doivent toujours être supervisés par un médecin qualifié.

5.2 Nature des problèmes non anticipés (PNA devant être déclarés au CER du CHU de Québec-Université Laval)

⚠ Cette section s'applique aux projets qui sont suivis par le CER du CHU de Québec-Université Laval. Les directives concernant les PNA peuvent varier d'un CER à l'autre. Le CER responsable du projet doit rendre accessibles au chercheur principal les directives souhaitées.

5.2.1 Un événement, quelle que soit sa nature, doit être rapporté rapidement au CER uniquement s'il répond aux trois (3) critères suivants :

a. L'événement est **inattendu** ET
b. Il est relié ou **possiblement relié** avec la participation au projet de recherche ET
c. Il **expose le participant à un risque accru comparativement à ce qui avait initialement été prévu.**

Non contrôlé si imprimé

Les PNA doivent correspondre à ces trois (3) critères pour être déposés au CER du CHU de Québec-Université Laval.

Un problème non anticipé peut être un effet indésirable ponctuel, un ensemble d'effets indésirables ou une situation sans lien avec l'innocuité du traitement à l'étude.

5.2.2 C'est l'évaluation faite par le chercheur principal (ou co-chercheur délégué) qui détermine s'il s'agit d'un effet grave, inattendu et relié et qui décide si le CER doit en être informé.

5.2.3 La notion d'exposition à un risque accru mérite clarification. Ainsi, certaines toxicités typiques de produits à l'étude peuvent guider le chercheur dans sa prise de décision; une insuffisance hépatique fulminante par exemple pourrait paraître suspecte. Une augmentation marquée et inexpliquée d'un effet indésirable de moindre gravité répond aussi au critère du risque accru, par exemple l'apparition de diabète. L'échec d'un traitement expérimental nécessitant une intervention de sauvetage risquée pourrait aussi constituer un PNA, par exemple l'échec imprévu d'une endoprothèse nécessitant un pontage aorto-coronarien.

5.2.4 Des éléments sans lien avec l'innocuité du traitement à l'étude peuvent aussi répondre à la définition de PNA. Par exemple, une pandémie peut compromettre la mise en œuvre d'un projet en vaccination; la pénurie d'un médicament comparateur peut rendre impossible la réalisation d'un projet; l'accès à un nouveau médicament plus efficace peut rendre un essai clinique obsolète ou une publication récente peut mettre en évidence que l'un des bras du projet est maintenant cliniquement inadéquat.

5.2.5 De façon générale, un PNA rapporté par le promoteur exige la mise en place d'un amendement au protocole et/ou d'une mise à jour de la brochure de l'investigateur et/ou du formulaire d'information et de consentement, de façon à apporter les mesures visant à atténuer l'augmentation du risque associé au PNA.

5.3 Collecte des données cliniques reliées aux problèmes non anticipés (PNA) ou aux effets indésirables graves (EIG)

Tous les effets indésirables survenant pendant et après le projet doivent être documentés. Généralement, la période couverte après la fin du traitement est de 30 jours; une période plus longue pourrait être prévue dans le cas d'utilisation de médicaments ayant une demi-vie élevée impliquant un suivi au-delà des 30 jours. Ces données permettront d'établir le degré d'intensité de l'incident et l'imputabilité (causalité à l'égard du produit à l'étude) au traitement, si applicable. Elles faciliteront également la rédaction des rapports de déclaration adressés au promoteur et aux instances appropriées. À cet effet, il est donc important que :

5.3.1 Le participant soit informé qu'il est responsable de rapporter tout changement de son état physique, pendant et après l'étude;

5.3.2 Toutes les informations reliées aux PNA recueillies auprès du participant ou de son représentant si applicable, soient consignées, d'une façon précise et standardisée dans

Non contrôlé si imprimé

les documents source, dans le formulaire d'exposé de cas (FEC) et dans les formulaires spécifiques de déclaration s'il y a lieu, à moins d'être spécifié autrement dans la documentation du projet;

5.3.3 Tout soit mis en place afin de colliger systématiquement toutes les informations nécessaires telles que la chronologie de l'événement (par exemple date de début et date de fin), les anomalies de laboratoire jugées cliniquement significatives, les données de comorbidité, la médication concomitante, le lien de causalité à l'égard du produit de recherche, le diagnostic et les symptômes présentés si aucun diagnostic n'a été établi.

5.4 Évaluation des PNA ou EIG

5.4.1 Tous les effets indésirables, peu importe leur gravité, de même que toute anomalie de laboratoire, doivent être rapportés au chercheur principal pour évaluation.

5.4.2 En fonction des données recueillies, le chercheur principal (ou co-chercheur délégué) doit procéder à l'évaluation clinique de l'événement et fournir au participant les soins médicaux appropriés. Ceci comprend l'évaluation et la documentation de :

L'intensité : l'intensité d'un événement 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'événement en soi, par exemple, une céphalée sévère, peut être mineure, cet événement ne demandant pas une déclaration immédiate au promoteur/promoteur-chercheur et aux 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 participant. Le caractère grave d'un incident sert de guide pour définir s'il doit être signalé. De façon générale, on considère un événement grave s'il répond à l'un des critères suivants :

- Entraîne le décès du participant;
- 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.

Il est important de noter que la définition de gravité peut varier selon le type d'étude.

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 comité d'éthique de la recherche.

Non contrôlé si imprimé

La causalité : dans le cas d'essais cliniques avec 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, 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, mais si on interrompt le produit à l'étude pour le réintroduire par la suite, un lien de causalité pourrait se préciser.

5.4.3 Les rapports périodiques reçus des promoteurs devraient être révisés par le chercheur principal et cette révision devrait être documentée.

5.5 Déclaration et suivi des PNA ou EIG

La déclaration des événements indésirables permet d'améliorer la connaissance du profil du produit ou du traitement à l'étude et garantit la sécurité et le bien-être des participants, principes fondamentaux des BPC.

A. **Auprès du promoteur**

5.5.1 Le chercheur principal doit :

a. Signaler au promoteur tous les effets indésirables graves (EIG) dès la prise de connaissance de ceux-ci, sauf ceux qui, selon le protocole ou un autre document (p. ex., brochure de l'investigateur), n'ont pas besoin d'être signalés de toute urgence. Ces rapports urgents doivent être suivis rapidement par des rapports détaillés écrits;

b. Signaler, conformément aux exigences en matière de rapports et aux délais spécifiés au protocole, les EIG ou les anomalies de laboratoire mentionnées comme étant fondamentaux dans le protocole pour l'évaluation de l'innocuité;

c. Fournir au promoteur et au CER, en cas de décès, toute information additionnelle requise (p. ex., rapports d'autopsie, rapports médicaux finaux, etc.).

5.5.2 Le lien de causalité entre l'EIG et le produit de recherche doit être indiqué sur le rapport, même si l'information est partielle. Cette évaluation par le chercheur principal permettra au promoteur de respecter ses obligations réglementaires concernant les déclarations à caractère rapide.

5.5.3 Tout EIG imprévisible/inattendu survenu après la fin de l'essai (par exemple : 30 jours après la prise du produit de recherche) et ayant une relation causale raisonnable avec le produit ou traitement de recherche doit également être déclaré au promoteur selon les modalités décrites dans le protocole de recherche ainsi qu'au CER.

B. **Auprès du Comité d'éthique de la recherche (CER) du CHU de Québec-Université Laval**

5.5.4 Les délais pour la déclaration au CER suivant la prise de connaissance d'un PNA sont :

- **7 jours civils** s'il a eu lieu au CHU de Québec-Université Laval;

Non contrôlé si imprimé

- **14 jours civils** pour les autres cas.

> Il est à noter que lors d'un projet de recherche multicentrique, les critères pour déterminer si un PNA doit être déclaré sont ceux du CÉRÉ.

5.5.5 Le chercheur doit aviser le CÉRÉ :

- **Via Nagano** : en remplissant le formulaire requis pour les problèmes non anticipés et en annexant à cette notification toute autre documentation pertinente (rapports médicaux, d'autopsie, autres) en lien avec l'événement, incluant la copie du rapport transmis au promoteur, le cas échéant.

5.5.6 Le chercheur est invité à déposer un ou des rapports périodiques suite à l'acquisition d'informations significatives concernant l'évolution de l'événement, ainsi qu'un rapport final à sa résolution.

5.5.7 Le CER, sur la base des informations obtenues, détermine si des actions spécifiques ou additionnelles à celles mises en place par le promoteur doivent être entreprises afin d'atténuer le risque encouru par les participants. Le comité en fera alors part au chercheur.

5.5.8 Si le chercheur détermine que l'EIG ne doit pas être rapporté parce qu'il ne répond pas aux trois critères requis définis au point 5.2.1, mais que le promoteur émet un avis contraire à ce sujet, l'EIG devra tout de même être soumis au CER conformément aux directives du promoteur.

> Pour plus d'informations, référer à la procédure du CER pour la « Déclaration des effets secondaires » (CER-OPE-002-1) disponible dans Nagano.

5.6 Processus de consentement continu

5.6.1 La connaissance d'un événement indésirable nouvellement documenté s'inscrit dans le principe du consentement continu. Le promoteur-chercheur/chercheur principal indiquera au CER la méthode la plus appropriée, selon lui, d'en informer le participant et le CER l'évaluera. Les méthodes habituelles sont :

a. Que les participants déjà enrôlés soient informés par le biais d'une lettre; ou

b. Qu'ils signent un addenda au FIC ou un nouveau FIC incluant cette nouvelle information.

Le CER évalue s'il est pertinent d'informer le participant qui a cessé de recevoir le traitement à l'étude et informera le chercheur de sa décision.

> Le CER s'appuie sur les lignes directrices formulées dans l'EPTC2 :
>
> « Si les nouveaux renseignements peuvent avoir une incidence sur le bien-être de tous les participants, les chercheurs et les CER ont l'obligation d'en informer tous les participants, y compris les anciens participants. Si les nouveaux renseignements touchent uniquement les participants

Non contrôlé si imprimé

actuels à l'essai, le CER peut juger inutile d'informer les anciens participants. Cependant, les chercheurs peuvent choisir de communiquer ces renseignements à tous les participants. »

Le consentement doit être maintenu tout au long du projet de recherche. Le chercheur principal a donc la responsabilité d'informer les participants et le CER de toute modification apportée au projet de recherche pouvant avoir une incidence pour le participant, notamment lorsque ces modifications sont liées aux risques ou aux bénéfices potentiels. Ainsi, il peut réévaluer son désir de poursuivre sa participation à la lumière de la nouvelle information qui lui a été communiquée.

5.7 Gestion des EI/EIG dans les études sans intervention thérapeutique

Dans les projets cliniques sans intervention thérapeutique, les procédures décrites aux points précédents devraient être suivies pour :

a. Assurer une standardisation dans la collecte de données cliniques;
b. Évaluer le degré d'intensité et le lien de causalité avec la participation au projet;
c. Établir un suivi adéquat auprès du participant;
d. S'assurer que tous les incidents sont déclarés au CER et au promoteur, si applicable;

5.8 Exigences additionnelles pour le promoteur-chercheur

En plus des exigences pour le chercheur principal définies dans les points 5.1 à 5.7, le promoteur-chercheur d'essai clinique doit s'assurer d'être conforme aux points suivants :

5.8.1 Il est important d'harmoniser le processus de collecte, d'évaluation et de communication des données sur les PNA. À cet effet, les procédures pour consigner et signaler les effets indésirables graves doivent être décrites dans le protocole de recherche.

5.8.2 Le protocole de recherche devrait détailler les suivis médicaux à offrir aux participants ayant subi des effets indésirables **anticipés et non anticipés**.

À chaque lieu d'essai clinique, les soins de santé et les décisions médicales dans le cadre de l'essai clinique relèvent du chercheur qualifié de ce lieu.

Malgré ces précisions, le chercheur principal d'un site demeure seul responsable du suivi médical de ces participants et peut dévier du protocole quant à la gestion des effets indésirables dans l'intérêt supérieur de ceux-ci. Le protocole de recherche doit également spécifier le plus précisément possible les actions à prendre quant aux visites de suivi, aux reports de traitements, etc., pour les participants ayant subi ce type d'incident.

5.8.3 Dans le cadre d'un essai clinique, le promoteur-chercheur doit s'assurer que la brochure de l'investigateur (BI), y compris tous les renseignements relatifs à l'innocuité et le statut global, soit examinée au moins tous les ans et plus souvent au besoin. Une révision plus fréquente peut s'avérer nécessaire selon le stade de développement du produit et l'obtention de nouveaux renseignements pertinents.

Non contrôlé si imprimé

a. Si le promoteur-chercheur prévoit de soumettre une demande d'essai clinique (DEC) à Santé Canada ou s'il prévoit ou est tenu de soumettre une MDEC ou une NDEC, la BI mise à jour doit être transmise avec la demande;
b. Si le promoteur-chercheur n'a pas à soumettre de DEC, MDEC ou NDEC à Santé Canada, la BI mise à jour doit être soumise séparément sous la forme d'une NDEC et comprendre un énoncé confirmant que le protocole et/ou le formulaire de consentement de tous les essais en cours ne nécessite aucune modification suite à la mise à jour de la BI;
c. Dans tous les cas, la BI mise à jour doit être accompagnée d'une liste des modifications qui décrit clairement les sections qui ont changé, y compris une justification pour chaque changement.

Si applicable, conformément aux BPC de la CIH, les nouveaux renseignements à inclure dans la BI peuvent être d'une telle importance qu'ils doivent être transmis au chercheur principal ainsi qu'au CER ou aux organismes de réglementation avant leur inclusion dans une BI révisée. Dans de tels cas, les procédures décrites dans le MON05 doivent être suivies.

5.8.4 Le contenu de la BI ou de la modification à la BI doit être écrit en accord avec les Bonnes pratiques cliniques de la CIH, section 7 (*Brochure de l'investigateur*).

5.8.5 Le promoteur-chercheur doit conserver les registres suivants avec la documentation essentielle à l'essai :

a. Un exemplaire de toutes les versions de la brochure d'investigateur ;
b. Un registre sur toutes les modifications apportées à la brochure du chercheur et les motifs de celles-ci, ainsi que les documents les justifiant;
c. Un registre sur tous les effets indésirables liés au produit de recherche, survenus au Canada ou à l'étranger, ainsi que les indications du produit de recherche et sa forme posologique au moment où l'effet indésirable est survenu.

5.8.6 Le promoteur-chercheur doit soumettre aux organismes de réglementation toutes les mises à jour et tous les rapports périodiques concernant l'innocuité, conformément aux exigences réglementaires applicables.

5.8.7 Le promoteur-chercheur doit informer rapidement tous les chercheurs/établissements et tous les organismes de réglementation concernés des résultats susceptibles de nuire à la sécurité des participants, d'avoir une incidence sur le déroulement de l'essai ou de modifier les fondements de l'approbation/opinion favorable du CER quant à la poursuite de l'essai.

5.8.8 **Déclaration et suivi des PNA ou EIG**

a. Le promoteur-chercheur doit respecter les exigences réglementaires de Santé Canada concernant la déclaration rapide des EIG inattendus et pour lesquels un doute raisonnable de relation de cause à effet avec le produit à l'étude ne peut être éliminé.

b. Tous les événements indésirables qui sont à la fois graves et inattendus doivent faire l'objet d'une déclaration rapide.

c. Délais prescrits pour la déclaration des EIG/EI fatals ou menaçant la vie :

Essais avec médicaments

- Dans les **7 jours civils** qui suivent la prise de connaissance de l'événement;
- Un rapport exhaustif de la situation doit suivre dans les **8 jours civils** suivants la première communication à Santé Canada.

Essais avec instruments médicaux

- Dans les **10 jours civils** 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 participant, d'un utilisateur ou d'une autre personne.

d. Délais prescrits pour la déclaration des EIG/EI non fatals :

Essais avec médicaments

- Dans les **15 jours civils** qui suivent la prise de connaissance de l'événement.

Essais avec instruments médicaux

- Dans les **30 jours civils** qui suivent la prise de 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 participant, d'un utilisateur ou d'une autre personne, mais qui serait susceptible de le faire s'il se reproduisait.

e. L'obligation de faire rapport à Santé Canada dans les plus brefs délais d'un incident avec un instrument médical 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 [1b]).

Pour les essais avec médicaments, les EIG inattendus à la drogue doivent être déclarés à Santé Canada par le promoteur (ou le promoteur-chercheur, si applicable), et ce, qu'ils soient survenus au Canada ou à l'étranger.

f. Si un protocole est assujetti 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 des BPC de la Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH) décrits dans ce MON en ce qui a trait aux produits de recherche.

g. Les effets indésirables graves, mais prévisibles ne doivent pas faire l'objet d'une déclaration rapide. Les événements graves, prévisibles ou non, qui sont observés au cours d'essais cliniques, mais qui ne sont pas considérés comme liés au produit à l'étude ne doivent pas non plus faire l'objet d'une déclaration rapide. De la même façon, les effets indésirables non sérieux, prévisibles ou non, ne doivent normalement pas faire l'objet d'une déclaration rapide, sauf exception tel que décrit au point suivant.

Non contrôlée si imprimé

h. Certaines situations peuvent toutefois exiger une déclaration rapide aux organismes de réglementation. En général, lorsque l'information recueillie pourrait influer sur l'évaluation bénéfices-risques d'un produit médicinal ou justifier l'apport de changement dans l'administration de ce produit ou dans la manière globale de réaliser les essais cliniques, une déclaration rapide s'impose. Par exemple :
   - Pour un effet indésirable grave « prévisible », un accroissement du taux de survenue jugé cliniquement important;
   - Un danger marqué pour la population de patients, comme l'inefficacité d'un produit utilisé pour traiter une maladie menaçant la vie;
   - Un résultat important ayant trait à l'innocuité du produit, provenant d'une étude animale ou humaine toute récente.

i. Le formulaire du CIOMS 1 (*Council for International Organization of Medical Sciences*) est la norme généralement acceptée pour la déclaration rapide d'un EIG. Ce formulaire est disponible à l'adresse :

   https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/05/cioms-form1.pdf

Cependant, toute déclaration rapide, qu'elle soit présentée sous forme de tableau ou de texte suivi, doit comprendre certaines données ou certains éléments d'information de base, peu importe le formulaire ou le format utilisé. La liste des données qu'il est souhaitable d'inclure dans la déclaration figure dans l'Annexe 1 de la Ligne directrice de la CIH thème E2A. Vous pouvez consulter cette ligne directrice à l'adresse suivante : https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/e2a-fra.pdf

j. Le promoteur-chercheur doit faire parvenir rapidement à chaque chercheur principal concerné, aux CER (s'il y a lieu), et aux organismes de réglementation les rapports sur tous les événements indésirables à un médicament qui sont à la fois graves et inattendus.

Non contrôlé si imprimé

6. Références

Cadre réglementaire sur l'organisation et les bonnes pratiques de la recherche au CHU de Québec-Université Laval – 29 novembre 2021.

Canadian Association of Research Ethics Boards (CAREB), *Guidance on Reporting of Unanticipated Problems including Adverse Events to Research Ethics Boards in Canada,* juillet 2010.

Comité d'éthique de la recherche, *Procédure pour la déclaration des effets secondaires*, CER-OPE-002-1 (version 2), 04 octobre 2021

Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH), *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, E2A, version mise en vigueur 1995.**

Groupe consultatif interorganisme en éthique de la recherche (GER)*, Énoncé de politique des trois Conseils, Éthique de la recherche avec des êtres humains* (EPTC2), 2018.

Ligne directrice de la CIH : Les bonnes pratiques cliniques : Addenda intégré de l'E6(R1) ICH thème E6(R2), 2016.

Ministère de la Justice (Canada), *Règlement sur les instruments médicaux*, DORS 98-282, à jour au 22 septembre 2022.

Santé Canada, *Document d'orientation : Titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains »,* GUI-0100, 20 août 2019

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, CIH thème E2A*, 1995.

Santé Canada, *Lignes directrices sur la déclaration obligatoire des incidents liés aux matériels médicaux*, 2011.

Santé Canada, *Règlement sur les aliments et drogues*, partie C, titre 5, « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains », à jour au 22 septembre 2022.

US Department of Health and Human Services - FDA, *Guidance for Clinical Investigators, Sponsors, and IRBs : Adverse Event Reporting to IRBs – Improving Human Subject Protection,* janvier 2009.

Non contrôlé si imprimé

7. Historique des versions

Date d'approbation (jj-mmm-aaaa)	Versions	Pages	Description de la modification
03-sep-2013	01	8	1re version des MON CHU de Québec (suite à la fusion de l'ancien CHA et l'ancien CHUQ), approuvée par le CA du CHU de Québec.
31-jan-2016	02	9	Modification au nom de l'établissement appliquée à tous les MON du CHU de Québec-Université Laval conformément à ce qui a été documenté dans le MON01FR02. Modifier titre « Gestion des réactions indésirables et des incidents thérapeutiques » **pour** « Gestion des effets indésirables et problèmes non anticipés ». Changer « incident thérapeutique » pour « effet indésirable ». Changer « incident thérapeutique grave » pour « effet indésirable grave ». Ajout de problèmes non anticipés. Suppression des terminologies « réaction indésirable » et « réaction indésirable et inattendue à un médicament ». Divers changements mineurs administratifs ne changeant pas le contenu.
01-déc-2017	03	10	Modifications qui seront appliquées à tous les MON du CHU de Québec-Université Laval. Divers changements mineurs administratifs ne changeant pas le contenu. Mise à jour du lien CIOMS.
02-déc-2019	04	12	Ajout d'une section définissant les exigences additionnelles pour le promoteur-chercheur. Mises à jour mineures et précisions du texte en fonction de la réglementation et des procédures applicables. Divers changements mineurs administratifs ne changeant pas le contenu.
28-nov-2022	05	14	Retrait du nombre de pages (dans l'en-tête) et ajout de la date d'approbation du CA. Ajout d'une table des matières. Retrait du titre en pied de page.

Non contrôlé si imprimé

			Simplification de la section *Responsabilités* et redistribution des informations importantes dans les sections appropriées du MON. Dans la section *Définitions*, seul un hyperlien conduisant à une liste électronique a été conservé. Modification des termes du point 5.2.1 pour concorder avec ceux utilisés dans la procédure du CER. Clarification au point 5.5.4 pour les critères de détermination d'un PNA en cas d'étude multicentrique. Ajout de la référence à la procédure du CER pour la « Déclaration des effets secondaires » (CER-OPE-002-1). Ajout du terme traitement afin d'être plus inclusif. Modifications et clarifications mineures tout au long du texte.
17-fév-2025	05.1	14	Mise à jours des liens hypertextes

Non contrôlé si imprimé