

Protocole d'essai clinique : préparation et soumission au comité d'éthique de la recherche

TYPE DE DOCUMENT: Procédure	NUMÉRO D'IDENTIFICATION : RE-PRO-MON08
<small>* Écrire le nom de l'acronyme de la direction</small>	
CE DOCUMENT ANNULE LA VERSION QUI PORTAIT LE TITRE SUIVANT :	
MON08 – Protocole ou modification au protocole, soumission au comité d'éthique de la recherche (CER), Centre de santé et de services sociaux de Rimouski-Neigette, 15 janvier 2015.	
CE DOCUMENT S'ADRESSE AUX PERSONNES SUIVANTES :	
Au personnel et gestionnaires de la PDGA – secteur recherche, à l'investigateur / chercheur qualifié et à son équipe, de même qu'à tout le personnel de l'établissement qui travaille à la réalisation d'un essai clinique avec des sujets humains.	
CE DOCUMENT EST ACCESSIBLE :	
<input type="checkbox"/> Répertoire commun <input checked="" type="checkbox"/> Site Internet <input type="checkbox"/> Intranet <input type="checkbox"/> Autre Veuillez préciser	
NOMBRE DE PAGES	14 pages incluant les annexes
RESPONSABLE DE L'APPLICATION	Présidence-direction générale adjointe – secteur recherche
RESPONSABLE DE LA CODIFICATION ET DE LA CONSERVATION DU DOCUMENT	Bureau de la recherche
INSTANCE(S) CONSULTÉE(S)	Présidence-direction générale adjointe – 2019-02-28 Comité d'éthique de la recherche – 2019-02-18
RESPONSABLE DE L'ADOPTION OU DE LA REVISION FINALE	Daniel Côté, PDGA
DATE DE LA MISE EN VIGUEUR	2019-04-30
DATE DE L'ADOPTION OU DATE DE LA REVISION ET NUMERO DE RESOLUTION DU C.A.	2019-03-01
REVISION	La révision s'effectue aux trois ans ou lorsque requis

PROCÉDURE

Protocole d'essai clinique : préparation et soumission au comité d'éthique de la recherche (RE-PRO-MON08)

Présidence-direction générale adjointe – secteur recherche

1^{er} mars 2019

PROTOCOLE D'ESSAI CLINIQUE : PRÉPARATION ET SOUMISSION AU COMITE D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE

1. Objectif

Ce mode opératoire normalisé (MON) a pour objectif de décrire la préparation, la soumission et l'approbation d'un protocole ou d'une modification d'un protocole d'essai clinique. Il inclut, sans s'y limiter, (1) les procédures pour s'assurer de la conformité aux exigences réglementaires applicables de tout protocole ou modification au protocole d'essai clinique implanté dans l'établissement; (2) les procédures pour s'assurer du respect du protocole ou de la modification au protocole par les intervenants travaillant à la réalisation d'un essai clinique.

2. Cadre juridique

Les projets de recherche sous l'autorité de Santé Canada doivent se conformer aux « Ligne directrice, Bonnes pratiques cliniques (BPC) : addenda intégré de l'E6(R1) ICH thème E6(R2), Direction générale des produits de santé et des aliments, Santé Canada, 2017-05-25 » et à la Partie C du Titre 5 du Règlement sur les aliments et drogues – Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains (loi sur les aliments et drogues (C.05.001).

3. Champs d'application

Ce MON s'applique au personnel et gestionnaires de la PDGA – secteur recherche, à l'investigateur / chercheur qualifié et à son équipe, de même qu'à tout le personnel de l'établissement qui travaille à la réalisation d'un essai clinique avec des sujets humains.

4. Responsabilités

4.1. La recherche est sous la responsabilité du président directeur-général adjoint (PDGA). À ce titre, le PDGA ou son délégué est responsable de :

- 4.1.1. Approuver ce MON, ou sa mise à jour, selon le processus interne de validation des procédures de l'établissement;
- 4.1.2. Informer les membres du comité d'éthique de la recherche (CER) que ce MON est en application dans son établissement;
- 4.1.3. Implanter et gérer ce MON dans son établissement;
- 4.1.4. Soutenir les investigateurs / chercheurs qualifiés et leurs équipes pour assurer le respect des exigences réglementaires.

4.2. L'investigateur / chercheur qualifié est responsable de :

- 4.2.1. S'assurer que, durant l'essai clinique qu'il supervise, son équipe de recherche se conforme à ce mode opératoire normalisé de site de son établissement.

4.3. Le promoteur est responsable de :

- 4.3.1. S'assurer que, l'essai se déroule conformément aux bonnes pratiques cliniques, dans le site de l'investigateur / chercheur qualifié.

5. Procédures

5.1. Préparation du protocole ou de la modification au protocole

- 5.1.1. Le contenu du protocole d'essai ou de la modification au protocole d'essai doit être conforme aux éléments de la section 6 des BPC de la CIH.
- 5.1.2. Lorsqu'un projet est initié par un investigateur / chercheur qualifié, il est responsable de la rédaction du protocole ou de la modification au protocole d'essai clinique en accord avec les BPC. Cette tâche peut être déléguée à un autre membre de l'équipe de recherche et doit être documentée tel que décrit dans le MON03. Pour permettre sa vérification, l'annexe 1, *Référence de vérification du protocole ou de la modification au protocole*, et l'annexe 2, *Confirmation de vérification du protocole ou modification au protocole*, peuvent être utilisées. Il est recommandé de conserver cette documentation de vérification avec la documentation essentielle à l'essai tel que décrit dans le MON02.
- 5.1.3. La date et la version doivent être clairement identifiées sur chaque page du protocole ou d'une modification au protocole d'essai.
- 5.1.4. Si des modifications au protocole doivent être faites ou si de nouvelles informations deviennent disponibles, une modification au protocole d'essai doit être rédigée pour inclure ces nouvelles informations. Dans ce cas, le repérage des versions validées du protocole d'essai ou de la modification au protocole d'essai doit être effectué.
- 5.1.5. S'il y a lieu qu'une tierce personne (ex. expert médical) soit invitée à commenter le protocole d'essai ou la modification, les commentaires de l'expert devront être conservés.
- 5.1.6. Un protocole d'essai clinique doit habituellement contenir, sans s'y limiter les énoncés ci-dessous :
 - a) Renseignements généraux, notamment l'identification du protocole, l'identification du promoteur et de l'organisme de recherche sous contrat (ORC) s'il y a lieu, l'identification des responsables de l'essai chez le promoteur. Identification de l'investigateur / chercheur qualifié responsable de l'essai dans l'endroit où se déroulera l'essai;
 - b) Renseignements de base, notamment la description des produits à l'essai, le sommaire des risques et avantages, description du mode d'administration et de la posologie, description de la population ciblée;
 - c) Objectifs et but de l'essai;
 - d) Conception de l'essai;
 - e) Choix et retrait des sujets;
 - f) Traitement administré aux sujets;
 - g) Évaluation de l'efficacité;

- h) Évaluation de l'innocuité;
- i) Statistiques;
- j) Accès direct aux documents / données de base;
- k) Contrôle et assurance de la qualité;
- l) Description des considérations éthiques;
- m) Traitement des données et tenue des dossiers;
- n) Financement et assurance;
- o) Règles en matière de publication.

5.2. Soumission du protocole ou de la modification au protocole

- 5.2.1. Dans le cadre d'essais cliniques avec médicaments de phases I, II et III ou d'essais cliniques avec instruments médicaux de classes II, III et IV, le promoteur est responsable de soumettre le protocole ou la modification au protocole aux autorités nationales et internationales, s'il y a lieu. En outre, une demande d'essai clinique (DEC) ou une demande de modification à un essai clinique (MDEC) doit être déposée à Santé Canada, tel que décrit dans le MON07.
- 5.2.2. L'investigateur / chercheur qualifié est responsable de soumettre le protocole d'essai clinique ou la modification au protocole d'essai clinique au CER. Cette tâche peut être déléguée à un autre membre de l'équipe d'essai clinique. Il est recommandé de documenter cette délégation de tâche tel que décrit dans le MON03.
- 5.2.3. En préparation à la soumission du protocole au CER, l'investigateur / chercheur qualifié, peut utiliser l'annexe 1, *Référence de vérification du protocole ou de la modification au protocole* et l'annexe 2, *Confirmation de vérification du protocole ou de la modification au protocole* pour s'assurer que le contenu du protocole ou de la modification au protocole d'essai clinique est en accord avec les BPC, section 6 de la CIH. Si les annexes sont utilisées, il est recommandé de conserver cette documentation de vérification avec la documentation essentielle à l'essai tel que décrit dans le MON02.
- 5.2.4. L'investigateur / chercheur qualifié est responsable de soumettre au promoteur toute modification du protocole d'essai clinique requise par le CER.
- 5.2.5. L'investigateur / chercheur qualifié doit préparer un dossier répondant aux exigences du CER évaluateur. Dans le cas où le CER évaluateur désigné est celui du CISSS du Bas-Saint-Laurent, la liste des documents à soumettre et les exigences du CER, sont disponibles sur le site Internet de l'établissement.
- 5.2.6. Une modification au protocole d'essai concernant un changement logistique ou administratif (i.e. changement de numéro de téléphone, de vérificateur, etc.) doit être soumise annuellement au CER pour information. Il n'est pas nécessaire d'obtenir une approbation du CER pour poursuivre l'essai clinique.
- 5.2.7. Les commentaires et demandes de modification émis par les autorités réglementaires ou par le CER, devront être retournés à l'investigateur / chercheur principal ou à l'auteur du protocole ou de la modification au protocole d'essai.
- 5.2.8. L'investigateur / chercheur qualifié peut apporter une variante ou une

modification au protocole pour éliminer un danger immédiat pour les sujets participant à l'essai clinique sans obtenir l'approbation du CER. La variante ou la modification apportée, les raisons s'y rattachant et, s'il y a lieu, les modifications proposées au protocole doivent être présentées le plus tôt possible :

- a) Au CER pour qu'il en fasse l'examen et l'approuve;
- b) Au promoteur pour qu'il donne son acceptation;
- c) Aux organismes de réglementation, par le promoteur / investigateur, s'il y a lieu.

5.2.9. Lorsqu'un protocole d'essai clinique ou une modification au protocole d'essai clinique a été soumis à Santé Canada et / ou à la FDA (U.S. Food and Drug Administration), le promoteur doit fournir à l'investigateur / chercheur l'avis de conformité émis par ces autorités réglementaires. Ce document devrait être soumis au CER, tel que décrit dans le MON15.

5.2.10. L'investigateur / chercheur qualifié doit déclarer au CER les déviations au protocole, tel que décrit dans le MON14.

5.3. Approbation du protocole ou de la modification au protocole

5.3.1. Dans le cadre d'essais cliniques avec médicaments de phases I, II et III ou d'essais cliniques avec instruments médicaux de classes II, III et IV, le protocole d'essai clinique ou la modification au protocole d'essai doit d'abord être soumis aux autorités nationales et internationales. S'il y a lieu, le protocole d'essai ou la modification au protocole d'essai est révisé en accord avec les demandes des autorités mentionnées.

5.3.2. Avant le début de chaque essai clinique, l'investigateur / chercheur qualifié doit soumettre son projet à un triple examen (éthique, scientifique et de convenance) et obtenir l'autorisation de la personne formellement mandatée dans son établissement, en conformité avec la réglementation en vigueur et tel que décrit dans le *Cadre réglementaire sur l'organisation et les bonnes pratiques en recherche de l'établissement* et dans les MON02, MON06 et MON09.

5.3.3. Si des changements au protocole doivent être apportés ou de nouvelles informations deviennent disponibles, le protocole d'essai ou la modification au protocole d'essai révisé doit être soumis aux différentes autorités concernées par le promoteur ainsi qu'au CER par l'investigateur / chercheur qualifié.

5.3.4. Lors de l'examen éthique du protocole d'essai ou de la modification au protocole d'essai, les demandes du CER sont acheminées au promoteur par l'investigateur / chercheur qualifié pour corrections. Le promoteur révisé le protocole d'essai ou la modification au protocole d'essai en accord avec les demandes du CER.

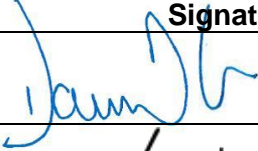

5.3.5. La version originale du protocole d'essai ainsi que toute modification au protocole d'essai doivent être conservées par le promoteur et par l'investigateur / chercheur qualifié.

5.3.6. Toutes les versions approuvées durant l'étude du protocole d'essai ou des modifications au protocole doivent être conservées dans la documentation essentielle à l'essai, tel que décrit dans le MON02.

6. Historique des versions approuvées

Date	Version	Pages	Description modification
2015-01-15	01	15	Création initiale du MON08 par le CSSS de Rimouski-Neigette
2019-03-01	02	14	Mise à jour du MON08

7. Approbation du MON

Nom et titre	Signature	Date
Daniel Côté Président-directeur général adjoint		2019-03-01
Alexandra Dubé Loubert Adjointe au PDGA – secteur recherche		2019-03-01

8. Références

Fonds de recherche du Québec – Santé, Cadre réglementaire des bonnes pratiques de la recherche dans les établissements universitaires de santé du Québec.

Fonds de recherche du Québec – Santé, Modes opératoires normalisés pour assurer les bonnes pratiques cliniques, 2006.

Énoncé de politique des trois Conseils; Éthique de la recherche avec des êtres humains, juin 2003.

Santé Canada, Lois et règlements sur les aliments et drogues – Titre 5 : Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains.

Santé Canada, Ligne directrice de la CIH : Les bonnes pratiques cliniques : Addenda intégré de IÉ6(R1) ICH thème E6(R2), 2017.

RE-PRO-MON02	Organisation d'un site pour la recherche clinique
RE-PRO-MON03	Équipe de recherche clinique : rôles, responsabilités et délégations des tâches
RE-PRO-MON07	Soumission d'une demande d'essai clinique à Santé Canada
RE-PRO-MON09	Processus de consentement et formulaire de consentement éclairé du sujet : de sa préparation à sa soumission au comité d'éthique de la recherche
RE-PRO-MON14	Inconduite scientifique et non-respect du protocole d'essai clinique : comment les gérer
RE-PRO-MON15	Comité d'éthique de la recherche : communication durant l'essai

ANNEXE 1 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 vérification :	Vérificateur qualité : (Nom lettres moulées)	Vérificateur qualité : (Signature)
----------------------------	---	---

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

No	1.0 Renseignements généraux	Oui	N/A	* 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 que le promoteur, 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 liées 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(s) 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			
No	2.0 Renseignements de base	Oui	N/A	* Note
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			

** items ajoutés, non inclus dans la CIH

*Note (voir à la fin du document)

Numéro de protocole	Date de version	Numéro d'amendement	Date de version de l'amendement
---------------------	-----------------	---------------------	---------------------------------

No	2.0 Renseignements de base (suite)	Oui	N/A	* Note
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			

No	3.0 Objectifs et but de l'essai	Oui	N/A	* Note
3.1	Description détaillée des objectifs primaires et secondaires ainsi que du but de l'essai clinique			

No	4.0 Conception de l'essai	Oui	N/A	* Note
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 le FEC (données non enregistrées au préalable sur papier ou par voie électronique) et devant être considérées comme des données de base			

No	5.0 Choix et retrait des sujets	Oui	N/A	* Note
5.1	Critères d'inclusion des sujets			
5.2	Critères d'exclusion des sujets			
5.3	Critères de retrait 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			

*Note (voir à la fin du document)

Numéro de protocole	Date de version	Numéro d'amendement	Date de version de l'amendement
---------------------	-----------------	---------------------	---------------------------------

No	5.0 Choix et retrait des sujets (suite)	Oui	N/A	* Note
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			

No	6.0 Traitement administré aux sujets	Oui	N/A	* Note
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			

No	7.0 Évaluation de l'efficacité	Oui	N/A	* Note
7.1	Description des paramètres d'efficacité			
7.2	Méthodes et intervalles pour évaluer, consigner et analyser les paramètres d'efficacité			

No	8.0 Évaluation de la sécurité	Oui	N/A	* Note
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			

*Note (voir à la fin du document)

Numéro de protocole	Date de version	Numéro d'amendement	Date de version de l'amendement
---------------------	-----------------	---------------------	---------------------------------

No	9.0 Statistiques	Oui	N/A	* Note
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 évaluable, etc.)			

No	10.0 Accès direct aux données/documents de base	Oui	N/A	* Note
10.1	Le promoteur/promoteur-investigateur doit s'assurer que le protocole ou tout 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			

No	11.0 Contrôle et assurance de la qualité	Oui	N/A	* Note
11.1	Détails de la surveillance, des vérifications et inspections réglementaires			

No	12.0 Éthique	Oui	N/A	* Note
12.1	Description des considérations éthiques et légales en relation avec l'essai			

No	13.0 Traitement des données et tenue des dossiers (période de rétention)	Oui	N/A	* Note
13.1	Pour le protocole d'essai, les amendements, la documentation et les procédures d'archivage			

No	14.0 Financement et assurance	Oui	N/A	* Note
14.1	Le financement et l'assurance peuvent être inclus s'ils ne sont pas traités ou spécifiés dans un document séparé			

*Note (voir à la fin du document)

Numéro de protocole	Date de version	Numéro d'amendement	Date de version de l'amendement
---------------------	-----------------	---------------------	---------------------------------

No	15.0 Règles en matière de publication	Oui	N/A	* Note
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			

No	16.0 Signature	Oui	N/A	* Note
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 <i>Bonnes pratiques cliniques</i> 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			

No	17.0 Autre (SVP détaillez)	Oui	N/A	* Note
17.1	* Optionnel : présentation des procédures requises pour chaque visite sous forme de tableau. Suggéré par la majorité des vérificateurs/inspecteurs			

*Note (voir à la fin du document)

No	* Notes ou commentaires

**Centre intégré
de santé
et de services sociaux
du Bas-Saint-Laurent**

Québec 