

Inconduite scientifique et non-respect d'un protocole d'essai clinique : comment les gérer

TYPE DE DOCUMENT: Procédure	NUMÉRO D'IDENTIFICATION : RE-PRO-MON14
<small>* Écrire le nom de l'acronyme de la direction</small>	
CE DOCUMENT ANNULE LA VERSION QUI PORTAIT LE TITRE SUIVANT :	
MON14 – Inconduite scientifique et non-respect du protocole : Comment les gérer, 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	8 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
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 selon le délai requis.

PROCÉDURE

**Inconduite scientifique et non-respect d'un
protocole d'essai clinique : comment les gérer (RE-PRO-
MON14)**

Présidence-direction générale adjointe – secteur recherche

1^{er} mars 2019

INCONDUITE SCIENTIFIQUE ET NON-RESPECT D'UN PROTOCOLE D'ESSAI CLINIQUE: COMMENT LES GÉRER

1. Objectif

Ce mode opératoire normalisé (MON) décrit comment gérer, documenter et soumettre les écarts au protocole et les éléments d'inconduite scientifique. L'objectif de ce MON est de décrire les méthodes de collecte et de documentation des inconduites scientifiques ou de non-respect du protocole et leur soumission aux instances appropriées.

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 MON.

4.3. Le promoteur est responsable de :

- 4.3.1. S'assurer que l'essai se déroule conformément aux BPC dans chaque site d'étude participant.

5. Procédures

5.1. Généralités

- 5.1.1. L'investigateur / chercheur qualifié et l'établissement doivent réaliser l'essai en respectant le protocole approuvé par le promoteur et, s'il y a lieu, par les organismes de réglementation, et pour lequel le CER a donné son approbation. L'investigateur / chercheur qualifié, l'établissement et le promoteur doivent signer le protocole, ou un autre contrat, pour confirmer l'entente.
- 5.1.2. L'investigateur / chercheur qualifié ne doit apporter aucune variante ni aucune modification au protocole sans l'autorisation du promoteur et sans que le CER ait donné son approbation après avoir examiné la modification proposée. Il pourra y avoir exception à cette règle si le changement proposé est nécessaire pour éliminer un danger immédiat pour les sujets participant à l'essai ou s'il concerne uniquement un aspect logistique ou administratif de l'essai (changement de surveillant, de numéro de téléphone, etc.), tel que décrit dans le MON08.
- 5.1.3. L'investigateur / chercheur qualifié ou son délégué doit mettre par écrit et expliquer toute variante apportée au protocole approuvé.
- 5.1.4. L'investigateur / chercheur qualifié doit respecter les exigences réglementaires applicables concernant l'obligation de signaler au CER les non-respects du protocole incluant les variantes ou modifications apportées au protocole pour éliminer un danger immédiat pour les sujets participant à l'essai. Cette transmission d'information au CER doit être documentée et conservée avec la documentation essentielle à l'essai, tel que décrit dans les MON23 et MON02.
- 5.1.5. L'investigateur / chercheur qualifié doit documenter, d'une façon précise et régulière, toute inconduite scientifique ou tout non-respect du protocole dans les documents de base et dans le formulaire d'exposé de cas (FEC) ou tout autre document tel que stipulé au protocole.

5.2. Inconduite scientifique

- 5.2.1. Lors d'un essai clinique, la falsification des données de recherche générées ou documentées et l'omission volontaire de documentation des données constituent une inconduite scientifique.
- 5.2.2. Toute allégation d'inconduite scientifique impliquant un membre de l'établissement (investigateur / chercheur qualifié, personnel de l'établissement) doit être rapportée au directeur responsable de la recherche, au promoteur et au CER. Chaque établissement est responsable de préciser des modalités de traitement face à l'inconduite scientifique.
- 5.2.3. Une inconduite scientifique peut mettre en péril l'intégrité de l'investigateur / chercheur qualifié et de l'établissement. Elle peut également mettre en péril la valeur des données de l'essai clinique qui sont soumises ou publiées et compromettre la mission de la recherche.
- 5.2.4. La responsabilité d'enquêter sur les plaintes et les allégations d'inconduite se rapportant à l'éthique de la recherche et à l'intégrité scientifique appartient à l'établissement.

5.2.5. Tel que défini dans le *Cadre réglementaire sur l'organisation et les bonnes pratiques en recherche au CISSS du Bas-Saint-Laurent*, si une enquête doit être amorcée, la direction responsable de la recherche convient avec la Présidence-direction générale et le conseil d'administration des mesures à prendre pour assurer un examen des plaintes et des allégations d'inconduite garantissant la transparence et le respect des principes de justice naturelle – une audition impartiale, la présomption d'innocence, le droit d'être jugé dans un délai raisonnable, le droit à une décision motivée, etc. Au cours de l'enquête, le projet de recherche est suspendu afin d'assurer la protection des personnes.

5.3. Non-respect du protocole

- 5.3.1. Aucune définition officielle n'existe pour caractériser les déviations au protocole. Il est toutefois d'usage courant de faire une distinction entre les déviations au protocole et les violations de protocole :
- a) Violation de protocole : Non-respect grave du protocole par l'investigateur / chercheur qualifié ou un membre de son équipe pouvant entraîner soit des conséquences sur la sécurité et l'intégrité du patient, soit l'exclusion du patient de l'essai ou des données consignées à son dossier de recherche.
 - b) Déviation au protocole : Non-respect du protocole par l'investigateur / chercheur qualifié ou un membre de son équipe de moindre importance, pouvant, selon le niveau de gravité de la déviation, entraîner ou non des conséquences sur la sécurité et l'intégrité du patient, et/ou sur la qualité des données recueillies.
- 5.3.2. Le protocole doit fournir une méthode pour réduire au minimum le nombre d'irrégularités, dans la conduite de l'essai, qui pourraient nuire à la qualité de l'analyse (exemple : non-respect du protocole, retraits, valeurs manquantes).
- 5.3.3. Le sujet doit être informé de l'importance de se conformer au protocole tel qu'il lui a été expliqué.
- 5.3.4. Le promoteur doit être informé immédiatement de tout non-respect du protocole et doit recevoir les explications pertinentes. Ces non-respects et les actions prises pour rectifier la situation doivent être documentés dans les documents de base.
- 5.3.5. Le degré de validité des résultats finaux et des conclusions de l'essai clinique dépend de la qualité et de l'intégrité des données.
- 5.3.6. Si les critères d'admissibilité sont dépassés régulièrement, le promoteur devra revoir son protocole et si nécessaire apporter des modifications. Les modifications doivent prendre en compte les conséquences statistiques des non-respects au protocole ainsi que la méthodologie à l'insu, s'il y a lieu.
- 5.3.7. Le plan d'analyse statistique doit être préparé au début de l'essai clinique et devrait indiquer comment les non-respects au protocole seront analysés.
- 5.3.8. Le rapport de l'essai clinique doit mentionner la fréquence et le type de non-respects au protocole et expliquer leur effet sur les résultats de l'essai.

5.4. Soumission au comité d'éthique de la recherche de non-respect du protocole



- 5.4.1. L'investigateur / chercheur qualifié devra informer le CER de tout non-respect du protocole sauf si :

- a) Le changement est purement administratif, ex : numéro de téléphone, changement de surveillant, etc.
 - b) Le changement doit être appliqué immédiatement pour le bien-être du sujet.
- 5.4.2. Toute documentation de non-respect du protocole doit être disponible en cas d'inspection par Santé Canada, l'agence américaine Food and Drug administration (FDA), ou par un inspecteur externe mandaté par le promoteur.
- 5.4.3. Tous les non respects qui relèvent des aspects logistiques ou administratifs au déroulement du protocole de l'essai ne devraient pas être soumis au CER.
- 5.4.4. L'investigateur / chercheur qualifié doit faire preuve de jugement dans la soumission ou non des déviations au protocole au CER. L'investigateur / chercheur qualifié étant l'ultime responsable du bon déroulement du projet de recherche dans le lieu de l'essai, il doit, dans le doute, consulter le président du CER.

6. Historique des versions approuvées

Date	Version	Pages	Description modification
2015-01-15	01	7	Création initiale du MON14 par le CSSS de Rimouski-Neigette
2019-03-01	02	8	Mise à jour du MON14

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

CIH, 5 février 1998, E9, Principes statistiques pour les essais cliniques (Santé Canada, février 2003).

CIH, 1996, E3, Structure et contenu des rapports d'étude clinique.

Fonds de recherche du Québec – Santé, Guide d'éthique de la recherche et d'intégrité scientifique, 2003.

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

Québec, L.R.Q., Chapitre S-4.2, partie 1, titre 1, Loi sur les services de santé et les services sociaux.

Santé Canada, Ligne directrice de la CIH : Les bonnes pratiques cliniques : Addenda intégré de

IE6(R1) ICH thème E6(r2), 2017.

RE-PRO-MON02	Organisation d'un site pour la recherche clinique
RE-PRO-MON04	Équipe de recherche clinique : compétence, connaissance et formation
RE-PRO-MON08	Protocole d'essai clinique : préparation et soumission au comité d'éthique de la recherche
RE-PRO-MON23	Sécurité, confidentialité et gestion des données et documents de base dans le cadre d'un essai clinique

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

Québec 