

Modes opératoires normalisés (MON) en recherche

Danièle Hallé
nov 2010



Définition d'un MON

- Un mode opératoire normalisé est une ligne de conduite **détaillée** et **écrite** qui vise à assurer la réalisation **uniforme** d'une tâche particulière dans le processus de la recherche.

3 termes importants :

- détaillée
- écrite
- uniforme

2

Buts des MONs

- Établir des normes claires pour encadrer la conduite en recherche;
- Améliorer la qualité de la recherche clinique;
- Uniformiser les pratiques en recherche (standards internationaux de qualité);
- Répondre aux exigences des commanditaires et de Santé Canada;

3

Buts (suite)

- Assurer la protection des sujets de recherche par les meilleures pratiques cliniques;
- Consigner et présenter les données recueillies en cours d'étude selon des règles bien définies;
- Être conforme aux normes établies par des organismes reconnus si visite d'agrément.

4

Contenu du document

26 modes opératoires normalisés dont :

- Réception, conservation et distribution des médicaments d'étude;
- Entretien des équipements de diagnostic;
- Sécurité et confidentialité des données (dossier patient électronique);
- Conflits d'intérêts;

5

Contenu du document (suite)

- Recrutement des patients (sujets de recherche);
- Procédure de consentement libre et éclairé;
- Droits et protection du patient qui participe à la recherche;
- Préparation pour une visite d'audit ou d'inspection;
- Budget et contrat financier.

6

MON01: Développement, approbation et révision des modes opératoires normalisés

Objectif

- Définir le développement, l'approbation, la validation, l'implantation et la gestion et la mise à jour des modes opératoires normalisés.

MON01: Développement, approbation et révision des modes opératoires normalisés

• Approbation annuelle ou modification des MON de site

- ✓ La révision et l'approbation annuelle par le Directeur du centre de recherche ou son délégué
- ✓ Le changement/modification à un MON de site par le site

MON02: Organisation d'un site pour la recherche clinique

Objectif

- Décrire les procédures à suivre pour assurer l'organisation adéquate d'un site pour la recherche clinique.

MON02: Organisation d'un site pour la recherche clinique

Création de l'équipe de recherche

- L'investigateur doit :
 - ✓ Mener tout essai clinique conformément aux bonnes pratiques cliniques
 - ✓ S'assurer de la formation adéquate sur le protocole, les produits de recherche et les tâches et fonctions liées à l'essai pour le personnel
 - ✓ Posséder les connaissances, la formation et l'expérience nécessaires

MON02: Organisation d'un site pour la recherche clinique

- L'investigateur ou son délégué doit :
 - ✓ Nommer les intervenants, membres de l'équipe de recherche
 - ✓ Définir les rôles de chaque membre de l'équipe et la disponibilité du personnel de relève
 - ✓ Identifier les membres de l'équipe qui ont besoin de formation sur les BPC

MON02: Organisation d'un site pour la recherche clinique

- ✓ Planifier la formation sur le contenu et l'application du protocole
- ✓ Conserver une liste des personnes dûment qualifiées auxquelles il a délégué des fonctions importantes liées à l'essai

MON02 : Organisation d'un site pour la recherche clinique

Évaluation de la faisabilité d'un protocole d'essai

✓ Localisation et besoins de l'équipe de recherche

- Prévoir un emplacement sécurisé avec un accès restreint → confidentialité
- Prévoir des locaux sécurisés si la gestion des données se fait localement

MON02 : Organisation d'un site pour la recherche clinique

Budget et contrat financier

- L'établissement de santé doit :
 - ✓ Connaître les implications financières
 - ✓ Percevoir les frais directs et indirects

MON03 : Équipe de recherche: rôles, responsabilités et délégations des tâches

Objectif

- Identifier tous les intervenants d'une équipe de recherche, de définir leurs rôles, leurs responsabilités et de consigner par écrit la délégation des tâches ou des fonctions de chacun de ces intervenants.

MON03 : Équipe de recherche: rôles, responsabilités et délégations des tâches

Définition des rôles

L'investigateur désigné pour chaque essai clinique est responsable :

- du bien-être des sujets de recherche
- de la conduite de l'essai
- de l'administration du produit de recherche
- de la gestion des besoins locaux et de l'équipe
- du respect des exigences du comité d'éthique
- de la formation de son équipe aux BPC

MON03 : Équipe de recherche: rôles, responsabilités et délégations des tâches

Organisation et gestion d'un essai clinique

- Le promoteur : une personne, une entreprise, un établissement ou un organisme chargé de la mise en oeuvre, de la gestion ou du financement de l'essai clinique
- Le promoteur-investigateur : une personne qui met en oeuvre et réalise l'essai clinique

Responsable de la réalisation d'un essai clinique

- L'investigateur : une personne responsable de la réalisation de l'essai sur les lieux de l'essai
- Le chercheur qualifié

MON03 : Équipe de recherche: rôles, responsabilités et délégations des tâches

Rôles délégués lors d'un essai clinique

- L'investigateur secondaire (co-investigateur)
- Le coordonnateur d'étude
- Le pharmacien
- Les autres intervenants

MON03 : Équipe de recherche: rôles, responsabilités et délégations des tâches

Description des responsabilités

- Le promoteur, promoteur-investigateur
- L'investigateur

Description de délégation des tâches ou attribution de fonctions

- Décrire dans le formulaire de délégation de tâches
- Documenter les signatures et initiales de toutes personnes
- Conserver la liste des personnes déléguées → investigateur

MON03 : Équipe de recherche: rôles, responsabilités et délégations des tâches

Spécifications concernant le produit de recherche

- Produits de recherche : le pharmacien
 - MSSS, Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique, mesure 16.
- Il faut soumettre les médicaments d'expérimentation au même type de contrôle que les médicaments d'ordonnance
 - Échéance

MON04 : Équipe de recherche: compétence, connaissance et formation

Objectif

- Informer tous les intervenants d'une équipe de recherche des exigences qui les concernent en matière de compétence, de connaissance et de formation. Ce MON définit comment ces exigences doivent être documentées.

MON04 : Équipe de recherche: compétence, connaissance et formation

Compétence et connaissance – Curriculum vitae

- Le devoir du médecin est de protéger la vie, la santé, la dignité et l'intimité de la personne
- La déclaration d'Helsinki : toute recherche médicale avec des sujets humains doit être conduite par des personnes scientifiquement qualifiées et sous le contrôle d'un médecin compétent
- Toute personne participant à la réalisation d'un essai doit posséder les connaissances, la formation et l'expérience requise

MON04 : Équipe de recherche: compétence, connaissance et formation

Compétence et connaissance – Curriculum vitae

L'investigateur doit posséder :

- les connaissances
 - la formation
 - l'expérience
- L'investigateur doit conserver une liste des personnes dûment qualifiées et/ou déléguées

MON04 : Équipe de recherche: compétence, connaissance et formation

Compétence et connaissance – Curriculum vitae

– Inscrire sur le formulaire de délégation des tâches ou attribution des fonctions :

- investigateur
- investigateurs secondaires
- toutes personnes à qui l'investigateur a délégué des fonctions

MON04 : Équipe de recherche: compétence, connaissance et formation

Formation

- L'investigateur doit :
 - Documenter et conserver toute formation sur la qualification des membres de l'équipe de recherche

MON05 : Préparation d'une étude

Objectif

- Expliquer à l'équipe de recherche la démarche de mise en place d'une étude clinique.

MON05 : Préparation d'une étude

Préparation – Accord de confidentialité

- L'obligation de l'investigateur et son équipe de recherche à la confidentialité des informations concernant l'étude
- Dans le cadre d'une étude provenant d'un promoteur, un accord de confidentialité doit être signé et daté par le promoteur et l'investigateur principal

MON05 : Préparation d'une étude

Préparation – Protocole et brochure de l'investigateur

- Évaluer les inconvénients et les risques prévisibles en fonction des avantages prévus pour le sujet et la société
- Entreprendre et poursuivre une étude uniquement si les avantages prévus l'emportent sur les risques
- Fournir à l'établissement le protocole et une Brochure de l'investigateur

MON05 : Préparation d'une étude

Visite de préparation à l'essai clinique

- L'investigateur doit :
 - Veiller à ce que le personnel soit adéquatement informé au sujet du protocole, du produit de recherche et de leurs tâches et fonctions
 - L'investigateur et les membres de l'équipe de recherche doivent :
 - Assister à des visites de préparation
- Conserver la documentation écrite de la participation à des visites de préparation avec la documentation essentielle

MON05 : Préparation d'une étude

Visite de préparation à l'étude

- La compréhension du protocole
- Les buts et procédures
- Les critères d'inclusion et d'exclusion des sujets
- La compréhension du produit de recherche s'il y a lieu, des BPC et des obligations légales de l'équipe de recherche
- La gestion des effets indésirables et indésirables sérieux

MON05 : Préparation d'une étude

Visite de préparation à l'étude

- Les activités de surveillance et d'inspection
- Le formulaire d'exposé de cas
- Le processus lié au formulaire de consentement éclairé du sujet
- La gestion des données
- La gestion des échantillons biologiques

MON06 : Évaluation de la faisabilité d'une étude

Objectif

- Fournir à l'équipe de recherche des outils d'évaluation de la faisabilité de l'étude

MON06 : Évaluation de la faisabilité d'une étude

Évaluation de la faisabilité d'une étude

- Est-ce que ce protocole est scientifiquement, techniquement et éthiquement faisable ?
- Avons-nous la population ciblée pour ce protocole ?
- Avons-nous le temps ?
- L'investigateur dispose de temps
L'investigateur détient l'ultime responsabilité de la conduite de l'essai

MON06 : Évaluation de la faisabilité d'une étude

Évaluation de la faisabilité d'une étude clinique

- Avons-nous suffisamment de ressources au sein de l'équipe de recherche ?
- Avons-nous les locaux et l'équipement nécessaires ou avons-nous besoin d'équipements spécifiques ?

MON07 : Conduite d'une étude lors d'une soumission pour une demande d'essai clinique au Canada

Objectif

- Guider l'investigateur dans la conduite d'une étude clinique lorsque celle-ci fait l'objet d'une demande d'essai clinique (DEC) à Santé Canada.

MON07 : Conduite d'une étude lors d'une soumission pour une demande d'essai clinique au Canada (DEC)

Exigences

Une DEC est exigée des promoteurs pour :

- Les essais de phase I à III visant la mise au point de médicaments

MON07 : Conduite d'une étude lors d'une soumission pour une demande d'essai clinique au Canada (DEC)

Modification à une DEC (MDEC)

- Les modifications peuvent porter sur ces items :
 - Aux fournitures médicamenteuses
 - Au protocole approuvé, modifiant ainsi le risque pour la santé d'un sujet
 - Aux critères de sélection
 - Sur la durée de l'essai clinique
- Il faut retirer la DEC active et en soumettre une nouvelle

MON07 : Conduite d'une étude lors d'une soumission pour une demande d'essai clinique au Canada (DEC)

Registres se rapportant à une DEC ou à une MDEC

- L'investigateur doit :
 - Tenir des registres complets, disponibles POUR Santé Canada et conserver durant 25 ans

MON07 : Conduite d'une étude lors d'une soumission pour une demande d'essai clinique au Canada (DEC)

Comité d'éthique à la recherche (CÉR)

- L'approbation du protocole proposé et du formulaire de consentement éclairé
- Le promoteur-investigateur doit :
 - Soumettre à Santé Canada le nom du CÉR
 - Compléter la partie C du formulaire d'Information sur le lieu d'essai clinique

MON08 : Protocole ou modification au protocole, soumission au CER

Objectifs

- Assurer la conformité de tout protocole ou modification au protocole d'essai clinique implanté dans l'établissement aux principes des Bonnes pratiques cliniques de la CIH et aux exigences de toute réglementation applicable.
- Assurer le respect du protocole ou de la modification au protocole par le personnel de l'établissement travaillant en recherche clinique.
- Assister l'investigateur dans la préparation et la soumission d'un protocole ou d'une modification au protocole d'essai clinique au comité d'éthique.

MON08 : Protocole ou modification au protocole, soumission au CER

Protocole soumis par un promoteur à un investigateur

- L'investigateur doit :
 - Soumettre le protocole ou la modification au protocole au comité d'éthique de la recherche
 - Soumettre au promoteur toute modification au protocole requise par le comité d'éthique de la recherche

MON08 : Protocole ou modification au protocole, soumission au CER

Protocole écrit par un promoteur-investigateur

- Il est responsable de la rédaction / vérification du protocole ou de la modification au protocole.
- Il est responsable de l'incorporation ou de la modification au protocole de toute modification ou ajout requis par les autorités locales ou nationales ou le CÉR
- Il doit soumettre le protocole ou la modification au protocole au CÉR

MON08 : Protocole ou modification au protocole, soumission au CER

- **Préparation et révision du protocole d'essai ou de la modification au protocole**
- **Soumission du protocole d'essai ou de la modification au protocole**
 - La sécurité pour les sujets
 - Il est de la responsabilité du promoteur ou de l'investigateur de freiner le recrutement de sujets s'il y a possibilité de danger immédiat pour ceux-ci

MON08 : Protocole ou modification au protocole, soumission au CER

- En cas d'abandon ou d'interruption prématurée de l'essai, l'investigateur doit :
 - Informer rapidement les sujets participant à ce qu'un traitement et un suivi appropriés leur soient fournis

MON09 : Processus de consentement et formule de consentement (FC) du sujet

Objectifs

- Assurer la conformité de tout formulaire de consentement éclairé du sujet utilisé dans l'établissement aux exigences des BPC de la CIH ainsi qu'à toute réglementation provinciale et canadienne applicable.
- S'assurer que le processus de consentement utilisé dans l'établissement suive les normes éthiques applicables afin d'assurer la sécurité et la protection des sujets participant à l'essai.

MON09 : Processus de consentement et formule de consentement (FC) du sujet

FCE soumis par un promoteur à un investigateur

- L'investigateur ou son **délégué** est responsable de :
 - Vérifier le contenu du FC
 - Vérifier et adapter le contenu dans les deux langues
 - Communiquer au promoteur, tout changement au FC avant sa soumission au CER
 - Soumettre le FC au CER
 - Incorporer dans le FC tout changement ou ajout requis par le CER
 - Envoyer la version approuvée du FC par le CER au promoteur

MON09 : Processus de consentement et formule de consentement (FC) du sujet

FC préparé par un promoteur-investigateur

- Le promoteur-investigateur est responsable de :
 - Rédiger la version principale du FC
 - Vérifier le contenu du FC
 - S'assurer de la traduction du FC
 - Réviser le FC
 - Soumettre au CER le FC et les modifications au FC

MON09 : Processus de consentement et formule de consentement (FC) du sujet

Contenu et préparation du FC

- Le FC doit décrire tous les éléments du protocole de l'essai
- Le FC doit être versé au dossier médical si la participation à l'essai présente un risque ; le sujet doit avoir consenti à cette procédure
- Le langage utilisé dans le FC doit être non technique et facile à comprendre
- La traduction doit être validée

MON09 : Processus de consentement et formule de consentement (FC) du sujet

Révision du FCE

- Conserver toutes les versions validées du FC

Processus de consentement

- Code Civil du Québec, L.Q., 1991, C. 64
- FRSQ, Guide d'éthique de la recherche et d'intégrité scientifique, Standards en éthique de la recherche et en intégrité scientifique
- Énoncé de politique des trois Conseils, Éthique de la recherche avec des êtres humains

MON10 : Droits et protection du sujet dans une étude

Objectif

- Définir le processus qui permet d'assurer la protection des droits et le bien-être des sujets participant à une étude.

MON10 : Droits et protection du sujet dans une étude

Accès aux documents

- Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels, 1982, c. 30
- Loi sur les services de santé et les services sociaux, chapitre S-42, partie I, titre II, chapitre ILL.R.Q., 1991

MON10 : Droits et protection du sujet dans une étude

Protection des renseignements et respect des droits des sujets

- Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels, 1982, c. 30
- Code civil du Québec, 199, c. 64

MON10 : Droits et protection du sujet dans une étude

Protection du sujet

- La protection des sujets humains assure aux participants, les mêmes droits qu'aux usagers recevant des soins de santé ou des services sociaux.
- L'indemnité pour le sujet doit être :
 - conforme à l'éthique et la loi
 - absente de gratification indue
 - au prorata de la participation

MON11 : Conflits d'intérêt

Objectif

- Définir le processus de gestion relatif aux conflits d'intérêts dans un établissement.
Tout intervenant en recherche clinique doit être indépendant, objectif et loyal dans ses relations avec les sujets, les commanditaires, les établissements de recherche et les corporations professionnelles.

MON11 : Conflits d'intérêt

Généralités

- Les chercheurs entretiennent des relations de confiance avec :
 - Les sujets
 - Les commanditaires
 - L'établissement de recherche
 - Leurs corporations professionnelles
 - La société
- Les intervenants sont TOUS responsables de signaler un conflit d'intérêts

MON11 : Conflits d'intérêt

L'investigateur doit :

- Fournir de l'information sur l'essai mais ne doit pas prendre part aux délibérations du comité d'éthique
- Faire connaître toutes ses activités de recherche au comité d'éthique
- Faire connaître aux sujets tous les détails concernant d'éventuels conflits d'intérêts
- Informer le comité d'éthique de prime, sommes versées ou tout autre avantage consenti en retour du recrutement d'un sujet de recherche

Il reste toujours responsable des actions des membres de son équipe agissant en son nom.

MON11 : Conflits d'intérêt

Membres des comités d'éthique de la recherche

- Un membre qui a un intérêt personnel doit se retirer des discussions et de la prise de décision
- La vérification du montant et le mode de rétribution pour les sujets :
 - Pas de mesure coercitive
 - Une indemnisation au prorata de participation
 - L'information concernant l'indemnisation des sujets doit figurer dans le formulaire de consentement

MON11 : Conflits d'intérêt

Sujets participant à un essai clinique

- Le participant à un projet de recherche peut recevoir une indemnité en compensation des pertes et des contraintes subies, SI l'indemnité :
 - n'est pas une gratification indue
 - est au prorata de la participation du sujet
 - n'exerce pas une influence excessive sur le sujet

MON12 : Recrutement des sujets

Objectif

- Décrire les principes qui régissent le processus de recrutement des sujets dans une étude

MON12 : Recrutement des sujets

•Méthodes de recrutement

- L'investigateur doit :
 - Informer le CÉR et obtenir son approbation
 - Démontrer qu'il est apte à recruter le nombre requis de sujets
 - Définir les stratégies de recrutement
 - Définir des stratégies pour motiver des sujets potentiels

MON12 : Recrutement des sujets

Recrutement

- Aucune activité de recherche ne peut être effectuée avant que le sujet n'ait signé le FC
- Il faut s'assurer que :
 - Le sujet ou son représentant légal a suffisamment de temps pour s'informer
 - Toutes les questions concernant l'étude reçoivent une réponse satisfaisante
 - Le sujet a bien compris

MON12 : Recrutement des sujets

Rapports de recrutement

- Le registre de sélection des sujets : identité des sujets, sélection pré-étude
 - Le registre d'inscription des sujets : inscription chronologique des sujets par numéro d'étude
 - La liste des codes d'identification des sujets
 - Les annonces pour recruter les sujets
 - L'approbation du CÉR
- Conserver avec la documentation essentielle

MON13 : Suivi des sujets

Objectif

- S'assurer que par un suivi adéquat, les droits, la dignité et le bien-être des sujets sont protégés.

MON13 : Suivi des sujets

Généralités

- L'investigateur doit :
 - S'assurer que les coûts associés au traitement du sujet en cas de séquelles liées à l'étude ont été établis
 - S'assurer du suivi des sujets qui sont retirés ou qui ne sont plus traités avec le produit de recherche
 - Informer le CÉR quand le recrutement se termine ou que l'étude est interrompue

MON13 : Suivi des sujets

Suivi du sujet pendant l'essai clinique

- L'investigateur doit :
 - Informer les sujets si l'étude est abandonnée ou interrompue prématurément
 - Obtenir les nouvelles coordonnées du sujet en cas de déménagement
 - Consigner dans les documents de base si le sujet ne veut plus participer
 - Suivre le sujet en cas d'incident thérapeutique jusqu'à résolution de l'incident

MON13 : Suivi des sujets

Suivi du sujet après la fin de l'essai clinique

- La période de suivi des sujets après la fin de l'étude : selon le protocole

NB Un formulaire pour signifier une participation à une étude clinique est disponible dans le présent document *Patient sous protocole de recherche*. Information au DPE sous l'onglet **Alerte** sous la rubrique **Recherche**.

MON14 : Inconduite scientifique et violation du protocole: comment les gérer

Objectif

- Décrire les méthodes de collecte et de documentation des inconduites scientifiques ou de violation du protocole et leur soumission aux instances appropriées

MON14 : Inconduite scientifique et violation du protocole: comment les gérer

Généralités

- L'investigateur doit :
 - Documenter toute inconduite scientifique ou violation du protocole dans les documents de base et dans le FEC

MON14 : Inconduite scientifique et violation du protocole: comment les gérer

Inconduite scientifique

- La falsification des données de recherche
- L'omission volontaire de documentation des données

MON14 : Inconduite scientifique et violation du protocole: comment les gérer

Non-respect du protocole

- Le Plan d'analyse statistique préparé au début de l'étude indique la façon dont les violations (non-respects) au protocole seront analysés

MON14 : Inconduite scientifique et violation du protocole: comment les gérer

Soumission au comité d'éthique de violation du protocole

- L'investigateur doit :
 - Informer le CÉR de toute violation du protocole
- Une nouvelle approbation du CÉR est nécessaire SAUF s'il s'agit :
 - d'un changement administratif
 - d'un changement appliqué immédiatement pour le bien-être du sujet
- La documentation de la violation doit être disponible en cas d'inspection

MON15 : Comité d'éthique de la recherche (CER) : communication durant l'essai

Objectif

- Décrire le processus de communication (soumission, suivi, etc.) lors d'essais cliniques entre l'investigateur et le CÉR

**MON15 : Comité d'éthique de la recherche (CER) :
communication durant l'essai**

Documents à soumettre au CÉR

Les documents à soumettre sont listés dans le *Guide à l'intention du chercheur pour la présentation, l'approbation et le suivi éthique d'un projet au CHAU Hôtel-Dieu de Lévis* (internet CHAU Hôtel-Dieu de Lévis, rubrique Comité d'éthique de la recherche)

Conserver une copie des documents avec la documentation essentielle

**MON15 : Comité d'éthique de la recherche (CER) :
communication durant l'essai**

Réponse du CÉR

- L'investigateur doit :
 - Conserver une copie de la lettre de réponse du CÉR avec la documentation essentielle

**MON15 : Comité d'éthique de la recherche (CER) :
communication durant l'essai**

Communication avec le CÉR durant l'étude

- Les modifications au protocole ou au FC du sujet

Communication avec le CÉR à la fin de l'étude

- L'investigateur doit :
 - soumettre au CÉR un rapport final
 - conserver une copie du rapport avec la documentation essentielle

**MON16 : Gestion des réactions indésirables graves et
incidents thérapeutiques graves**

Objectifs

- Décrire les méthodes de collecte et de documentation, d'investigation et d'évaluation ainsi que de soumission et de suivi des IT/ITG ou RI/RIG survenus pendant un essai clinique avec ou sans médicaments ou instruments médicaux.
- Définir les IT/ITG ou RI/RIG, les responsabilités du promoteur et de l'investigateur ainsi que les échéanciers de déclaration de ces IT/ITG ou RI/RIG.

**MON16 : Gestion des réactions indésirables graves et
incidents thérapeutiques graves**

Généralités

- L'investigateur doit :
 - Fournir des soins médicaux au sujet pour tout IT durant ou après l'essai
 - Informer le CER de toute RIG inattendu à un médicament
 - Respecter les exigences réglementaires applicables concernant l'obligation de signaler les RIG
 - Fournir, en cas de décès, toute information requise
 - Signaler les IT/ITG ou anomalies de laboratoire

**MON16 : Gestion des réactions indésirables graves et
incidents thérapeutiques graves**

- Il faut harmoniser les processus de collecte, d'évaluation et de communication des données sur les IT/ITG ou RI/RIG (feuilles maison et exigences du CER)

MON16 : Gestion des réactions indésirables graves et incidents thérapeutiques graves

Collecte des données cliniques liées à des IT/ITG ou RI/RIG

- Le sujet est responsable de rapporter tout changement à son état physique
- Le personnel de recherche doit :
 - Discuter de la causalité des IT et ITG avec l'investigateur
- Les événements cliniques :
 - Rapporter à l'investigateur toute aggravation, détérioration ou anomalie de laboratoire

MON16 : Gestion des réactions indésirables graves et incidents thérapeutiques graves

Évaluation des IT/ITG ou RI/RIG

- L'investigateur devra évaluer :
 - L'intensité
 - La gravité
 - L'incidence
 - La causalité

MON16 : Gestion des réactions indésirables graves et incidents thérapeutiques graves

Déclaration et suivi des IT/ITG ou RI/RIG

- L'investigateur est responsable de :
 - Rapporter l'IT/ITG ou la RI/RIG dans les documents appropriés
 - Soumettre cet ITG/RIG au promoteur
 - Soumettre au CÉR tous les rapports initiaux et de suivi des ITG/RIG

MON16 : Gestion des réactions indésirables graves et incidents thérapeutiques graves

Déclaration et suivi des IT/ITG ou RI/RIG

- Pour les ITG/RIG fatals et menaçant la vie
 - Le cas de médicaments : dans les 7 jours
 - Le promoteur doit :
 - Faire un rapport du ITG/RIG, dans les 8 jours à Santé Canada;
 - Le cas d'instruments médicaux : dans les 10 jours
 - Soumettre un rapport sommaire selon la demande du ministre (Santé Canada)

MON17 : Gestion du produit de recherche à l'étude

Objectifs

- Définir des procédures opérationnelles standardisées qui décrivent comment les produits de recherche sont gérés au sein de l'établissement;
- Fournir des normes minimales afin d'assurer la conformité aux exigences réglementaires applicables;
- Assurer le suivi des procédures de gestion des produits de recherche spécifiques à un promoteur.

MON17 : Gestion du produit de recherche à l'étude

Généralités

- Les responsabilités liées aux produits de recherches incombent à l'investigateur/établissement
 - Les médicaments d'expérimentation :
 - Il est recommandé de suivre le même type de contrôle que celui prévu pour les médicaments d'ordonnance

MON17 : Gestion du produit de recherche à l'étude

Réception et inventaire des produits de recherche

- L'investigateur, le pharmacien ou la personne désignée doit :
 - Examiner les conditions d'expédition
 - Faire un inventaire des produits reçus
 - Répertorier les défauts des produits

Conserver la documentation avec la documentation essentielle

MON17 : Gestion du produit de recherche à l'étude

Étiquetage et codage des produits de recherche

- Le promoteur doit veiller à ce que la drogue porte une étiquette avec l'information requise dans les deux langues.
- Un instrument médical aux fins d'essais cliniques expérimentaux doit être accompagné d'une étiquette portant l'information requise

MON17 : Gestion du produit de recherche à l'étude

Entreposage des produits de recherche

- Un environnement sécuritaire
- L'investigateur ou le pharmacien ou le délégué doit :
 - Établir et maintenir un accès contrôlé
 - Développer des procédures de contrôle d'accès
 - Entreposer les produits de recherche dans un local fermé à clé

MON17 : Gestion du produit de recherche à l'étude

Distribution des produits de recherche

- L'investigateur ou le pharmacien ou le délégué doit :
 - Informer le sujet du mode d'utilisation

MON17 : Gestion du produit de recherche à l'étude

Distribution des produits de recherche

- Un essai clinique avec médicament :
 - Définir la personne autorisée à prescrire le médicament
 - Documenter l'attribution du médicament au sujet
 - Documenter toute modification ou déviation au dosage
 - Soumettre au CÉR toute déviation significative du dosage ou de la prise du médicament pouvant avoir un impact sur la santé du sujet

MON17 : Gestion du produit de recherche à l'étude

- Un essai clinique avec instrument de recherche :
 - Définir la personne autorisée à prescrire l'instrument de recherche
 - Documenter l'attribution de l'instrument de recherche

MON17 : Gestion du produit de recherche à l'étude

Comptabilité des produits de recherche

- Dans le cas d'un essai clinique avec médicament, l'investigateur ou le pharmacien ou le délégué doit :
 - Documenter les quantités utilisées/non utilisées par le sujet
 - Comparer le médicament retourné/utilisé versus le médicament attribué
 - Documenter toute inconsistance
 - N'attribuer sous aucun cas à un autre sujet un médicament attribué à un autre sujet et non utilisé
 - Conserver la documentation

MON17 : Gestion du produit de recherche à l'étude

Retour/destruction des produits de recherche

- L'investigateur ou le pharmacien ou le délégué doit :
 - Retourner au promoteur les produits de recherche ou suivre les instructions du protocole
 - S'assurer que des procédures de destruction dans l'établissement sont appropriées
- Conserver avec la documentation essentielle

MON18 : Gestion des échantillons biologiques :recueil et conservation

Objectif

- Définir des procédures opérationnelles standardisées qui décrivent comment les échantillons biologiques, de leur collecte à leur destruction, sont gérés au sein de l'établissement.

MON18 : Gestion des échantillons biologiques :recueil et conservation

Collecte des échantillons biologiques

- L'investigateur doit :
 - S'assurer de la sécurité et du bien-être du sujet pendant la collecte
 - Identifier les échantillons précisément
 - Il faut répertorier les échantillons recueillis
- Conserver avec la documentation essentielle

MON18 : Gestion des échantillons biologiques :recueil et conservation

Entreposage des échantillons biologiques

- L'investigateur ou son délégué doit :
 - S'assurer que l'entreposage des échantillons biologiques est fait dans un environnement sécuritaire et approprié
 - Prévoir un système de secours en cas de panne de courant
 - Établir et maintenir un accès contrôlé aux personnes autorisées
 - Développer des procédures de contrôle d'accès physique
 - Définir la durée de rétention des échantillons biologiques

MON18 : Gestion des échantillons biologiques :recueil et conservation

Analyse des échantillons biologiques

- Le personnel de recherche doit être informé des modifications des normes de laboratoire ou de changement de calibration

Destruction des échantillons biologiques

- Les exigences du protocole et de l'établissement

Conserver la documentation avec la documentation essentielle

MON19 : Préparation pour une visite de surveillance

Objectif

- Guider l'équipe de recherche dans sa préparation à une visite de surveillance

MON19 : Préparation pour une visite de surveillance

Informations

- L'investigateur doit autoriser la surveillance et la vérification
- Le but de la surveillance est de vérifier si:
 - Les droits et le bien-être des sujets humains sont protégés
 - Les données présentées sont exactes et complètes
 - L'étude est réalisée conformément au protocole, BPC et exigences réglementaires

Aucun document (original ou copie) permettant d'identifier un sujet participant à l'étude (données nominatives) ne doit quitter l'établissement.

MON19 : Préparation pour une visite de surveillance

Disponibilité de l'investigateur

- L'investigateur a la responsabilité entière de l'étude
- Il doit être informé à l'avance d'une visite de surveillance

MON19 : Préparation pour une visite de surveillance

Préparation pour une visite de surveillance

- S'assurer de la disponibilité de tous les intervenants
- S'assurer de l'identité des surveillants
- S'assurer qu'un membre de l'équipe accompagne les surveillants
- Vérifier que tous les formulaires d'exposés sont complétés
- S'assurer que les dossiers patients sont complets et disponibles (Mot de passe DPE)
- Vérifier que la documentation essentielle est complète
- Avoir un document de traçage
- Avoir un endroit convenable pour la surveillance

MON19 : Préparation pour une visite de surveillance

Documents nécessaires pour la visite

- Les formulaires d'exposés de cas et tous les documents connexes
- Le formulaire de consentement éclairé du sujet
- Les dossiers médicaux des sujets
- Le produit de recherche et la documentation de gestion
- La documentation essentielle
- La documentation relative aux spécimens biologiques
- Toute la documentation reliée à la déclaration d'ITG ou RIG

MON20 : Préparation pour une visite d'audit ou d'inspection

Objectif

- Guider l'équipe de recherche dans sa préparation à une visite d'audit ou d'inspection.

MON20 : Préparation pour une visite d'audit ou d'inspection

Informations

- La vérification/audit : examen systématique et indépendant des activités et documents liés à l'essai
- L'inspection : examen officiel réalisé par un organisme de réglementation de toutes les ressources liés à l'essai
- L'investigateur doit autoriser la vérification et les inspections

MON20 : Préparation pour une visite d'audit ou d'inspection

Scénario de vérification/audit ou d'inspection

- Aucune raison spéciale n'est nécessaire
- Certains critères évoqués
 - Le nombre élevé des sujets (taux élevé de recrutement)
 - Les données de site problématique
 - Un taux peu ou trop élevé de RI ou IT

MON20 : Préparation pour une visite d'audit ou d'inspection

Préparation pour une visite de vérification/audit ou d'inspection

- L'investigateur doit :
 - Être informé par écrit de la visite
 - Informer le promoteur lors d'une demande d'inspection
- Conserver les communications avec la documentation essentielle
- Il faut rappeler qu'aucun document (original ou copie) permettant d'identifier un sujet participant à l'essai (données nominatives) ne doit quitter l'établissement.

MON20 : Préparation pour une visite d'audit ou d'inspection

Préparation pour une visite de vérification/audit ou d'inspection

- Un téléphone et un photocopieur
- Le personnel de l'équipe de recherche et les autres départements
- Les arrangements nécessaires pour la traduction de documents ou pour faciliter la communication

MON20 : Préparation pour une visite d'audit ou d'inspection

Conduite d'une visite de vérification/audit ou d'inspection

- S'assurer de l'identité des vérificateurs/auditeurs ou des inspecteurs
- S'assurer qu'un membre de l'équipe accompagne les vérificateurs/auditeurs ou les inspecteurs
- La visite d'inspection :
 - Une rencontre d'introduction
 - La revue de la documentation de l'étude
 - La visite d'endroits où les procédures de l'étude sont effectuées
 - Une rencontre à la fin de la visite

MON20 : Préparation pour une visite d'audit ou d'inspection

Conduite d'une visite de vérification/audit ou d'inspection

- À la suite d'une inspection :
 - Un rapport écrit est remis au promoteur
 - Des mesures correctives doivent être mises en oeuvre
- En cas de non-conformité graves ou persistants :
 - Fin de la participation à l'essai

MON20 : Préparation pour une visite d'audit ou d'inspection

Préparation pour une visite de vérification/audit ou d'inspection

- L'équipe de recherche doit s'assurer que les éléments suivants sont disponibles :
 - La documentation essentielle
 - Les formulaires d'exposés de cas et les formulaires de consentement
 - Les dossiers médicaux et les dossiers de pharmacie
 - Un endroit pour la visite

MON21: Fermeture d'étude

Objectif

- Guider l'équipe de recherche lors de la fermeture d'un essai clinique.

MON21: Fermeture d'étude

Informations

- Une série d'étapes à accomplir après que le dernier sujet ait effectué la dernière visite
- La vérification des budgets :
 - Les paiements effectués
- La publication des résultats :
 - Les sites participants doivent être fermés
 - Toutes les données analysées

MON21: Fermeture d'étude

Surveillance

- Les étapes suivantes doivent être complétées :
 - Les corrections nécessaires aux FEC
 - Le processus de demande de clarification des données
 - La comptabilité du produit de recherche

MON21: Fermeture d'étude

Matériel de l'essai

- La comptabilité de tout produit de recherche utilisé ou non
- Selon les spécifications du promoteur :
 - Le produit de recherche est retourné ou détruit
 - Les FEC non utilisés et autre matériel utilisé ou non, sont retournés ou détruits
- Les spécimens de laboratoire sont acheminés au promoteur ou conservés au site en conformité avec le protocole

MON21: Fermeture d'étude

Comité d'éthique et organismes réglementaires

- Les informer de la fin de l'essai

Rapport d'étude clinique

- Pour tout essai mené sur des sujets humains, un rapport d'étude est nécessaire

MON21: Fermeture d'étude

Archivage

- Dans le cas d'essai clinique avec médicament ou instrument médical :
 - 25 ans et ne pas épurer un dossier
- Dans le cas d'essai clinique sans médicament ou instrument médical :
 - calendrier de conservation de l'établissement

MON21: Fermeture d'étude

Vérification/audit et inspection

- Une visite est toujours possible même si l'essai est terminé

NB Formulaire d'*Avis de fermeture d'étude* disponible dans le présent document

MON22: Sécurité et confidentialité des données

Objectif

- Décrire le processus qui permet d'assurer la qualité, l'intégrité et la confidentialité des données cliniques recueillies dans le cadre d'une étude clinique
- Décrire les procédures de protection des données contre tout risque de destruction accidentelle ou involontaire

MON22: Sécurité et confidentialité des données

Généralités

- L'investigateur est responsable de l'autorisation d'accès aux données cliniques (documentée dans le protocole)
- L'accès doit respecter la Déclaration d'Helsinki, CIH/BPC

MON22: Sécurité et confidentialité des données

Sécurité des données

- Locaux de la recherche sécurisés
- Document de traçabilité des personnes autorisés à consigner les données
- **Sécurité physique**
 - Endroit protégé de toute catastrophe
 - Endroit sécurisé (à clef)

MON22: Sécurité et confidentialité des données

- Sécurité logique

- Accès limité aux personnes de l'équipe de recherche
- Suspension possible par le promoteur après un nombre limité d'erreurs
- Annulation de l'accès en cas de départ d'un membre de l'équipe de recherche (congé préventif, définitif..)
- Code d'identification différent pour chaque utilisateur

MON22: Sécurité et confidentialité des données

– Confidentialité des données

- Assurance que les renseignements du sujet connus du promoteur, investigateur, comité d'éthique etc demeurent confidentielles (FC)
- Consentement de la personne pour divulguer des renseignements nominatifs
- Confidentialité maintenue pendant et après l'étude

MON23: Comment remplir un formulaire d'exposé de cas (FEC) et modifier les données

Objectif

- Décrire comment un (FEC) doit être complété et comment doivent être faites une correction ou modification en mode papier ou électronique

MON23: Comment remplir un formulaire d'exposé de cas (FEC) et modifier les données

Généralités

- L'investigateur doit s'assurer que toutes données de son étude clinique reportées dans un FEC, papier ou électronique, soient exactes, complètes et lisibles.

MON23: Comment remplir un formulaire d'exposé de cas (FEC) et modifier les données

Enregistrer des données

- Données dans les FEC doivent correspondre aux données figurant dans les documents de base
- Les FEC complétés par les personnes autorisés
- Qualifications requises pour ces personnes (formation confirmée au MON04)
- FEC complétés dès que les données sont disponibles (5 à 10 jours)
- Code pour informations manquantes

MON23: Comment remplir un formulaire d'exposé de cas (FEC) et modifier les données

Modifier des données du FEC

- Si modification des données, la comparaison entre les données doit être possible
- Par qui, quand et pourquoi la modification a été faite (traçabilité)
- Si FEC papier, règles de corrections s'appliquent
- Certaines modifications doivent être autorisées par l'investigateur et signées par lui
- Modifications mineures faites par l'équipe de recherche
- Si modification après le retrait du FEC au site, un formulaire de clarification est nécessaire

MON23: Comment remplir un formulaire d'exposé de cas (FEC) et modifier les données

Modifier des données du FEC électronique

- Modification ou ajout d'informations faits par personnes déléguées
- Le promoteur doit assurer la sécurité des données enregistrées dans son système électronique
- Si transfert dans un autre système, celui-ci doit être validé et sécurisé (obligation du promoteur)

MON23: Comment remplir un formulaire d'exposé de cas (FEC) et modifier les données

Confirmer et signer le FEC

- Lorsque le FEC est complété, l'investigateur doit s'assurer de l'intégrité et de la cohérence des informations recueillies
- Les FEC doit être signé et daté par l'investigateur

MON24: Gestion des données cliniques sur papier ou électronique

Objectifs

- Définir les différentes étapes de la gestion des données cliniques inscrites aux FEC, qu'elles soient sur papier ou électronique.
- S'assurer que la collecte, le suivi, le contrôle et la confidentialité de toute donnée clinique inscrite sur le FEC, papier ou électronique, sont conformes aux principes de la CIH et aux lois et règlements en vigueur.

MON24: Gestion des données cliniques sur papier ou électronique

Généralités

- L'investigateur, ayant la responsabilité de la gestion des données cliniques de son étude doit :
 - Développer des instructions si la gestion des données cliniques est assurée par un service de l'établissement
 - Gérer les autorisations d'accès aux données cliniques
 - S'assurer de la protection et de la sécurité des données
 - Maintenir la confidentialité de l'identité du sujet

MON24: Gestion des données cliniques sur papier ou électronique

Collecte et saisie des données cliniques

- Les données doivent être enregistrées traitées, stockées, présentées, interprétées et vérifiées
- La saisie des données peut être simple ou double
- Le système de traçabilité de la saisie et de modifications des données doit être disponible
 - FEC sur papier
 - FEC électronique

MON24: Gestion des données cliniques sur papier ou électronique

Contrôle de la qualité et modifications des données cliniques

- Le système de contrôle de qualité doit être :
 - Effectué à toutes les étapes
 - Mis en place pendant le processus de saisie
 - Fait une fois la saisie terminée
- La modification au FEC
 - formulaire de clarification des données
- Le système de traçabilité

MON24: Gestion des données cliniques sur papier ou électronique

Conservation des données cliniques

- Dans le cas d'un essai clinique avec médicament ou instrument médical
 - 25 ans
- Dans le cas d'un essai clinique sans médicament ou instrument médical
 - calendrier de conservation des documents

MON25: Appareils techniques et informatiques en recherche

Objectif

- Décrire le processus d'entretien et d'inspection des appareils utilisés pour les études cliniques ainsi que l'archivage de ces données

MON25: Appareils techniques et informatiques en recherche

Entretien et inspection de l'équipement

- L'entretien et l'inspection des appareils utilisés pour la recherche incombent directement soit au service du génie biomédical (GBM) soit par contrat de service à des firmes externes.
 - Pour les appareils utilisés en recherche, le GBM est responsable de l'entretien préventif
 - Si appareils prêtés par promoteur, GBM les vérifie à la réception (conformité)

MON25: Appareils techniques et informatiques en recherche

Entretien et inspection de l'équipement

- Les contrôles de qualité sur les appareils de labo ou pneumologie par les techniciens sont conservés dans les services concernés
- L'entretien et l'inspection du matériel informatique utilisé par le personnel de la recherche incombent au service d'informatique

MON25: Appareils techniques et informatiques en recherche

Procédure

- GBM doit faire une mise à jour régulière
- Un formulaire d'entretien et d'inspection doit être complété et conservé au GBM pour chaque entretien et/ou inspection
 - Informations figurent :
 1. Date
 2. Détails de ce qui a été fait
 3. Nom et signature de la personne qui a effectué le relevé, l'entretien ou l'inspection

MON25: Appareils techniques et informatiques en recherche

Procédure

- Le service informatique doit faire la mise à jour des programmes informatiques utilisés par le personnel de recherche

Archivage

- Tous les relevés effectués sur les congélateurs, réfrigérateurs ainsi que les formulaires d'entretien et/ou inspection doivent être conservés au GBM. On doit les conserver pendant 25 ans si les appareils sont utilisés pour des projets de recherche

MON26: Budget et contrat financier

Objectif

- Décrire les directives nécessaires aux chercheurs concernant les dépenses admissibles en recherche, l'utilisation des services hospitaliers, les ententes contractuelles et l'élaboration des budgets et des contrats financiers

MON26: Budget et contrat financier

• Rôle et responsabilités

- ✓ CA : confie au CR la responsabilité budgétaire et juridique des projets de recherche
- ✓ Chercheurs : préparer et présenter un budget en spécifiant le coût des éléments nécessaires à la réalisation du projet
- ✓ Centre de recherche : surveille les transactions pour éviter les déficits dans les fonds de recherche en plus de la conformité du contrat ou de l'entente financière

MON26: Budget et contrat financier

• Budget

- ✓ Coûts d'évaluation des protocoles par le CÉR (acceptés ou non)
- ✓ Coûts reliés aux services diagnostiques et de contrôle (*Facturation des frais directs de recherche*)
- ✓ Octrois de toutes sources mentionnés au budget

MON26: Budget et contrat financier

• Contrats

- ✓ Respect de la circulaire ministérielle (30% pour frais indirects)
- ✓ Si le chercheur utilise les installations physiques et les ressources de l'hôpital, l'établissement devient partenaire et signataire principal des ententes contractuelles

MON26: Budget et contrat financier

• Primes incitatives vs conflits d'intérêts

- ✓ Chercheurs : (# patients recrutés, temps d'adhésion au protocole)
- ✓ Équipe de recherche: (# patients recrutés, temps d'adhésion au protocole)
- ✓ Sujets : compensations en fonction des pertes et contraintes subies (acceptables)

SOURCES

- Fonds de recherche en santé du Québec (FRSQ)
- Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)
- Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM)
- Lignes directrices sur les dossiers relatifs aux essais cliniques (Santé Canada)
- Bases des conduites de l'organisation (CHAU Hôtel-Dieu de Lévis)