

**MON 04
CR-CIUSSS-NÎM**

**Évaluation de la faisabilité et préparation d'un
essai clinique**

1. Objectif

Les objectifs de ce MON sont :

- D'expliquer à l'équipe de recherche la démarche de mise en place d'un essai clinique;
- De fournir à l'équipe de recherche des outils d'évaluation de la faisabilité d'un essai clinique;
- De fournir les documents réglementaires lorsque l'étude a été sélectionnée.

2. Résumé des étapes de l'évaluation de la faisabilité d'un essai clinique

2.1. Étapes de la faisabilité du protocole lorsque l'étude provient d'un promoteur :

- Réception et révision de l'accord de confidentialité;
- Signature de l'accord de confidentialité;
- Réception du questionnaire de faisabilité par l'équipe de recherche;
- Réception du protocole ou d'un synopsis;
- Évaluation de la faisabilité de l'étude au CIUSSS-NÎM par le chercheur;
- Visite de sélection du promoteur (en personne ou par téléphone);
- Lettre de confirmation de sélection (ou non) du chercheur principal.

2.2. Étapes de faisabilité si le protocole est développé par le chercheur principal :

- Élaboration du protocole (se référer au MON 08);
- Évaluation de la faisabilité de l'étude;
- Soumission de l'étude à Santé Canada pour évaluation;
- Réception de la Lettre de Non-Objection (LNO) provenant de Santé Canada.

3. Accord de confidentialité

Dans le cadre d'études cliniques provenant d'un promoteur ou d'un promoteur-investigateur, un accord de confidentialité doit être signé et daté par le promoteur ou promoteur-investigateur et par le chercheur principal avant de travailler à l'évaluation du protocole.

Ce document confirme l'obligation de respecter la confidentialité des informations concernant l'étude pour le chercheur principal et son équipe de recherche.

Ce document est généralement signé avant la réception du protocole. Il est fréquent que l'établissement/investigateur demande la revue de l'accord de confidentialité par un conseiller juridique avant sa signature. Au minimum l'entente de confidentialité doit :

- Faire référence aux lois du Québec, sinon aux lois canadiennes. Nous ne pouvons pas nous engager à respecter les lois d'une autre juridiction;
- L'entente doit comprendre au minimum 3 signataires : le chercheur, l'institution et le promoteur;
- Si l'entente fait référence au chercheur principal comme d'un employé, faire retirer la ou les phrases.

4. Évaluation de la faisabilité par le chercheur principal

L'évaluation de la faisabilité de l'étude peut être réalisée au moyen de la liste de questions dans l'annexe V (*Liste de vérification de la faisabilité d'une étude clinique*). Les réponses permettront à l'investigateur/chercheur principal de prendre une décision éclairée sur la faisabilité de l'étude à son site.

Lorsque le protocole est proposé par un promoteur, il y a généralement un questionnaire de faisabilité à remplir (papier ou électronique) et à retourner à la personne ressource. Le chercheur principal doit confirmer les réponses de son équipe à ces questions.

Le promoteur doit procurer les documents suivants au chercheur principal : le protocole, et s'il s'agit d'une étude utilisant un médicament de recherche, fournir la brochure de l'investigateur la plus récente.

Le chercheur principal doit faire une revue complète de ces documents afin de déterminer les éléments suivants :

4.1. Que le protocole est éthiquement, scientifiquement et techniquement réalisable :

- Le champ de pratique médicale du chercheur principal lui permet de remplir ses responsabilités selon les exigences du protocole;
- Le protocole est en accord avec les pratiques éthiques de la recherche et du CIUSSS-NÎM ainsi qu'avec l'Énoncé de politique des trois conseils de Santé Canada;
- Le protocole peut être mené en conformité avec les autorités réglementaires locales et les exigences du CIUSSS-NÎM;
- S'il y a lieu, le produit de recherche de comparaison est disponible dans la région, sinon, il doit être fourni par le promoteur.

4.2. Que le protocole est compatible avec la pratique médicale du CIUSSS-NÎM :

- Le chercheur a la responsabilité de maintenir à jour son champ de pratique et d'évaluer le protocole en fonction des pratiques régionales et nationales en vigueur.

4.3. Qu'il possède la population cible, le temps nécessaire et une équipe de recherche disponible pour l'étude :

- La disponibilité de la population ciblée pour ce protocole au CIUSSS-NÎM a été vérifiée;
- La vérification d'études compétitives avec la même population cible (même population, même genre d'étude, dans la même période de temps qu'une autre étude, etc.) a été faite;
- Les critères d'admissibilité des participants sont réalistes, précis et bien définis dans le protocole;
- La capacité de recruter le nombre requis de participants appropriés, dans les limites de la période de recrutement établie, a été vérifiée (dossiers médicaux des participants consultés)

et vérification de la banque de données pour permettre de confirmer qu'il y a suffisamment de participants);

- Selon le protocole, et s'il y a lieu, le nombre de participants qui peuvent être rejoints à l'extérieur du CIUSSS-NÎM (type de publicité, discuter avec les autres établissements du CIUSSS, etc.) a été discuté avec l'équipe de recherche;
- Les exigences du protocole qui ont un impact sur la volonté des personnes approchées à participer à l'étude ont été évaluées (en nombre de visites, en nombre d'heures par visite, etc.);
- L'évaluation des périodes de tests ou de traitements a été faite en fonction du calendrier et des périodes de congé potentielles.

4.4. Le chercheur dispose-t-il de suffisamment de temps pour les aspects suivants?

- Rencontrer et traiter les participants personnellement;
- Superviser son équipe de recherche;
- Superviser l'ensemble de l'essai adéquatement;
- S'assurer que les données figurant dans les dossiers source, dans les dossiers de recherche et dans tous les autres rapports requis suivent le principe ALCOEC c'est-à-dire que les données doivent pouvoir être : attribuables, lisibles, contemporaines, originales, exactes et complètes et présentées rapidement au promoteur/promoteur-investigateur;
- Interagir avec le promoteur, le promoteur-investigateur et son équipe;
- Réaliser et compléter l'étude de façon appropriée et dans les délais établis.

4.5. Le chercheur a-t-il suffisamment de ressources au sein de l'équipe de recherche pour les aspects suivants?

- Pouvoir déléguer à des co-investigateurs des aspects médicaux de l'étude;
- Pouvoir déléguer à des coordonnateurs plusieurs aspects significatifs de l'étude;
- Compter sur un nombre suffisant d'employés qualifiés pour la durée prévue de l'étude de manière à réaliser cette étude de façon appropriée;
- Fournir la liste de tout le personnel technique et professionnel nécessaire pour la réalisation de l'étude et s'assurer que toutes ces personnes sont disponibles et qualifiées;
- Valider et approuver le budget et la rémunération de l'équipe de recherche.

4.6. Le chercheur peut-il compter sur des installations adéquates et réglementaires (locaux et équipements nécessaires) pour la durée prévue de l'étude?

- L'espace de travail nécessaire au personnel de l'étude a été évalué;
- L'espace nécessaire pour le recrutement et le suivi des participants a été vérifié;
- L'espace de rangement sécuritaire pour les dossiers de recherche des participants et pour le matériel de l'étude clinique a été évalué;
- Tout le matériel nécessaire à l'étude, en portant une attention spéciale au matériel spécifique à certaines études, est disponible sur le site. Sinon, qu'il soit fourni par le promoteur dans le cas d'essais cliniques et que l'espace requis pour un tel équipement est disponible;
- L'espace nécessaire à la conservation du produit de recherche (pharmacie, etc.) a été évalué;

- Valider la faisabilité de l'étude avec les départements collaborateurs et les co-investigateurs de l'étude. S'assurer de la collaboration du personnel dédié à l'étude dans tous les départements incluant le département de pharmacie s'il y a lieu. Cette vérification est documentée par le formulaire d'évaluation de la convenance soumis pour obtenir l'autorisation de réaliser l'étude par la personne mandatée du CIUSSS-NîM;
- La vérification des installations locales des autres services nécessaires aux besoins du protocole (radiologie, laboratoires, services externes), s'il y a lieu, a été faite. Pour tous ces services :
 - La documentation reliée à la validation/calibration du matériel utilisé par l'équipe de recherche doit être disponible et à jour en tout temps;
 - La liste des personnes à contacter et du personnel de relève doit être accessible à l'équipe de recherche;
 - La documentation requise pour les différents examens (manuel d'étude) doit être remise aux services appropriés pour qu'ils en évaluent la faisabilité et les particularités;
 - La vérification des communications ou ententes écrites avec les autres services, s'il y a lieu, a été faite. Il faut conserver ces communications ou ententes écrites avec la documentation essentielle à l'étude;
 - L'espace nécessaire aux activités de surveillance, de vérification ou d'inspection a été évalué.

5. Sélection d'un chercheur principal par un promoteur-investigateur

Le promoteur a aussi l'obligation d'évaluer la faisabilité de l'étude au centre du chercheur principal. Suivant la complétion du questionnaire de faisabilité, un représentant du promoteur effectuera une visite de tous les lieux utilisés lors du déroulement du protocole. Suivant certaines conditions internes au promoteur, cette visite peut être remplacée par un appel téléphonique.

5.1. Le promoteur ou promoteur-investigateur doit :

- Sélectionner les chercheurs principaux/établissements qui réaliseront l'étude en accord avec le principe du Conseil International pour l'Harmonisation (CIH – International Council for Harmonisation – ICH);
- Tous les chercheurs principaux sélectionnés doivent posséder les connaissances, la formation et l'expérience requises et disposer des ressources nécessaires pour réaliser de façon appropriée l'étude qui leur a été confiée;
- Que le chercheur a effectivement la population ciblée, l'infrastructure appropriée et le personnel adéquat pour toute la durée de l'étude ainsi que la capacité à respecter les échéanciers nécessaires à la poursuite de l'étude;
- Une entente doit être signée afin de confirmer que le chercheur s'engage :
 - À respecter le protocole et tout document liés à l'étude, qu'ils soient fournis par le promoteur ou un sous-contractant de celui-ci;
 - À respecter les procédures concernant les données d'études;
 - À autoriser les activités de surveillance, de vérification et d'inspection;
 - À conserver les documents essentiels durant toute la période requise, et ce, tout en respectant les exigences au niveau de la confidentialité.

5.2. Le chercheur principal doit :

- S'engager à ce que toutes les personnes participant à la réalisation de l'étude soient adéquatement formées sur le protocole, le produit de recherche et de leurs tâches et fonctions liées à l'étude en accord avec le principe des BPC;
- S'assurer de la compréhension du protocole, des buts et procédures, des critères d'inclusion et d'exclusion des participants, des critères de retraits des participants, de la compréhension du produit de recherche et autres produits en comparaison ou en concomitance s'il y a lieu, des contre-indications médicamenteuses s'il y a lieu, des BPC et des obligations légales et réglementaires de l'équipe de recherche durant les visites de préparation et/ou les rencontres d'investigateurs (« investigator meeting »).

5.3. Les éléments spécifiques suivants peuvent aussi être discutés durant ces visites de sélection :

- La gestion d'incident thérapeutique et d'incident thérapeutique grave, la gestion de réaction indésirable et de réaction indésirable grave;
- La gestion du produit de recherche, du comparateur et de tout autre produit utilisé dans l'essai, s'il y a lieu;
- Les activités de surveillance, de vérification et d'inspection;
- Le dossier de recherche du commanditaire (CRF);
- La gestion de la documentation essentielle à l'étude;
- Le processus lié au consentement éclairé du participant;
- Tout autre élément spécifique du protocole.

Suivant la visite de sélection, que le chercheur principal soit sélectionné ou non, une lettre de confirmation du promoteur ou du promoteur-investigateur suivra.

Une copie du rapport rédigé par le promoteur/promoteur-investigateur ou son délégué lors de cette visite de sélection doit être fournie et conservée par l'investigateur avec la documentation essentielle à l'étude.

Les étapes de préparation de soumission à l'éthique, de négociation du budget et du contrat pourront dès lors débiter.

6. Préparation de l'étude suivant la sélection

6.1. Le promoteur est responsable de :

- Obtenir du chercheur principal ou de l'établissement la signature du protocole ou un autre document fourni par le promoteur ou le promoteur-investigateur qui confirme leur engagement à :
 - Réaliser l'étude conformément aux BPC, aux exigences réglementaires applicables et au protocole qu'il a approuvé et pour lequel un CÉR aura donné une approbation/opinion favorable;
 - Respecter les procédures relatives à l'enregistrement et à la présentation des données;
 - Autoriser les activités de surveillance, de vérification et d'inspection;
 - Conserver les documents essentiels liés à l'étude pendant la durée de vie réglementaire;

- S'assurer qu'une copie de cette entente (signature du protocole) est conservée par le chercheur principal avec la documentation essentielle à l'étude.

6.2. Le chercheur principal est responsable de :

- La soumission de l'étude au CÉR et son suivi jusqu'à l'approbation finale. Le processus de soumission est décrit au MON 7;
- La soumission de l'étude au directeur des services professionnels (DSP) du CIUSSS-NÎM. Le DSP peut autoriser un professionnel à prendre connaissance du dossier d'un usager, pour des fins d'étude, d'enseignement ou de recherche, sans le consentement de ce dernier (formulaire *Demande de consultation de dossiers d'usagers à des fins de recherche*). Ce formulaire se retrouve sur le site de Nagano;
- Faire une revue des dossiers de participants potentiels s'il y a lieu, et préparer un registre des sujets potentiellement éligibles à l'étude;
- Préparer les documents réglementaires [voir point suivant];
- S'assurer de la sécurité des systèmes de base de données, ou le prévoir dans le cas où la gestion des données est faite localement;
- S'assurer de l'encadrement des banques de matériel biologique ainsi que des données, à des fins de recherche, s'il y a lieu.

7. Gestion de la documentation essentielle à l'étude [documents réglementaires]

Pour toute essai clinique [avec ou sans produit de recherche, dispositif ou instrumentation] soumise au CÉR, des documents réglementaires doivent être produits. Ces documents permettent l'évaluation du déroulement d'une étude et de la qualité des données produites. Ces documents servent aussi à établir que l'investigateur, le promoteur et le surveillant respectent les normes établies dans les BPC ainsi que toutes les exigences réglementaires applicables [BPC, 8.1, introduction].

Certains de ces documents serviront à la soumission de l'étude aux différentes instances réglementaires mondiales et peuvent être inspectés par les organismes réglementaires dans le cadre du processus de validation de l'étude.

Ces documents sont regroupés en trois sections tout dépendant du moment où ils doivent être produits soit : avant le début de l'étude, durant l'étude et à la fin de l'étude [*Documents essentiels à la réalisation d'une étude clinique*, BPC, 8.2, 8.3 et 8.4] [voir exemples dans le tableau ci-après].

Avant l'étude	Durant l'étude	À la fin de l'étude
Accord de confidentialité	Révision au protocole, formulaire d'information et de consentement [FIC]	Registre de comptabilité de la médication à l'étude complété
Protocole	Révision à la brochure de l'investigateur	Documentation de la destruction du/des médicaments à l'étude
Signature du protocole	Approbation des amendements	Formulaire de délégation des tâches avec signature finale
Brochure de l'investigateur	Mise à jour des licences médicales et autres licences	Rapport de fermeture de l'étude
Accusé de réception de la brochure d'investigateur	Lettres de visite de surveillance	
Contrat et budget	Documents sources	
Formulaire 1572 (Étude pharmaceutique relevant de la	Dossier d'exposé de cas (Case Report Form – CRF)	

Les MON sont la propriété du CR-CIUSSS-NÎM
Aucune copie ne doit être distribuée à l'extérieur sans l'accord du directeur du CR-CIUSSS-NÎM
Version datée du 16 janvier 2019

Avant l'étude	Durant l'étude	À la fin de l'étude
Food and Drug Administration des États-Unis (FDA) s'il y a lieu		
Qualified investigator undertaking (QIU)	Correction au CRF	
Formulaire de déclaration d'intérêts financiers (Financial disclosure forms)	Rapports d'effets indésirables graves (Serious Adverse Event – SAE) survenus au site	
Curriculum Vitae à jour et licences médicales ou professionnelles	Rapports d'effets indésirables graves provenant d'autres sites (Serious and Unexpected Safety Adverse Reaction (SUSAR))	
Certificat des BPC du personnel de l'étude	Registre de recrutement des participants	
Formulaire de délégations de tâches	Registre d'identification des participants	
Registre de formation du personnel sur le protocole	Registre de comptabilité de la médication à l'étude	
Approbation du CER	Registre de formation du personnel sur les amendements au protocole	
Autorisation de réaliser la recherche par personne mandatée de l'Institution	Correspondance avec le promoteur	
FIC approuvés (avec sceau du CER)		
Liste des membres du CER		
Accréditation des labos et valeurs normales		
Ententes avec les divers services utilisés		

Ces documents doivent être gardés et archivés selon les procédures d'archivage (voir le MON 14).

8. Références

Santé Canada, Règlement sur les aliments et drogues, partie C, titre 5, « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains » (annexe 1024), 20 juin 2001.

Gouvernement du Canada, Règlement sur les instruments médicaux, DORS/98-282, 7 mai 1998; dernière modification effectuée le 13 février 2017, règlement à jour en date du 20 mars 2017.

Gouvernement du Canada, Règlement sur les produits de santé naturels, partie 4 : Essais cliniques sur des sujets humains, DORS/2003-196, 5 juin 2003; dernière modification effectuée le 1er juin 2008; règlement à jour en date du 20 mars 2017.

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), ICH Harmonised Guideline, Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice, E6(R2), 9 novembre 2016.

Instituts de recherche en santé du Canada Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada, Conseil de recherches en sciences humaines du Canada, Énoncé de politique des Trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains, décembre 2014.

Ministère de la Justice. Loi sur la protection des renseignements personnels et les documents électroniques (LPRDPE), dernière modification effectuée le 23 juin 2015, loi à jour en date du 31 décembre 2016.

États-Unis. Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations, Title 21, Volume 1 :

- Part 11, « Electronic Records; Electronic Signatures » (21CFR11);
- Part 50, « Protection of Human Subjects » (21CFR50);
- Part 54, « Financial Disclosure by Clinical Investigators » (21CFR54);
- Part 56, « Institutional Review Boards » (21CFR56);
- Part 312, « Investigational New Drug Application » (21CFR312);
- Part 314, « Applications for FDA Approval to Market a New Drug » (21CFR314).

États-Unis. Department of Health and Human Services. Code of Federal Regulations, Title 45, Part 46, « Protection of Human Subjects » (45CFR46).

États-Unis. Department of Health and Human Services, Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Investigations, may 2007.

Non contrôlé si imprimé