

**MON 08
CR-CIUSSS-NÎM**

**Élaboration et conduite d'un essai clinique par un
chercheur ou promoteur-investigateur**

1. Objectifs

Les objectifs de ce MON sont :

- D'assurer la conformité de tout protocole ou modification au protocole de recherche menée au CIUSSS-NÎM selon les principes des BPC de la CIH et aux exigences de toute réglementation applicable;
- D'assister le promoteur-investigateur dans la préparation d'un protocole ou d'une modification au protocole d'essai clinique.

2. Responsabilités

Le chercheur qui agit également en tant que promoteur-investigateur est responsable de :

- La section 4 et 5 des BPC. Il agit donc en tant que promoteur et investigateur. Toutes les responsabilités liées à ces deux sections lui incombent;
- Du contenu et de la rédaction du protocole ou de la modification au protocole d'essai clinique en accord avec les BPC, section 6;
- La soumission réglementaire, dans le cadre d'essais cliniques avec médicaments, produits biologiques et radiopharmaceutiques de phases I, II et III ou d'études avec instruments médicaux de classes II, III et IV, produit de santé naturel ou thérapie génique, du protocole ou de la modification au protocole aux autorités nationales et internationales, s'il y a lieu;
- Suivre les directives de Santé Canada en ce qui a trait aux lignes directrices à l'intention des promoteurs d'essais cliniques ou expérimentaux : Demandes d'essais cliniques ou d'essai expérimental sur des instruments ou produits naturels;
- L'incorporation de toute modification ou ajout requis par les autorités locales ou réglementaires dans le protocole ou dans la version modifiée du protocole;
- L'incorporation de tout changement ou ajout demandé par le CÉR ou le comité scientifique du CIUSSS dans le protocole ou la version modifiée du protocole.

Lorsqu'un protocole d'essai clinique ou expérimental (ou une modification au protocole) a été soumis à Santé Canada, il est nécessaire que le promoteur-investigateur obtienne l'avis de non-objection (No Objection Letter - NOL). Ce document doit être soumis au CÉR.

De plus, si un protocole est également soumis à la Food and Drug Administration (FDA), un dossier de nouvelle drogue en investigation (IND – Investigational New Drug) doit être soumis et approuvé par cette agence réglementaire et la réglementation américaine doit également être respectée (Code of Federal Regulation).

3. Modalités

3.1. Préparation et révision du protocole ou d'une modification au protocole

Le contenu du protocole ou de la modification au protocole doit être conforme aux éléments de la section 6 des BPC de la CIH (voir annexe VI - Éléments essentiels au protocole).

La date et la version doivent être clairement identifiées sur chaque page du protocole ou d'une modification au protocole d'une étude.

Si des modifications au protocole sont requises ou si de nouvelles informations deviennent disponibles, une modification au protocole doit être rédigée pour inclure ces nouvelles informations. Dans ce cas, il est important de :

- Décrire les justificatifs pour chaque modification proposée;
- Décrire les changements apportés ainsi que la page ou la section visée en indiquant l'ancien texte et le nouveau texte;
- Préparer une version amendée du protocole qui devra aussi inclure la date et le numéro de version. La version doit être préparée en conservant la traçabilité des changements pour la soumission éthique;
- Préparer une nouvelle version du FIC, s'il y a lieu;
- Soumettre la modification au CÉR et attendre son approbation avant de le mettre en application.

Si une tierce personne (p. ex. : expert médical) est invitée à commenter le protocole ou la modification à une étude, les commentaires de cet expert devront être conservés.

3.2. Approbation du protocole ou de la modification au protocole par les autorités réglementaires

- Dans le cadre d'essais cliniques avec médicaments, radiopharmaceutiques ou biologiques de phases I, II et III, d'études avec instruments médicaux de classes II, III et IV, ou de produits de santé naturels, le protocole d'essai clinique ou la modification au protocole d'étude doit d'abord être soumis aux autorités nationales et internationales. S'il y a lieu, le protocole ou la modification au protocole est révisé en accord avec les demandes des autorités mentionnées;
- En ce qui a trait à tout amendement de protocole, consulter la réglementation canadienne sur le site internet de Santé Canada en indiquant dans le moteur de recherche : Modification de demandes d'essais cliniques (MDEC) ou expérimental sur un instrument;
- Si des changements au protocole doivent être apportés ou de nouvelles informations deviennent disponibles, le protocole ou le protocole révisé doit être soumis aux différentes autorités concernées par le promoteur-investigateur s'il y a lieu;
- La version originale du protocole ainsi que toute modification au protocole d'une étude doivent être conservées par le promoteur-investigateur ou le chercheur principal. Pour le promoteur-investigateur, il est suggéré de conserver et d'archiver toute ébauche de protocole.

3.3. Soumission du protocole ou de la modification au protocole au CÉR

Le promoteur-investigateur ou le chercheur principal doit soumettre au CÉR le protocole ou la modification au protocole qui sera utilisé. (Voir le MON 15 intitulé CÉR : Soumission d'un projet et communication durant l'étude).

- Une modification au protocole concernant un changement logistique ou administratif (c.-à-d. : changement de numéro de téléphone, de vérificateur, etc.) doit être soumise au CÉR

pour information, suivant les directives du CÉR local ou du CÉR évaluateur si multicentrique. Il n'est pas nécessaire d'obtenir une approbation du CÉR pour poursuivre l'essai clinique;

- Les commentaires (c.-à-d. : omissions ou ajouts) émis par les autorités réglementaires ou par le CÉR, devront être retournés au chercheur principal ou à l'auteur du protocole ou de la modification au protocole d'une étude;
- Pour tout essai mené dans l'institution, le protocole ou la modification au protocole d'une étude doit être soumis au CÉR. Les demandes du CÉR sont acheminées au promoteur-investigateur pour approbation. Le promoteur-investigateur révisé le protocole ou la modification au protocole d'une étude en accord avec les demandes du CÉR;
- Le chercheur principal peut apporter une variante ou une modification au protocole pour éliminer un danger immédiat pour les participants à l'essai clinique sans obtenir l'approbation du CÉR. 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 :
 - Au CÉR pour qu'il en fasse l'examen et l'approuve;
 - À Santé Canada et/ou à d'autres organismes de réglementation, par le promoteur-investigateur, s'il y a lieu. (CIH/BPC, 4.5.4).

Toutes les versions approuvées du protocole ou de ses modifications doivent être conservées dans la documentation essentielle à l'étude.

Une fois l'approbation du CÉR et de Santé Canada, il convient d'enregistrer l'étude sur le site internet Clinicaltrials.gov.

3.4. Conduite de l'essai clinique

- La surveillance :
 - Le promoteur-investigateur nomme un surveillant qui effectuera des visites périodiques des lieux d'essai clinique ou d'essai expérimental, s'il y a lieu, pour évaluer directement la conformité au protocole, aux règlements et aux lignes directrices applicables;
 - La fréquence des visites est déterminée en fonction de nombreux critères, notamment :
 - Le type et la complexité de l'étude;
 - Le taux de recrutement;
 - La performance du lieu d'essai;
 - Habituellement, le promoteur ou le promoteur-chercheur effectue la première visite de surveillance à chacun des lieux après le recrutement d'un ou deux sujets à l'étude. Les plans de surveillance sont habituellement communiqués pendant la visite d'initiation. Cependant, les dates des visites sont confirmées une à la fois, à mesure que l'étude progresse;
 - En général, le surveillant est le lien principal entre le promoteur ou le promoteur-chercheur et le lieu de recherche, et agit comme personne-ressource principale au lieu de recherche;
 - Il est requis de mettre en place un Comité aviseur en matière de sécurité (Data Safety monitoring) afin de vérifier que les risques de participer à l'étude ne sont pas changés en cours de route;
 - Gestion du ou des produits en investigations. Le promoteur investigateur est responsable :
 - De fournir le ou les produits en investigation;

- De s'assurer d'une manufacture appropriée, de l'emballage approprié, de l'étiquetage en règle et du codage du produit en expérimentation;
- D'obtenir et de fournir les données de sécurité et d'innocuité appropriées pour l'étude;
- Gestion adéquate des incidents thérapeutiques graves : pour ce faire, il faut se référer au site internet de Santé Canada;
- Assurer que l'accès aux données et documents est approprié;
- Assurer un contrôle de la qualité (vérification);
- Fournir un rapport final d'étude; analyse des résultats et soumissions des conclusions :
 - Analyses statistiques;
 - Comité de révision;
 - Diffusion de résultat (p. ex. clinicaltrials.gov);
- Fermeture ou suspension de l'essai clinique.

4. 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.