

**MON 12
CR-CIUSSS-NÎM**

**Gestion des données dans les documents
sources et dossiers de recherche**

1. Objectifs

Les objectifs de ce MON sont de :

- Décrire le processus de collecte des données dans les documents sources et dans les dossiers de recherche (Case Report Form - CRF);
- S'assurer que la gestion des données est conforme aux principes des CIH.
- Définir les différentes étapes de la gestion des données inscrites aux dossiers de recherche, qu'elles soient sur papier ou électroniques;
- S'assurer que la collecte, le suivi, le contrôle et la confidentialité de toutes les données inscrites au dossier de recherche, papier ou électronique, sont conformes aux principes de la CIH et aux lois et règlements en vigueur.

2. Responsabilités

Le promoteur-investigateur a la responsabilité de la gestion des données de son étude, doit :

- Faire appel à des personnes possédant les qualifications requises pour traiter et vérifier les données, pour effectuer les analyses statistiques et rédiger les rapports d'étude, BPC 5.5.1;
- Développer des instructions selon les recommandations faites par la Société de Gestion des Données Cliniques (SGDM) et les Bonnes Pratiques de Gestion de Données Cliniques (ou Good Clinical Data Management Practices) dans le cas où la gestion des données est assurée directement par un service de son établissement;
- Vérifier les autorisations d'accès aux données de l'étude, que ce soit un accès physique ou un accès informatique;
- S'assurer de la protection et de la sécurité des données;
- S'assurer d'observer les exigences réglementaires applicables pour le maintien de la confidentialité de l'identité du participant et de ses données en utilisant des codes d'identification non ambigus pour toutes les données consignées de chaque sujet, BPC 5.5.5;
- Veiller à ce que les rapports sur l'étude soient préparés et présentés aux organismes de réglementation conformément aux exigences réglementaires applicables, BPC 5.22;
- Veiller à ce que les chercheurs utilisent des codes d'identification des participants non ambigus (BPC 1.58) permettant l'identification de toutes les données consignées pour chaque participant;
- S'assurer de fournir un sommaire des résultats de l'étude au CÉR, si applicable, BPC 4.13.

3. Procédures

Confidentialité et accès direct aux données et documents sources :

- Le participant, en signant le formulaire d'information et de consentement, autorise l'accès à ses données en sachant que toutes les informations vérifiées et recueillies seront gardées

confidentielles par le promoteur, le promoteur-investigateur, les représentants autorisés par le promoteur/promoteur-investigateur, les vérificateurs et les inspecteurs;

- Toute personne ayant un accès direct aux documents sources doit s'assurer de respecter la déclaration d'Helsinki, les directives des BPC et les exigences réglementaires applicables pour le maintien de la confidentialité de l'identité du participant et de la propriété des informations du promoteur/promoteur-investigateur;
 - Ne pas laisser d'information identifiant les sujets sortir de l'établissement avec les données recueillies aux fins de recherche, à moins qu'elles aient été approuvées par le CER, conformément aux politiques de l'établissement. Des éléments d'identification personnelle pourraient être exigés pour des raisons spécifiques;
- Un document de traçabilité identifiant les personnes autorisées à posséder un accès aux données, aux dossiers de recherche, aux documents source ou à corriger des données, doit être conservé dans la documentation essentielle à l'étude, tel que défini dans les BPC 8.3.24, et le document du MSSS, cadre global de gestion des actifs informationnels — Volet sécurité. Le document du MSSS énonce de plus, qu'un mécanisme de contrôle d'entrée/sortie des personnes accédant aux locaux sécurisés doit être mis en place. Ce document doit être mis à jour selon les rôles et les responsabilités déléguées par le promoteur-investigateur ou le chercheur principal.

4. Documents sources

4.1. Désignation des documents sources

Les documents sources peuvent être identifiés de façon à permettre leur vérification durant l'étude.

La raison première de la documentation source est de permettre de reconstruire l'étude telle qu'elle s'est déroulée dans la réalité. Les documents sources doivent permettre à un observateur indépendant de reconfirmer les données. Les documents doivent donc fournir une traçabilité qui permet cette investigation lorsque requise et ce pendant toute la durée de l'archivage (25 ans dans le cas des essais cliniques). Le chercheur est tenu de s'assurer de la durée de l'archivage selon les exigences de son projet de recherche. Les documents sources servent de support premier à la donnée source, lorsqu'elle est inscrite pour la toute première fois.

Les dossiers de l'institution sont à cet effet souvent des documents sources, car ils servent à documenter le progrès du participant. Il existe cependant d'autres types de documents sources. En fait, tout document ou tout type de support peut servir de document source si la donnée initiale y a été inscrite en tout premier lieu.

La première fois où la donnée est inscrite constitue la donnée source. Si la donnée est retranscrite ailleurs, une note doit accompagner la transcription indiquant où se trouve le document source de sorte que s'il y a une erreur, il sera clair qu'elle est la donnée à utiliser :

- Si la donnée originale est inscrite sur un papier brouillon ou sur un papillon adhésif (post-it) par exemple, le papillon adhésif ou le papier brouillon doivent être conservés dans le dossier source;
- Si la donnée source a été inscrite sur une main ou sur un gant destiné à être détruit, une photocopie de la main ou du gant doit être faite et la copie doit être identifiée comme copie conforme, paraphée et datée;
- Il pourrait y avoir une multitude d'endroits inhabituels où la note originale a été inscrite. La personne doit exercer son jugement pour conserver la donnée de façon adéquate et pour documenter adéquatement la retranscription s'il y a lieu.

- Le document où est enregistrée, pour la première fois, une donnée, est considéré comme étant un document source (note sur papier, cahier des rendez-vous, dossier médical du sujet, etc.). Tous ces documents sources doivent être conservés et archivés selon la réglementation applicable.

Les documents sources peuvent inclure :

- La procédure suivie lors de l'obtention du consentement;
- Le formulaire d'information et de consentement (FIC) signé et daté par le participant, par le chercheur et par la personne qui a obtenu le consentement ou toute autre personne indiquée au FIC;
- Le dossier médical incluant l'histoire médicale, les diagnostics et le suivi médical;
- La communication entre les différents intervenants comme, chercheur principal/participant, responsable de l'étude/participant. P. ex. : courriels, messages téléphoniques, etc.;
- Les données démographiques : nom du participant, date de naissance et sexe;
- La médication concomitante actuelle et antérieure, selon le protocole;
- Les critères d'inclusion ou d'exclusion et de randomisation :
- Les microfiches et microfilms, les négatifs, les supports magnétiques, les rayons X, etc.;
- Les dates de visites d'étude, incluant le début et la fin de l'étude, les dates de début et de fin de la médication, les dates des tests de laboratoire et des autres procédures diagnostiques;
- Les résultats des tests objectifs (rayons X, résultats de laboratoire, électrocardiogrammes, etc.) revus, signés et datés par le chercheur principal ou son délégué et l'estimation du résultat « cliniquement pertinent » ou non;
- Les détails d'un incident thérapeutique grave ou non (AE ou SAE) incluant la date de début et de fin, la causalité, les tests pertinents, le traitement reçu et ses conséquences ainsi que toute information disponible à ce sujet.

4.2. Processus de documentation des documents sources

Pour la documentation, les pratiques standardisées suivantes doivent être observées :

- Le principe ALCOEC doit être respecté c'est-à-dire que les données doivent pouvoir être : attribuables, lisibles, contemporaines, originales, exactes et complètes;
- Les données doivent également être présentées rapidement au promoteur/promoteur-investigateur;
- Assurer l'intégrité des données : crédibles, cohérentes, corroborées (vérifiable de façon indépendante);
- Les données doivent être entrées de façon séquentielle, sans laisser d'espace vide;
- Les données doivent être datées et signées par la personne qui les a consignées;
- La donnée obtenue tardivement ne peut être insérée entre des lignes existantes ou écrites dans la marge, elle doit être inscrite à la suite des autres avec la mention entrée tardive avec la date d'obtention de la donnée, la date de l'entrée de la donnée et la raison pour l'entrée tardive;
- Les données écrites à la main doivent être lisibles et inscrites à l'encre bleue ou noire permanente;
- Chaque entrée doit être signée et datée par la personne qui fait l'entrée;

- Les entrées concernant le traitement et l'interprétation des incidents thérapeutiques doivent être signées par un médecin chercheur;
- L'emploi de liquide ou matériel correcteur est interdit;
- Les formulaires de travail peuvent être créés par le site pour recueillir les informations nécessaires au protocole. Les données recueillies sur ces documents sont partie intégrante des documents sources;
- Les éléments manquants (c.-à-d. visite ou test non fait) doivent être clairement rapportés dans le document source;
- Les entrées ne doivent pas être entrées directement dans le dossier de recherche (CRF). Toute donnée obtenue doit être conservée dans le document source au moment de son obtention ou de son observation;
- S'il y a des membres de l'équipe qui sont en insu et d'autres non, assurer un mécanisme pour faire en sorte de ne pas communiquer des informations pouvant divulguer l'insu aux membres ne devant pas le connaître.

4.3. Processus de correction des documents sources

Les corrections apportées aux données des documents sources doivent suivre la même procédure que les corrections au dossier de recherche (CRF) :

- Un seul trait sur la donnée à corriger (la lecture de la donnée avant correction doit être possible);
- Les initiales de la personne qui corrige la donnée et la date de correction;
- Les corrections doivent être faites, de préférence, par la personne qui a fait l'entrée ou par des personnes autorisées à le faire;
- Si la donnée corrigée change l'interprétation ou est significative, elle doit être accompagnée d'une explication;
- L'emploi de liquide ou matériel correcteur est interdit.

4.4. Conservation des documents sources

Le promoteur-investigateur ou le chercheur principal doit :

- S'assurer que, dans le cas d'un essai clinique avec médicament, produit de santé naturel ou instrument médical, les documents source sont préservés de l'effet du temps pour la période d'archivage requise telle que décrite dans la réglementation canadienne, C.05.012 alinéa 4;
- S'assurer que le département des archives est avisé qu'un dossier médical est rattaché à un essai clinique, qu'il ne peut être épuré et qu'il doit être conservé durant 25 ans;
- S'assurer de respecter le MON 14 en vigueur et la politique AG-043;
- S'assurer, dans le cas d'une donnée inscrite sur un papier thermique (c.-à-d. électrocardiogramme, tests de fonction respiratoire, etc.), qu'une photocopie certifiée soit faite et jointe au document original;
- Une copie certifiée en est une où il est confirmé que le document photocopié est conforme à l'original et que cette confirmation soit paraphée et datée par une personne inscrite au registre du personnel de l'étude;
- S'assurer que, dans le cas d'une étude sans produit expérimental ni instrument médical, la durée de conservation des documents est conforme au document intitulé « calendrier de conservation des documents » soumis par l'établissement aux autorités provinciales ou selon les exigences du projet. (Loi sur les archives. L.R.Q., chap. A-21.1, art. 8, 9 et 35)

(recueil de règles de conservation des documents des établissements de santé et services sociaux, section 4, dossier X1-0350, dossier de l'utilisateur).

5. Données cliniques du promoteur

5.1. Collecte des données dans les registres du promoteur

Toutes les données concernant l'étude clinique doivent être enregistrées, traitées et conservées de manière à ce qu'elles puissent être correctement présentées, interprétées et vérifiées; référence BPC 2.10.

Dossier de recherche version papier :

- Les dossiers de recherche (Case Report Form – CRF) du promoteur en format papier doivent être remplis selon ce qui est décrit dans le MON 13 ainsi que le manuel de saisie de données spécifique à l'étude et fourni par le promoteur;
- Toute modification apportée à une donnée doit être justifiée et autorisée par la personne qui a inscrit la note en tout premier lieu;
- Le dossier de recherche (CRF) doit être signé et daté par l'investigateur ou son délégué.

Dossier de recherche version électronique :

- L'installation du système électronique doit être validée au sein de l'infrastructure avec le département d'informatique, afin de s'assurer de la fiabilité, de la précision ainsi que du rendement escompté, BPC 5.5.3.a et FDA Guidance for Industry : Computerized System used in Clinical Trials;
- Seules les personnes autorisées par le promoteur-investigateur ou le chercheur principal et ayant un identifiant/authentification d'identité ont accès au système électronique de gestion des données. Des mesures de protection, de détection et de correction doivent être mises en place (signature électronique ou signature électronique sécurisée);
- Le promoteur-investigateur ou le chercheur principal doit s'assurer que les personnes utilisant le système de traitement de données sont formées à l'utilisation du système électronique;
- Si, comme stipulé dans le protocole, des données sont transférées dans un autre système, le transfert doit être validé et sécurisé. La procédure pour ce faire doit être validée avec le département informatique.

5.2. Contrôle de la qualité et modifications des données :

- Dans le but d'assurer l'intégrité des données, le promoteur-investigateur doit mettre en place des systèmes de contrôle de qualité afin que les études soient réalisées conformément au protocole, aux BPC et aux exigences réglementaires;
- Un contrôle de qualité doit être effectué à toutes les étapes de la manipulation des données pour assurer la fiabilité et le traitement approprié de toutes les données, BPC 5.1.3.;
- Dans le but d'assurer une cohérence des données au sein d'un même dossier de recherche (CRF), d'autres contrôles de qualité doivent être effectués une fois la saisie terminée;
- Une fois que le contenu d'un dossier de recherche est confirmé, toute modification apportée aux données par les personnes autorisées doit être justifiée et documentée.

Les modifications demandées au dossier de recherche doivent être documentées en utilisant un formulaire de clarification des données (FCD) papier ou électroniques, formulaire construit par l'équipe de recherche du promoteur ou par l'ORC responsable de la saisie des données au moment

de la mise en place de l'étude clinique. Ces formulaires doivent être revus et signés par le chercheur principal ou son délégué. L'original de ce document doit :

- Être conservé par le promoteur/promoteur-investigateur et une copie doit être conservée au site, BPC8.3.15.;
- Un système de traçabilité (papier ou électronique) de toute modification aux données doit être conservé pendant 25 ans pour les essais cliniques avec produit de recherche ou selon la réglementation en vigueur pour les études sans produit de recherche. Ce système doit être accessible en cas de vérification et d'inspection, voir MON 14 concernant l'archivage.

6. Traitement des données

Le traitement des données doit être décrit dans le protocole ou dans le guide de validation des données et dans le plan d'analyse statistique.

Si le promoteur/promoteur-investigateur utilise des systèmes de traitement de données électroniques sur place ou à distance, il doit s'assurer que le processus de traitement des données de l'étude est fait en respect de la méthodologie à l'insu, BPC 5.5.3g. :

- Le promoteur/promoteur-investigateur peut former un comité indépendant de contrôle des données (CICD) chargé d'évaluer les progrès de l'étude, incluant les données de sécurité et les résultats critiques sur l'efficacité à certains intervalles, et de formuler des recommandations à l'intention du promoteur/promoteur-investigateur sur la poursuite, la modification ou l'interruption d'une étude, BPC 5.5.2.;
- Le CICD doit mettre par écrit des MONs et rédiger des procès-verbaux de toutes ses réunions, référence BPC 5.5.2.;
- Le promoteur-investigateur peut effectuer des analyses statistiques intérimaires, pendant la durée de l'étude, si stipulé dans le protocole.

7. Conservation des données (dossiers de recherche) :

- Pour toute étude, le chercheur principal doit s'assurer que les données cliniques (papier ou électroniques) sont préservées de l'effet du temps et de toute destruction accidentelle pour toute la durée de la conservation;
- Dans le cas d'une étude clinique avec médicament, le dossier de recherche (CRF) papier ou électronique, comme tout document source, doit être conservé pendant la période requise d'archivage de la réglementation canadienne, titre 5, C.05.012 alinéa 4, soit 25 ans suivant la visite de fermeture de l'étude;
- Dans le cas d'une étude sans médicament, la durée de conservation des documents doit être conforme au calendrier de conservation des documents soumis par l'établissement aux autorités provinciales ou selon les exigences du projet. (Loi sur les archives. L.R.Q., chap. A-21.1, art. 8, 9 et 35) (recueil de règles de conservation des documents des établissements de santé et services sociaux, section 4, dossier X1-0350, dossier de l'utilisateur);
- La même durée de conservation des documents s'applique à l'identification des documents pour l'archivage, la consignation des renseignements et l'assurance que le service des archives est informé qu'un dossier médical est lié à une étude et que ce dossier ne peut être épuré.

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.