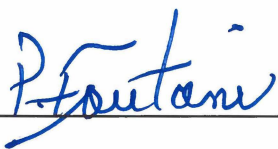



Titre	Préparation et déroulement d'une visite d'Audit ou d'Inspection
Pages	13
Date d'entrée en vigueur	26-mai-2023

### Approbation du MON

Nom et titre	Signature	Date (jj-mmm-aaaa)
<b>Pierre Fontaine</b> Directeur adjoint - Recherche Direction de l'enseignement, de la recherche et de l'innovation		14-Avr-2023
<b>Dre Luigina Mollica</b> Cogestionnaire médicale - Recherche clinique Direction de l'enseignement, de la recherche et de l'innovation		14-AVR-2023

### 1. Objectif

Ce mode opératoire normalisé (MON) décrit les procédures à suivre dans la préparation, le déroulement et le suivi 1) d'une visite d'Audit effectuée par le Promoteur/Chercheur-promoteur, l'Organisme de recherche sous contrat (ORC), par le Comité d'éthique de la recherche (CÉR) ou par l'Établissement et 2) d'une Inspection effectuée par un organisme réglementaire d'un Essai clinique au sein du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (CIUSSS-EMTL) et ce, afin d'assurer le bon déroulement, la bonne conduite et un suivi adéquat de ces visites.

### 2. Portée

Ce MON s'adresse à tout le personnel œuvrant en recherche clinique et plus spécifiquement au personnel impliqué dans les activités d'Audit et d'Inspection d'un Essai clinique au CIUSSS-EMTL.

### 3. Définition(s)

Pour consulter la liste complète des acronymes et définitions utilisés dans les MON, se référer aux documents « ACRONYMES ET SIGNIFICATIONS » et « DÉFINITIONS » disponibles avec les MON en version électronique. Ces documents sont mis à jour en continu.

- 3.1. Audit** (parfois nommé Vérification) (CIH (Conférence internationale sur l'harmonisation) /BPC 1.6) : Examen systématique et indépendant des activités et des documents liés aux Essais cliniques en vue de déterminer, d'une part, si ces activités ont été menées conformément au Protocole, aux MON du Promoteur/Chercheur-promoteur, aux MON de l'Établissement, aux Bonnes pratiques cliniques (BPC) et aux exigences réglementaires applicables et, d'autre part,

si les données ont été enregistrées, analysées et présentées conformément à ces mêmes directives. Les Audits sont typiquement réalisés par le Promoteur/Chercheur-promoteur, l'Organisme de recherche sous contrat (ORC), l'Établissement ou le CÉR.

3.1.1. Un Audit pour « motif suffisant » (*for cause* en anglais) est effectué lorsqu'il y a raison de croire que les données ou les procédures associées à un Chercheur responsable posent problème. Certains des problèmes peuvent être mis en évidence par la faible adhésion au Protocole, un taux peu ou trop élevé de Réactions indésirables (RI) ou d'Incidents thérapeutiques (IT) comparativement à d'autres sites, un taux élevé de recrutement comparativement à d'autres sites, etc.

**3.2. Inspection (CIH/BPC 1.29) :** Examen officiel, réalisé par un organisme réglementaire (exemple : Santé Canada, Food and Drug Administration (FDA)), des documents, des installations, des dossiers et de toute autre ressource que cet organisme estime être liés à l'Essai clinique et pouvant se trouver sur les lieux de l'Essai clinique, dans les installations du Promoteur/Chercheur-promoteur, de l'ORC ou dans tout autre établissement que l'organisme réglementaire juge approprié.

3.2.1. Une Inspection de routine est effectuée par une agence réglementaire dans le cadre de son programme de surveillance de routine ou avant l'approbation d'un Produit de recherche.

3.2.2. Une Inspection pour « motif suffisant » (*for cause* en anglais) est effectuée quand l'agence réglementaire soupçonne une inconduite/fraude associée à un Chercheur responsable ou un manque de conformité et que des mesures correctives sont nécessaires (plaintes quant à la qualité du produit, rapports provenant d'autres organismes réglementaires, déclarations Réactions indésirables graves (RIG), etc.).

#### 4. Responsabilité(s)

Le Chercheur responsable a l'obligation d'accepter l'Audit par le Promoteur/Chercheur-promoteur, l'ORC, l'Établissement ou le CÉR et de permettre à l'organisme réglementaire approprié d'effectuer l'Inspections de tout Essai clinique sous sa responsabilité.

##### 4.1. Le Chercheur responsable est responsable :

4.1.1. De faciliter la visite d'Audit ou d'Inspection.

4.1.2. De s'assurer de la disponibilité des membres de son équipe et autres intervenants des différents services impliqués dans l'Essai clinique, en fonction de l'ordre du jour établi pour la visite d'Audit ou d'Inspection.

4.1.3. D'aviser le BCRC et le CÉR de toute visite d'Audit et d'Inspection.

4.1.4. D'être disponible lors de la visite d'Audit ou d'Inspection.

4.1.5. De s'assurer que la documentation essentielle nécessaire à la visite d'Audit ou d'Inspection de l'Essai clinique est complète, à jour et disponible.

##### 4.2. Le Promoteur/Chercheur-promoteur est responsable :

4.2.1. De faciliter la visite d'Audit ou d'Inspection et d'appuyer le Chercheur responsable.

##### 4.3. Le CIUSSS-EMTL est responsable :

4.3.1. De fournir le support, les ressources, les installations et les équipements nécessaires pour

garantir le bon fonctionnement des Essais cliniques qui se déroulent dans son Établissement et d'autoriser la visite d'Audit ou d'Inspection.

- 4.3.2. D'appuyer le Chercheur responsable dans la préparation, la conduite et le suivi de ces visites.
- 4.3.3. D'assurer la présence d'un membre du BCRC lors de la rencontre d'introduction et de clôture de la visite d'Audit ou d'Inspection et la disponibilité de ce membre pour la durée de la visite d'Audit ou Inspection.

## 5. Procédure(s)

Si le Chercheur-promoteur est au CIUSSS-EMTL ou si le Promoteur est le CIUSSS-EMTL et que l'un ou l'autre fait l'objet d'un Audit ou d'une Inspection, les concepts de cette procédure s'appliquent.

### 5.1. Préparation pour une visite d'Audit ou d'Inspection

- 5.1.1. Le Chercheur responsable est informé par écrit et à l'avance de la planification de la visite. À partir de cet avis, les deux parties (auditeur ou inspecteur et Chercheur responsable) conviennent d'une date de visite qui laisse une période de préparation suffisante au Chercheur responsable. Toutefois, il peut arriver, en cas de soupçon de fraude par exemple, qu'un inspecteur se présente avec peu ou sans préavis.
- 5.1.2. Suite à la réception d'un avis d'Inspection, le Chercheur responsable doit immédiatement informer le Promoteur/Chercheur-promoteur, le BCRC et le CÉR.
- 5.1.3. Les communications concernant l'Inspection doivent être conservées dans la documentation essentielle à l'Essai clinique visé. Les communications concernant l'Audit seront conservées dans les dossiers internes.
- 5.1.4. Le Chercheur responsable doit :
  - 5.1.4.1. S'assurer que tous les documents ont été révisés afin d'en assurer leur conformité (révision pré-Audit/Inspection).
  - 5.1.4.2. Identifier un espace adéquat pour la tenue de cette visite et prévoir une identification du dit local avertissant de la présence d'un Audit/Inspection en cours.
  - 5.1.4.3. S'assurer qu'un photocopieur, un accès internet et un téléphone sont disponibles.
  - 5.1.4.4. S'assurer que tous les documents sont disponibles pour répondre à toute demande durant la visite.
  - 5.1.4.5. S'assurer que son personnel de recherche et lui-même soient disponibles pour répondre aux questions.
  - 5.1.4.6. S'assurer, s'il y a lieu, que les services qui ont contribué à l'Essai clinique (exemple : pharmacie, laboratoire, etc.) sont avisés de cette visite et qu'ils seront disponibles, au besoin, lors de la visite.
  - 5.1.4.7. S'assurer, s'il y a lieu, de la traduction des documents ou de mettre les mesures en place pour faciliter la communication durant la visite.
  - 5.1.4.8. Faire une rencontre pré-Audit/Inspection avec les membres de l'équipe impliqués dans l'Essai clinique et autres intervenants clés dans le but de discuter des problèmes identifiés suite à la révision pré-Audit/Inspection et des mesures

correctives/préventives (CAPA en anglais) à mettre en place.

- 5.1.4.9. Faire des interviews de pratique (*mock interviews* en anglais) avec les membres de l'équipe impliqués dans l'Essai clinique et autres intervenants dans le but de les préparer à répondre aux questions des auditeurs/inspecteurs.
- 5.1.4.10. Déléguer une personne dédiée à la tenue d'un journal d'Audit ou d'Inspection, typiquement le conseiller en assurance qualité du BCRC, afin de documenter le déroulement de la visite. Les documents suivants peuvent faire partis du journal d'Audit ou d'Inspection : Annexe 1 « Liste des contacts clés pour la visite d'Audit /d'Inspection », Annexe 2 « Liste des présences », Annexe 3 « Registre des copies données aux auditeurs ou inspecteurs », Annexe 4 « Sommaire des observations durant l'Audit ou l'Inspection ».

## 5.2. Documents nécessaires pour la visite d'Audit ou d'Inspection

Tous les documents pertinents à l'Essai clinique et permettant de tracer une piste de vérification complète doivent être disponibles pour la visite. Ceux-ci incluent, sans s'y limiter :

- 5.2.1. La documentation essentielle à la visite, incluant la documentation réglementaire et éthique.
- 5.2.2. Le Formulaire d'information et de consentement (FIC) pour chacun des Participants.
- 5.2.3. Les dossiers médicaux (papier et électronique) des Participants, autres documents sources et tous les documents connexes (par exemple : rapports de laboratoire, journaux des Participants, etc.).
- 5.2.4. Les Formulaires d'exposés de cas (FEC).
- 5.2.5. La documentation de gestion du Produit de recherche ainsi que la documentation de décodage de l'insu.
- 5.2.6. La documentation relative aux échantillons biologiques s'il y a lieu.
- 5.2.7. La documentation sur l'Entretien préventif et l'Étalonnage des équipements de recherche clinique.
- 5.2.8. Toute mise à jour ou nouvelle documentation qui doit être acheminée au Promoteur/Chercheur-promoteur.
- 5.2.9. Toute documentation reliée aux déclarations des Incidents thérapeutiques graves (ITG) ou des Réactions indésirables graves (RIG) survenus au site, incluant ceux signalés par le Promoteur/Chercheur-promoteur.
- 5.2.10. Toute documentation reliée aux déviations au Protocole et aux MON (si applicable).

Note : Si Chercheur-promoteur est au CIUSSS-EMTL ou si ce dernier est le Promoteur, la documentation additionnelle sous sa responsabilité (exemple : soumissions à l'organisme réglementaire, plan de Surveillance) doit être disponible.

## 5.3. Déroulement de la visite d'Audit ou d'Inspection

Un Audit ou une Inspection peut durer de quelques jours à une semaine, et même plus au besoin.

- 5.3.1. Le Chercheur responsable ou son délégué doit :

- 5.3.1.1. S'assurer de l'identité de l'auditeur ou inspecteur à son arrivée.
- 5.3.1.2. S'assurer que l'auditeur ou l'inspecteur est accompagné par un membre de l'équipe de recherche lors de ses déplacements dans les endroits de l'Établissement où du matériel confidentiel est entreposé.
- 5.3.1.3. Toujours garder le local, où la documentation de l'Essai clinique est présente, fermé à clé lorsque les auditeurs ou inspecteurs ne sont pas dans ce local.
- 5.3.1.4. Assister à la rencontre d'introduction (*Opening meeting*, en anglais) avec les membres clés de l'Essai clinique et un membre du BCRC. Cette rencontre est tenue par l'auditeur ou l'inspecteur pour présenter ses attentes, son mode de fonctionnement, le plan d'audit ou d'inspection, etc.
- 5.3.1.5. Permettre, à l'auditeur ou l'inspecteur de visiter les endroits où les procédures de l'Essai clinique se sont effectuées; par conséquent il est important d'aviser les services impliqués avant cette visite.
- 5.3.1.6. S'assurer qu'aucun document (original ou copie) permettant d'identifier un Participant à l'Essai clinique visé (données nominatives) ne quitte le CIUSSS-EMTL. Si l'auditeur ou l'inspecteur demande de conserver de la documentation concernant l'Essai clinique visé :
  - Une copie doit être faite par un membre de l'équipe en s'assurant qu'aucune donnée personnelle ou nominative n'est présente au document;
  - Cette demande doit être répertoriée dans le journal d'Audit ou d'Inspection;
  - Un double de la copie donnée à l'auditeur ou l'inspecteur doit être conservé;
  - Uniquement les documents demandés doivent être remis.

5.3.2. L'auditeur ou l'inspecteur peut :

5.3.2.1. Évaluer de la conduite de l'Essai clinique à l'aide des questions suivantes :

- Qui fait quoi ?
- Est-ce que les tâches en lien avec le Protocole sont adéquatement déléguées et consignées par écrit ?
- Quel équipement ou matériel est utilisé dans le cadre du Protocole ?
- Qui collecte et compile les données ?
- Est-ce qu'il y a une communication active avec le Promoteur/Chercheur-promoteur ?
- Est-ce que l'Essai clinique est surveillé adéquatement ?
- Est-ce que des MON existent? Sont-ils suivis?
- Est-ce que les dossiers de formation de l'équipe de recherche sont disponibles ?

Note : Le Chercheur responsable et les membres de l'équipe doivent répondre uniquement et factuellement aux questions demandées, sans plus.

5.3.2.2. Cibler les documents suivants lors de la revue de la documentation de l'Essai clinique pendant ce type de visite:

- La documentation réglementaire et celle du CÉR;
- La documentation qui démontre le respect du Protocole;

- Le processus de consentement;
- L'évidence de l'existence de chaque Participant;
- L'éligibilité de chaque Participant;
- La comparaison des données et des documents sources versus les FEC;
- La vérification des obligations du Chercheur responsable face aux soumissions réglementaires;
- La documentation relative à la gestion du Produit de recherche;
- La documentation relative à l'Entretien préventif et à l'Étalonnage des équipements de recherche clinique;
- La documentation relative à la gestion des échantillons biologiques, s'il y a lieu.

5.3.2.3. Tenir une rencontre journalière pour faire un compte rendu (*Daily debriefing meeting*, en anglais) sur l'avancement de l'Audit ou l'Inspection, pour communiquer les observations identifiées jusqu'à présent, communiquer les points à clarifier, etc. Il est recommandé de prendre des notes lors de cette rencontre et les conservées dans le journal d'Audit ou d'Inspection (voir Annexe 4 « Sommaire des observations durant l'Audit ou l'Inspection »).

5.3.2.4. À la fin de la visite, prévoir une rencontre pour clôturer la visite avec le Chercheur responsable et son équipe (*Closing meeting*, en anglais). Cette réunion permet de clarifier des éléments ou de corriger des déficiences notées durant la visite. Le Promoteur/Chercheur-promoteur et l'Établissement (BCRC, CÉR, services impliqués) sont habituellement invités à cette rencontre.

#### 5.4. Suivi de la visite d'Audit ou d'Inspection

5.4.1. Le Promoteur/Chercheur-promoteur est habituellement celui qui reçoit le rapport d'observations de cette visite. Il doit donc en transmettre une copie au Chercheur responsable. Le Chercheur responsable doit ensuite transmettre une copie du rapport d'observations à l'Établissement (BCRC) et au CÉR.

5.4.2. Le Promoteur/Chercheur-promoteur aide, lorsque requis, le Chercheur responsable et l'Établissement dans l'application des mesures correctives/préventives (*CAPA* en anglais) visant à corriger les déficiences observées durant cette visite. Il est important de répondre rapidement à toute demande issue des observations faites lors de cette visite. Le rapport d'observations demeure ouvert jusqu'à résolution complète de toutes les demandes inscrites au rapport.

5.4.3. Si l'auditeur ou l'inspecteur constate une non-conformité grave ou persistante associée à un Chercheur responsable, il pourrait demander au Promoteur/Chercheur-promoteur de mettre fin à la participation de ce Chercheur responsable à l'Essai clinique. Le Promoteur/Chercheur-promoteur doit, dans les 15 jours suivant cette cessation de l'Essai clinique à ce site, en informer les organismes réglementaires et le CÉR qui a approuvé l'Essai clinique.

5.4.4. Le Chercheur responsable conserve tous les rapports d'observations et les réponses dans ses dossiers internes (c'est-à-dire, pas avec la documentation essentielle de l'Essai clinique). Une copie des rapports d'observations et des réponses de l'Établissement est conservée par le BCRC.

## 6. Référence(s)

- Food and Drug Administration (FDA), BIMO Compliance Program 7348.811, Clinical Investigators and Sponsor-Investigators, 22-jul-2020.
- Ligne directrice de la CIH : Addenda intégré de l'E6 (R1) ICH : Les bonnes pratiques cliniques E6 (R2), 09-nov-2016.
- Network of Networks, SOP017\_09: Vérifications et inspections, 15-mai-2021.
- Network of Networks Quality Committee, Health Canada inspection process guidance document, 15-dec-2015.
- Santé Canada, Document d'orientation GUI-0100 : Titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains », 20-aug-2019.
- Santé Canada, Règlement sur les aliments et drogues, partie C, titre 5, « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains », règlement à jour le 31-déc-2022.
- Santé Canada, POL-0030 : Approche en matière de conformité et d'application de la loi et stratégie d'inspection pour les essais cliniques de médicaments sur des sujets humains, 30-nov-2021.

## 7. Historique des versions approuvées

Codification du MON	Date d'entrée en vigueur	Pages (avec annexes si applicable)	Résumé des modifications
MON12FR01	04-nov-2013	5	Version originale
MON015FR01	Voir page couverture	13	<p>Séparation du MON12FR01 (Préparation pour une visite de surveillance, de vérification ou d'inspection) en deux MON, dont MON014FR01 (Préparation et déroulement d'une visite de Surveillance) et MON015FR01 (Préparation et déroulement d'une visite de d'Audit ou d'Inspection) et ajout d'annexes.</p> <p>Refonte majeure des MON :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nécessité de réorganisation des MON spécifiques à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR) pour les rendre applicables au contexte du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (CIUSSS-EMTL).</li> <li>- Changements dans la structure des MON (codification et sections fixes à respecter).</li> <li>-</li> </ul>

Annexe 1

Liste des contacts clés pour la visite d'Audit /d'Inspection

Numéro / Titre du protocole:				
Chercheur responsable:				
Date(s) de la visite d'Audit ou d'Inspection:				
Prénom et Nom / Titre	Département/Pavillon	Numéro du bureau	Meilleur contact (i.e. # cell, pager, courriel)	Disponibilité



## Annexe 2

### Liste des présences

<input type="checkbox"/> Rencontre d'introduction	<input type="checkbox"/> Rencontre journalière de compte rendu	
<input type="checkbox"/> Rencontre pour clôturer la visite	<input type="checkbox"/> Autre, Spécifier: _____	
Numéro / Titre du Protocole:		
Chercheur responsable:		
Nom du (des) auditeurs /inspecteur(s):		
Date: Heure:	Lieu:	
Prénom et Nom (en lettre moullée)	Signature	Rôle dans l'Essai clinique

Annexe 3

Registre des copies données aux auditeurs ou inspecteurs

Numéro / Titre du Protocole :						
Chercheur responsable :						
Date(s) de la visite d'Audit/Inspection :						
Nom du document	Date de version du document (Si applicable)	Anonymisation requise?	Type de document donné	Libérée par* (Initiales et date)	Copie récupérée à la fin de la visite?	Récupérée par (Initiales et date)
		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Copie <input type="checkbox"/> Impression d'un PDF <input type="checkbox"/> Autre :		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Copie <input type="checkbox"/> Impression d'un PDF <input type="checkbox"/> Autre :		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Copie <input type="checkbox"/> Impression d'un PDF <input type="checkbox"/> Autre :		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Copie <input type="checkbox"/> Impression d'un PDF <input type="checkbox"/> Autre :		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	

\*Faire au minimum 2 copies du document; une est à remettre à l'auditeur/inspecteur et l'autre est à garder dans le journal d'Audit ou dossiers internes.

MON015FR01 (Annexe 3)

Date de version de l'Annexe : Voir dernière version à jour dans l'intranet

Page \_\_ de \_\_

## Annexe 4

### Sommaire des observations durant l'Audit ou l'Inspection

Numéro / Titre du Protocole :				
Chercheur responsable :				
Nom du (des) auditeur(s) /inspecteur(s):				
Date(s) de la visite d'Audit/Inspection :				
Jour de la visite d'Audit/Inspection (ex. Jour 1, etc ...):				
No	Nom du document relié à l'observation	Observation	Réponse du Chercheur responsable /Action à entreprendre (Si applicable)	Acceptable pour l'auditeur /inspecteur ?
				<input type="checkbox"/> Acceptable <input type="checkbox"/> Non-acceptable
				<input type="checkbox"/> Acceptable <input type="checkbox"/> Non-acceptable

MON015FR01 (Annexe 4)

Date de version de l'Annexe : Voir dernière version à jour dans l'intranet

Page \_\_ de \_\_

## Annexe 4 (suite)

### Sommaire des observations durant l'Audit ou l'Inspection

				<input type="checkbox"/> Acceptable <input type="checkbox"/> Non-acceptable
				<input type="checkbox"/> Acceptable <input type="checkbox"/> Non-acceptable
				<input type="checkbox"/> Acceptable <input type="checkbox"/> Non-acceptable
				<input type="checkbox"/> Acceptable <input type="checkbox"/> Non-acceptable
				<input type="checkbox"/> Acceptable <input type="checkbox"/> Non-acceptable

## Annexe 4 (suite)

### Sommaire des observations durant l'Audit ou l'Inspection

			<input type="checkbox"/> Acceptable <input type="checkbox"/> Non-acceptable
			<input type="checkbox"/> Acceptable <input type="checkbox"/> Non-acceptable
			<input type="checkbox"/> Acceptable <input type="checkbox"/> Non-acceptable
			<input type="checkbox"/> Acceptable <input type="checkbox"/> Non-acceptable

Notes prises par :

\_\_\_\_\_   
Nom / Titre

\_\_\_\_\_   
Signature / date (jj-mmm-aaaa)


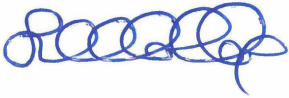
MON015FR01 (Annexe 4)

Date de version de l'Annexe : Voir dernière version à jour dans l'intranet

Page \_\_ de \_\_

<b>Titre</b>	<b>Gestion, confidentialité et archivage des données et des Formulaires d'exposé de cas (FEC)</b>
<b>Pages</b>	17
<b>Date d'entrée en vigueur</b>	10-déc-2024

### Approbation du MON

<b>Nom et titre</b>	<b>Signature</b>	<b>Date (jj-mmm-aaaa)</b>
<b>Dominique J. Favreau</b> Directeur adjoint - Recherche Direction de l'enseignement, de la recherche et de l'innovation		29 octobre 2024
<b>Dre Luigina Mollica</b> Cogestionnaire médicale - Recherche clinique Direction de l'enseignement, de la recherche et de l'innovation		29 oct 2024

### 1. Objectif

Ce mode opératoire normalisé (MON) décrit les procédures de gestion des données aussi bien lors de leur collecte que de leur saisie et correction électronique ou sur papier sur le Formulaire d'exposé de cas (FEC), ainsi que les procédures à suivre pour assurer la qualité, l'intégrité, la sécurité et la confidentialité des données reliées à un Essai clinique au sein du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (CIUSSS-EMTL). Ce MON définit aussi les procédures d'archivage des documents à la suite de la fermeture de l'Essai clinique.

### 2. Portée

Ce MON s'applique à tous les Essais cliniques qui nécessitent la gestion de données et de FEC ainsi que l'archivage de documents, et s'adresse au personnel œuvrant en recherche clinique, plus spécifiquement au personnel impliqué dans la gestion et la confidentialité des données.

### 3. Définition(s)

Pour consulter la liste complète des acronymes et définitions utilisés dans les MON, se référer aux documents « ACRONYMES ET SIGNIFICATIONS » et « DÉFINITIONS » disponibles avec les MON en version électronique. Ces documents sont mis à jour en continu.

**3.1 Données sources** (CIH-BPC 1.51), aussi appelées données de base : Toute information figurant dans les dossiers originaux et dans les copies certifiées\* de ces dossiers, et faisant état des

résultats cliniques, des observations ou des autres activités réalisées au cours de l'Essai clinique nécessaire à la reconstitution et à l'évaluation de cet Essai clinique. Les Données sources figurent dans les documents sources, aussi appelés documents de base (dossiers originaux ou copies certifiées).

\*Une copie est dite certifiée lorsque le document photocopié ou imprimé est conforme à l'original et que cette confirmation est signée et datée (sauf pour une version imprimée ayant une mention auto-générée par le système électronique de la date, l'heure et la personne qui l'a imprimée) par le Chercheur responsable, une personne déléguée par le Chercheur responsable ou par une personne responsable des archives.

**3.2 Formulaire d'exposé de cas (FEC), Case Report Form (CRF), en anglais (CIH BPC 1.11) :** Document imprimé, optique ou électronique sur lequel sont consignés tous les renseignements sur les Participants de l'Essai clinique et qui, selon le Protocole, doit être présenté au Promoteur.

#### 4. Responsabilité(s)

Le Chercheur responsable est l'ultime responsable de la conduite de l'Essai clinique à son site et du respect des procédures décrites dans le présent MON. Il peut déléguer certaines tâches qui lui incombent mais sa responsabilité demeure. Toute délégation de tâche doit être documentée (voir MON003 - Équipe de recherche : composition, compétences et responsabilités et l'Annexe 2 s'y rattachant) et conservée avec la documentation essentielle liée à l'Essai clinique.

##### 4.1. Le Chercheur responsable est responsable :

- 4.1.1. De préserver l'intégrité et la confidentialité des données durant et après la réalisation de l'Essai clinique.
- 4.1.2. De voir à ce que les activités de gestion des données et des systèmes de saisie de données soient conformes à toutes les exigences réglementaires ainsi qu'à celles établies dans ce MON.
- 4.1.3. De voir à ce que des procédures pour le traitement des données soient mises en place afin que celles-ci soient consignées, traitées et conservées de manière à ce qu'elles puissent être rapportées avec précision, interprétées, analysées et vérifiées.
- 4.1.4. D'assurer l'archivage de tous les documents de l'Essai clinique (documentation essentielle, documents sources, dossiers médicaux, images provenant de l'imagerie médicale, FEC) selon la durée prévue par le Protocole de recherche et la réglementation applicable.

##### 4.2. Le Promoteur/Chercheur-promoteur est responsable :

- 4.2.1. De voir au développement adéquat du FEC, en considérant les éléments suivants :
  - Le Protocole de l'Essai clinique;
  - La cohérence au sein de l'Essai clinique et de l'indication thérapeutique;
  - Les exigences réglementaires applicables;
  - Le processus de collecte des données;
  - Les besoins de la Surveillance de l'Essai clinique;

- Éviter la collecte de données non requises par le Protocole;
- Attribuer un numéro de version et/ou de date de création au FEC.

4.2.2. De fournir une copie de sauvegarde des données du FEC du site au Chercheur responsable à la fin de l'Essai clinique.

#### **4.3. Le CIUSSS-EMTL est responsable :**

- 4.3.1. D'établir une politique en matière de sécurité informationnelle afin de protéger les données et renseignements informatisés.
- 4.3.2. De fournir le support nécessaire et les infrastructures requis pour préserver la confidentialité des données liées aux Participants et garantir la sécurité physique et informatique des données cliniques.
- 4.3.3. D'avoir sous contrat un fournisseur de service qui fait l'archivage à long terme des documents d'Essais cliniques.
- 4.3.4. Par l'intermédiaire du BCRC, de coordonner le service d'archivage des documents d'Essais cliniques avec le fournisseur de service.

### **5. Procédure(s)**

#### **5.1. Les documents et Données sources**

Les documents sources de l'Essai clinique, qui incluent les dossiers médicaux de l'Établissement, les documents de la pharmacie et des laboratoires s'il y a lieu, doivent être adéquatement organisés à l'aide d'un système de gestion documentaire informatisé et/ou un système physique (exemple : un classeur), ce qui facilitera la comparaison des Données sources avec le FEC.

Le Chercheur responsable ou son délégué doit :

- 5.1.1. Maintenir les documents sources et assurer l'exactitude des Données sources pour tous les Participants.
- 5.1.2. Dans le cas de l'utilisation d'un document électronique de Données sources dans un système non-validé, s'assurer que le document est imprimé, daté et signé (date et signature manuscrites) par le Chercheur responsable ou une personne déléguée.
- 5.1.3. Dans le cas d'un document électronique de Données sources avec signature électronique (par exemple, le système OACIS), rendre disponible sur demande le traçage des entrées et des modifications, et ce pour la durée de conservation des documents selon la réglementation en vigueur. Les personnes utilisant une signature électronique ne doivent pas être en mesure de modifier le système de traçage (*audit trail*, en anglais).
- 5.1.4. Dans le cas où, conformément au Protocole, des Données sources sont directement entrées dans le FEC électronique, s'assurer qu'un système de traçage des modifications est disponible et ce pour la durée de conservation des documents selon la réglementation en vigueur.

#### **5.2. Désignation des documents sources**

Les documents sources contiennent les Données sources. Les Données sources doivent être définies dans le Protocole de façon à permettre leur vérification durant le déroulement de l'Essai clinique. Le document où est enregistré pour la première fois une Donnée source est considéré



comme étant un document source (note sur papier, dossier médical du Participant, etc.). Les documents sources peuvent inclure, sans s'y limiter, les Données sources suivantes :

- La documentation du processus d'obtention du consentement;
- Le Formulaire d'information et de consentement (FIC) signé et daté par le Participant et par la personne qui a obtenu le consentement;
- Les notes médicales incluant les antécédents médicaux, les diagnostics et le suivi médical;
- Les dossiers d'hospitalisation;
- Toute communication (courriels, messages téléphoniques, etc.) entre les différents intervenants tels que le Promoteur/Chercheur-promoteur, le Chercheur responsable et le Participant, par exemple;
- Les données démographiques : nom du Participant, date de naissance et sexe;
- La médication concomitante actuelle et antérieure, s'il y a lieu, selon le Protocole;
- Les critères d'inclusion ou d'exclusion et de randomisation;
- Les images obtenues lors d'examen en imagerie médicale;
- Les journaux des Participants pour le relevé de prise de médicaments, d'Incidents thérapeutiques (IT)/de Réactions indésirables (RI) ou d'autres observations requises;
- Les dates de visite, de début et de fin de l'Essai clinique, de début et de fin de la médication, des tests de laboratoire et des autres procédures diagnostiques;
- Les données enregistrées par les instruments automatisés;
- Les résultats ou rapports des tests objectifs (test d'imagerie médicale, résultats de laboratoire, électrocardiogramme, etc.) revus, signés et datés par le Chercheur responsable ou son délégué et l'évaluation du résultat comme « cliniquement significatif » ou non;
- Les détails des IT/RI ou Incidents thérapeutiques graves (ITG)/Réactions indésirables graves (RIG) incluant la date de début et de fin, la causalité, les tests pertinents, le traitement administré et ses conséquences ainsi que toute information disponible à ce sujet;
- Les variables d'efficacité primaires et secondaires;
- Les numéros du Participant, de randomisation et du FEC attribués, s'il y a lieu.

### 5.3. Processus de collecte et de correction des Données sources

5.3.1. Toute Donnée source obtenue doit être conservée dans le document source au moment de son obtention ou de son observation.

5.3.2. Les Données sources doivent suivre le principe « ALCOA+ » :

- **Attribuables** : Pouvoir retracer l'auteur et la date de collection des données (signature et date manuscrites);
- **Lisibles** : Les données doivent être clairement lisibles et le rester à long terme (utilisation d'encre permanente);
- **Contemporaines** : Les données doivent être documentées, signées et datées au

même moment où l'activité se déroule;

- **Originales** : Les données doivent être l'enregistrement original (ou copie certifiée). Si des changements sont nécessaires, la correction doit être faite de façon à ne pas obstruer l'enregistrement original;
- **Exactes (*Accurate en anglais*)** : Les données doivent être fiables et conformes à la réalité;
- **Complètes** : Les données doivent être intégralement consignées;
- **Cohérentes** : Les données doivent suivre la séquence des événements;
- **Durables** : Les données originales doivent être enregistrées sur le média autorisé pour pouvoir être conservées de façon sécuritaire à long terme;
- **Disponibles** : Les données doivent être accessibles sur demande durant la période de conservation prescrite par la réglementation.

5.3.3. Pour la collecte et la documentation, les pratiques standardisées suivantes doivent être observées :

- Les données doivent être entrées de façon séquentielle, sans laisser d'espace vide;
- La date d'obtention de la donnée et la date d'entrée de la donnée doivent apparaître pour une donnée obtenue après une visite du Participant (donnée tardive);
- La donnée obtenue tardivement ne peut pas être insérée entre des lignes existantes ou écrite dans la marge : elle doit être inscrite à la suite des autres avec la mention «entrée tardive» (*late entry*, en anglais);
- Les données écrites à la main doivent être lisibles avec de l'encre permanente (noire ou bleue);
- Chaque entrée de donnée doit être signée et datée par la personne autorisée qui effectue l'entrée;
- Des feuilles de collecte de Données sources (*source document worksheet*, en anglais) peuvent être créées par le site pour recueillir les informations nécessaires au Protocole. Les données recueillies sur ces documents font partie intégrante des documents sources;
- Ne jamais documenter des données sources sur des feuilles brouillons, « post-it » ou autre média non-autorisé. Si cela s'avère le cas, une copie certifiée signée et datée par la personne qui photocopie le document original doit être faite et jointe à celui-ci;
- Dans le cas d'un document sur papier thermique (par exemple, électrocardiogramme, test de fonction respiratoire, etc.), une copie certifiée signée et datée par la personne qui photocopie le document original doit être faite et jointe à celui-ci;

- Les éléments manquants (exemple, visite ou test non fait et autre déviation au Protocole), doivent être clairement rapportés et expliqués dans le document source;
- Les signatures apposées sur un document doivent **toujours** être manuscrites (aucune signature en format jpeg ou autre) et accompagnées d'une date. Ces deux éléments sont indissociables. Les étampes de signature et de date ne sont pas permises pour tous les documents d'un Essai clinique.

#### **5.4. Les corrections apportées aux Données sources doivent suivre la procédure suivante :**

- 5.4.1. Faire un seul trait sur la donnée à corriger (la lecture de la donnée avant correction doit être possible).
- 5.4.2. Saisir la nouvelle donnée au-dessus ou à côté de la donnée corrigée.
- 5.4.3. La personne qui corrige la donnée doit inscrire ses initiales et la date de correction, selon le format décrit dans le Protocole.
- 5.4.4. Certaines corrections (plus complexes et exhaustives) peuvent nécessiter l'écriture d'une note explicative (*Note to file*, en anglais) pour expliquer la raison qui mène à ces corrections.
- 5.4.5. Les corrections doivent être apportées, de préférence, par la personne qui a fait l'entrée initiale ou par des personnes autorisées à le faire.
- 5.4.6. L'emploi de liquide ou autre matériel correcteur est interdit.

#### **5.5. Saisie des données dans le FEC**

Les Données sources de l'Essai clinique sont subséquemment inscrites dans un système de saisie, qu'il soit sur un FEC en version papier ou électronique.

Le Promoteur/Chercheur-promoteur doit s'assurer que le FEC est développé selon les éléments listés à la section 4.2.1. De plus, il doit réviser le FEC lorsque des modifications apportées au Protocole en affectent son contenu (exemple, un ajout à la collecte de données).

- 5.5.1. Toutes les données concernant l'Essai clinique doivent être enregistrées, traitées et conservées de manière à ce qu'elles puissent être correctement présentées, interprétées et vérifiées.
- 5.5.2. Afin d'assurer l'intégrité et la traçabilité de toute donnée clinique, un processus de collecte, de saisie, de contrôle, de vérification, de correction et de traitement des données doit être mis en place tout en respectant le fait que l'Essai clinique est effectué avec une méthodologie à l'insu, s'il y a lieu.
- 5.5.3. Les FEC doivent être complétés uniquement par les personnes autorisées.
- 5.5.4. Les FEC doivent être complétés dès que les données sont disponibles.
- 5.5.5. Si des informations demandées dans le FEC ne peuvent pas être complétées, il est recommandé de définir des codes spécifiques aux données manquantes. Ces codes spécifiques doivent être définis lors de la conception du FEC.
- 5.5.6. Un système de traçabilité de la saisie et des modifications des données doit être disponible pour la durée de conservation des documents selon la réglementation en vigueur.

#### 5.5.7. FEC électronique :

- L'installation du système ou application électronique doit être validée afin de s'assurer de la fiabilité, de la précision ainsi que du rendement escompté;
- Seules les personnes autorisées par le Promoteur/Chercheur-promoteur ou le Chercheur responsable et possédant un identifiant/authentification d'identité personnalisé ont accès au FEC. Des mesures de protection, de détection et de correction doivent être mises en place (signature électronique);
- Le Promoteur/Chercheur-promoteur ou le Chercheur responsable doit s'assurer que les personnes utilisant le FEC sont formées à l'utilisation du système électronique;
- Si, tel que stipulé dans le Protocole, des données cliniques sont transférées dans un autre système, le transfert doit être validé, sécurisé et documenté.

#### 5.5.8. FEC papier :

- Doit être rempli selon les exigences du Protocole. Toute modification apportée, avant la saisie, à une donnée clinique doit être justifiée et autorisée par le Chercheur responsable. Le FEC doit être signé et daté par le Chercheur responsable;
- Dans le cas où la saisie des données cliniques est faite par l'équipe de recherche, seules les personnes autorisées par le Chercheur responsable devront entrer les données du FEC dans le système de saisie de données;
- Dans le cas où la saisie des données cliniques est faite par un organisme externe (exemple, un ORC), identifié par le Promoteur/Chercheur-promoteur, une copie des FEC doit être gardée par le Chercheur responsable.

### 5.6. Contrôle de la qualité et modification des données dans le FEC

- 5.6.1. Dans le but d'assurer l'intégrité des données, le Promoteur/Chercheur-promoteur doit mettre en place des systèmes de contrôle de qualité afin que l'Essai clinique soit réalisé conformément au Protocole, aux Bonnes pratiques cliniques (BPC) et aux exigences réglementaires. Ce processus de contrôle doit permettre la comparaison avec les Données sources, et doit permettre de savoir par qui, quand et pourquoi cette modification a été faite.
- 5.6.2. 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.
- 5.6.3. Afin de diminuer les erreurs pendant le processus de saisie, des contrôles de qualité interactifs doivent être mis en place, que ce soit pour une saisie de FEC papier ou de FEC électronique.
- 5.6.4. Dans le but d'assurer une cohérence des données au sein d'un même FEC, d'autres contrôles de qualité doivent être faits une fois la saisie terminée.
- 5.6.5. Toute modification au FEC électronique doit être faite par le Chercheur responsable ou par les personnes déléguées et formées sur l'enregistrement et la correction des données au FEC électronique. Pour les modifications aux données sur un FEC papier, les mêmes

consignes que celles aux corrections des documents sources s'appliquent (voir section 5.4.).

- 5.6.6. Une fois le contenu d'un FEC confirmé, toute modification apportée aux données par les personnes autorisées doit être justifiée et documentée.
- 5.6.7. Ces modifications peuvent être demandées et documentées en utilisant un formulaire de clarification des données (FCD) ou demande de clarification (*query*, en anglais) papier ou électronique, formulaire construit par l'équipe de recherche ou par l'ORC en charge de la saisie des données au moment de la mise en place de l'Essai clinique. Ces formulaires doivent être revus et signés par le Chercheur responsable ou son délégué. L'original de ce document doit être conservé par le Promoteur/Chercheur-promoteur et une copie doit être conservée par le Chercheur responsable.
- 5.6.8. Un système de traçabilité de toute modification aux données doit être mis en place selon la réglementation en vigueur. Ce système doit être accessible en cas d'Audit ou d'Inspection.
- 5.6.9. Une fois le FEC complété, le Chercheur responsable s'assure de l'intégrité et de la cohérence des informations recueillies en signant et datant le FEC.

## 5.7. Traitement des données du FEC

- 5.7.1. Le traitement des données cliniques doit être décrit dans le Protocole ou dans le plan d'analyse statistique.
- 5.7.2. Si le Promoteur/Chercheur-promoteur utilise un système de traitement de données électronique sur place ou à distance, il doit s'assurer que le processus de traitement des données de l'Essai clinique est fait en respect de la méthodologie à l'insu, s'il y a lieu.
- 5.7.3. Le Promoteur/Chercheur-promoteur peut nommer un Comité de surveillance indépendant (CSI) chargé d'évaluer les progrès de l'Essai clinique, incluant les données de sécurité et les résultats critiques sur l'efficacité à certains intervalles, ainsi que de formuler des recommandations à l'intention du Promoteur/Chercheur-promoteur sur la poursuite, la modification ou l'interruption de l'Essai clinique.
- 5.7.4. Le CSI doit mettre par écrit des modes opératoires et rédiger des procès-verbaux de toutes ses réunions.
- 5.7.5. Le Promoteur/Chercheur-promoteur peut effectuer des analyses statistiques intérimaires, pendant la durée de l'Essai clinique, si stipulé dans le Protocole.

## 5.8. Sécurité des données (sources et FEC)

Le Chercheur responsable, l'Établissement et le Promoteur/Chercheur-promoteur doivent :

- 5.8.1. S'assurer de la protection et de la sécurité des données de l'Essai clinique.
- 5.8.2. Gérer les autorisations d'accès aux données au sein de leur équipe, que ce soit un accès physique ou un accès informatique aux données de l'Essai clinique. Ces autorisations doivent être documentées.
- 5.8.3. Mettre en place un mécanisme de contrôle des accès aux locaux sécurisés. Il est recommandé que le mécanisme de contrôle soit basé sur l'utilisation de cartes magnétiques permettant la reconstitution des allées et venues. L'authentification de la

personne ayant un accès aux données constitue l'aspect le plus important de la sécurité. Elle détermine le niveau global de protection et est reliée aux éléments clés de la sécurité des données.

- 5.8.4. Conserver dans la documentation essentielle à l'Essai clinique, un document de la traçabilité identifiant les personnes autorisées à posséder un accès aux données et à consigner ou à corriger les données. Ce document doit être mis à jour selon les rôles et les responsabilités déléguées par le Promoteur/Chercheur-promoteur ou le Chercheur responsable.

La sécurité **physique** concerne les locaux où sont conservées les filières contenant la documentation essentielle, les données cliniques ainsi que le matériel informatique utilisé pour la gestion des données, tels que serveurs de télécommunication, serveurs de base de données, ordinateurs, etc. Ces locaux doivent :

- Être situés dans un endroit protégé de toute catastrophe (exemple : dégâts d'eau, de feu, etc.);
- Être protégés par un système de contrôle sécurisé des accès.

La sécurité **informatique** concerne principalement la gestion des accès aux données, laquelle comprend l'identification, l'authentification et l'autorisation. Afin d'assurer la sécurité informatique, les mesures suivantes doivent être appliquées :

- L'accès est limité aux personnes identifiées dans le Protocole, le FIC ainsi que dans le formulaire de délégation de tâches;
- Les privilèges d'accès physique ou informatique aux données sont accordés au personnel, et mis à jour selon les rôles et responsabilités, identifié par le Promoteur/Chercheur-promoteur ou le Chercheur responsable;
- Nommé par le Promoteur/Chercheur-promoteur, le responsable de la gestion du système, appelé administrateur du système, peut révoquer/suspendre l'autorisation d'accès d'un utilisateur suite à une démission, maladie, retrait préventif ou autre raison. Le Chercheur responsable doit être informé de cette suspension. Le formulaire de délégation de tâches doit refléter cette suspension;
- Le code d'identification doit être différent pour chaque utilisateur du système de gestion des données. Le mot de passe donnant accès au système, confidentiel et propre à chaque utilisateur, doit être modifié selon la période définie par l'administrateur du système;
- L'administrateur du système doit s'assurer de la confidentialité de l'authentification des utilisateurs du système. Il doit également documenter la traçabilité des accès;
- Un plan de sauvegarde et de récupération des données doit être établi, en cas de perte ou de sinistre.

## 5.9. Confidentialité des données cliniques (sources et FEC)

- 5.9.1. Le Chercheur responsable et le Promoteur/Chercheur-promoteur doivent 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 Participant.
- 5.9.2. Toute personne ayant un accès direct aux données cliniques doit s'assurer de respecter la Déclaration d'Helsinki, les BPC et les exigences réglementaires applicables pour le maintien de la confidentialité, de l'identité du Participant et du respect de la propriété des informations par le Promoteur/Chercheur-promoteur.

- 5.9.3. La confidentialité des dossiers et/ou données pouvant servir à identifier les Participants doit être protégée conformément aux règles relatives à la protection des renseignements personnels et à la confidentialité établies dans les exigences légales et réglementaires applicables.
- 5.9.4. La confidentialité des données doit être maintenue et respectée pendant et après l'Essai clinique. Se référer au MON007 « Droit et protection des Participants à un Essai clinique » pour les bris de la confidentialité.
- 5.9.5. Dans l'éventualité où une copie d'un document source doit être transmise au Promoteur/Chercheur-promoteur ou à un autre intervenant, s'assurer que les informations nominatives permettant d'identifier un Participant soient caviardées ou retirées afin de préserver la confidentialité.

#### **5.10. Archivage et conservation des documents/données de l'Essai clinique**

L'archivage de tous les documents de l'Essai clinique (documentation essentielle, documents sources, dossiers médicaux, images provenant de l'imagerie médicale, FEC) doit être planifié dès le début de l'Essai clinique. Les documents de l'Essai clinique doivent être archivés pour une période minimale de 15 ans après la fin de l'Essai clinique. Selon différentes exigences réglementaires, la période d'archivage peut être plus longue et le contrat avec le promoteur stipulera précisément la période d'archivage requise pour l'Essai clinique. Ainsi:

- 5.10.1. L'archivage doit offrir des garanties de sécurité et de confidentialité de l'information.
- 5.10.2. Tous les documents et données reliés à l'Essai clinique doivent être préservés de l'effet du temps et de toute destruction accidentelle pour la période d'archivage requise.
- 5.10.3. Tous les documents, boîtes et filières doivent être adéquatement identifiés au nom du Chercheur responsable ou du Promoteur/Chercheur-promoteur, le cas échéant:
- L'archivage à court et moyen termes est fait dans un local du BCRC réservé à cette fin. L'accès à ce local est contrôlé.
  - L'archivage à long terme se fait hors Établissement, se référer à l'annexe 1 – « L'archivage de la documentation essentielle (incluant les documents réglementaires) et les documents sources en lien avec les Essais cliniques ».
- 5.10.4. Se référer à l'annexe 2 pour « L'archivage des images provenant de l'imagerie médicale » et l'annexe 3 pour « L'archivage des dossiers médicaux de l'Établissement en lien avec les Essais cliniques » pour l'archivage et la conservation interne.
- 5.10.5. Pour consulter des documents archivés, une demande doit être adressée au BCRC qui assurera le rapatriement des documents. À la fin de la consultation, se référer à l'annexe 1 – « L'archivage de la documentation essentielle (incluant les documents réglementaires) et les documents sources en lien avec les Essais cliniques ».
- 5.10.6. Lorsque le délai d'archivage arrive à terme, le Chercheur responsable doit confirmer avec le Promoteur/Chercheur-promoteur que les documents archivés peuvent être détruits et aviser le BCRC. Le fournisseur d'archivage doit fournir une preuve de destruction et cette preuve est conservée par le BCRC.

## 6. Référence(s)

- CIUSSS-EMTL, Politique d'établissement POL-039 « Consultation et archivage du dossier radiologique à l'intérieur et à l'extérieur de l'établissement », 8-mai-2018.
- CIUSSS-EMTL, Politique d'établissement POL-058 « Gestion des accès aux systèmes d'information et session utilisateur », 27-mar-2018.
- European Medicine Agency (EMA), « Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials », 09-Jun-2010.
- Food and Drug Administration (FDA), « Guidance for the industry: Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application », Aug-2003.
- Ligne directrice de la CIH : Addenda intégré de l'E6 (R1) ICH : Les bonnes pratiques cliniques E6 (R2), 09-nov-2016.
- Loi du Québec : Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels, LRQ 1982, c. 30, loi à jour au 21-oct-2022.
- Loi du Québec : Loi sur les services de santé et les services sociaux du Québec (LSSSS), LRQ 1991, c. 42, loi à jour le 01-sep-2022.
- Santé Canada, Document d'orientation GUI-0100 : Titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains », 20-aug-2019.
- Santé Canada, Règlement sur les aliments et drogues, partie C, titre 5, « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains », règlement à jour le 31-déc-2022.
- Site GMP Compliance (en ligne), Article: « ALCOA+, what does it mean? », <https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/alcoa-what-does-it-mean> (Page consultée le 19-jan-2023).
- World Health Organization (WO), « Technical Report Series #996, Annex 5: Guidance on Good Data and Record Management Practices », Jun-2016.



## 7. Historique des versions approuvées

Codification du MON	Date d'entrée en vigueur	Pages (avec annexes si applicable)	Résumé des modifications
MON13FR01 et MON14FR01	04-nov-2013	24 et 3	Versions originales
MON013FR02	08-sep-2014	24	Amendement de l'annexe 3 - ajout d'une définition à « Conservation intégrale » afin de garantir que le dossier ne sera jamais épuré, ni détruit.
MON017FR01	26-mai-2023	17	<p>Fusion des MON13FR02 (Gestion, confidentialité et conservation des données et de la documentation de recherche clinique) et MON14FR01 (Gestion des données dans un formulaire d'exposé de cas (FEC)).</p> <p>Refonte majeure des MON :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nécessité de réorganisation des MON spécifiques à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR) pour les rendre applicables au contexte du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (CIUSSS-EMTL).</li> <li>- Changements dans la structure des MON (codification et sections fixes à respecter).</li> <li>- Changements aux annexes du MON et disponibilité des formulaires séparés du MON.</li> </ul>
MON017FR02	Voir page couverture	17	Section 5.10 : Texte ajouté concernant la période minimale d'archivage de 15 ans selon la réglementation Canadienne et pour une période plus longue selon différentes exigences réglementaires.

## Annexe 1

### L'archivage de la documentation essentielle (incluant les documents réglementaires) et les documents sources en lien avec les Essais cliniques

#### Étapes :

1. Les boîtes d'archivage sont disponibles sur demande au Bureau de coordination de la recherche clinique (BCRC).
2. Il est recommandé de retirer les documents des cahiers à anneaux. Utilisez les broches qui remplacent les cahiers à anneaux pour maintenir l'ordre des documents. Les broches sont disponibles au BCRC.
3. Chaque boîte doit être identifiée avec les étiquettes disponibles au BCRC et doit contenir les éléments suivants :
  - Essai
  - Promoteur/Chercheur-promoteur
  - Nom du Chercheur responsable
  - Nom du coordonnateur ou de la coordonnatrice
  - Date de fin de l'essai
  - Date de destruction
  - Contenu de la boîte
  - Date que les boîtes peuvent quitter l'Établissement
  - Numéro de boîte

Image d'étiquette à apposer sur chaque boîte devant être archivée chez Access Corp :

<p><b>Essai :</b> _____</p> <p><b>Promoteur/Chercheur-promoteur :</b> _____</p> <p><b>Chercheur responsable :</b> _____</p> <p><b>Coordonnateur :</b> _____</p> <p><b>Date de fin de l'essai</b> ____ / ____ MMM / AAAA</p> <p><b>Date de destruction</b> ____ / ____ MMM / AAAA</p> <p>Peut quitter l'Établissement le ____ / ____ MMM / AAAA</p> <p>*La date d'envoi sera confirmée verbalement avec le coordonnateur de l'Essai clinique.</p>	<p><b>Boîte</b> ____ <b>de</b> ____</p> <p><b>Contenu</b></p> <p><input type="checkbox"/> Documents sources</p> <p><input type="checkbox"/> Documentation essentielle/réglementaire</p> <p><input type="checkbox"/> Pharmacie</p> <p><input type="checkbox"/> Autre</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
--	---

## Annexe 1 (suite)

### L'archivage de la documentation essentielle (incluant les documents réglementaires) et les documents sources en lien avec les Essais cliniques

4. Assurez-vous que toutes les informations demandées apparaissent sur l'étiquette. Cette information sera entrée dans une base de données, afin de faciliter les recherches si vous voulez récupérer les boîtes et de maintenir un inventaire de ce qui est entreposé chez le fournisseur;
5. Lorsque les boîtes sont prêtes, veuillez les acheminer au BCRC, elles seront entreposées dans un local transitoire pour une période tampon avant d'être récupérées par le fournisseur et entreposées dans ses installations.
  - Le local transitoire RT0350, au 3<sup>ième</sup> étage, servira de zone de transition, à la demande des équipes. Les essais y seront archivés pour une période d'environ 6 mois à 1 an. À cet effet, veuillez vous assurer que la date inscrite sur l'étiquette reflète cette période de temps. Après cette période, les boîtes seront transférées chez Access Corp (partenaire officiel de l'établissement responsable d'archiver les Essais cliniques du CIUSSS-EMTL), avec l'autorisation verbale du coordonnateur de l'essai.

#### Informations sur Access Corp :

Adresse :  
1135 Autoroute Chomedey  
Laval, Québec  
H7W 5J8

Selon la « déclaration de conformité en matière de sécurité et de confidentialité », datée du 06 novembre 2018 du fournisseur Access Corp, ils se spécialisent en archivage des documents, de destruction sécurisée, de protection et confidentialité des données en respectant les normes réglementaires (SSAE18 SOC I Type II, PCI-DSS, HIPAA, GDPR, SOX, GLBA et FERPA, et EU-US Privacy Shield Framework (« Privacy Shield »)), ainsi que le maintien des certifications de l'industrie pour PRISM Privacy + Standards et NAID.

Ils ont une surveillance par une station de sécurité centrale tierce 24h/24 et 7j/7, qui comprend des capacités de détection d'incendie et d'intrusion avec des systèmes de sécurité comprennent des contacts de porte, des détecteurs de mouvement, ainsi que des caméras intérieures et extérieures.

Les mesures de sécurité physique comprennent l'accès restreint par carte-clé électronique, les badges d'identité avec photo, les accords de non-divulgence, etc.

Les antécédents de dépistage préalable à l'emploi des membres de l'équipe (employés et sous-traitants) consistent en une recherche criminelle multi juridictionnelle de 7 à 10 ans, un dépistage de drogue, des vérifications d'emploi et d'éducation.

Les politiques organisationnelles et les manuels du fournisseur garantissent que les normes de conformité et les exigences applicables de l'industrie sont satisfaites.

Ils offrent des formations de sensibilisation à la sécurité et à la confidentialité pour tous les membres de leur équipe.

## Annexe 1 (suite)

### **L'archivage de la documentation essentielle (incluant les documents réglementaires) et les documents sources en lien avec les Essais cliniques**

Access Corp a des politiques de risque informatique et de sécurité de réseau qui englobent le contrôle d'accès, la sécurité environnementale, la protection contre les logiciels malveillants, la sécurité du réseau, l'utilisation acceptable des actifs, le cryptage, le courrier électronique, les garanties de télétravail à distance, les centres de données, les responsabilités des utilisateurs, la surveillance informatique, la classification des informations.

Ils ont un processus détaillé de réponse aux incidents et de rapport de gestion des cas, ainsi qu'un plan de reprise après sinistre et continuité des activités documentant les capacités d'intervention pour un large éventail d'éventualités, y compris les interruptions d'activité, ainsi que les événements d'urgence locaux et régionaux pour assurer la continuité des services.

Leurs installations respectent tous les codes de construction applicables et les bâtiments ont été construits avec des matériaux résistants au feu et sont protégés par des systèmes d'extinction d'incendie surveillés et des contrôles environnementaux dans les zones d'entreposage sensibles.

Ils ont des adhésions professionnelles à des organisations de l'industrie incluent NAID, PRISM, Shared Assessments, American Board for Homeland Security, American Society for Industrial Security, InfraGard, International Association of Privacy Professionals et Society for Corporate Compliance & Ethics.

## Annexe 2

### L'archivage des images provenant de l'imagerie médicale en lien avec les Essais cliniques

---

Les images résultant d'examens du programme diagnostique d'imagerie médicale en lien avec les Protocoles de la recherche clinique seront conservées dans un logiciel informatique accessible à la consultation sur demande. Il n'est pas recommandé aux équipes de recherche de conserver les images sur des CD, car la qualité des images se dégrade avec le temps. Certains CD ne sont plus lisibles après quelques années d'archivage. La procédure afin d'identifier les images à conserver est la suivante :

1. Depuis le 1er avril 2011, tous les examens d'imagerie médicale demandés dans le cadre des Essais cliniques (identifiés avec l'étiquette verte), sont automatiquement identifiés par le Programme diagnostique transversal d'imagerie médicale et ainsi conservés à vie dans le logiciel informatique à cet effet.
2. Pour les examens demandant une conservation mais qui ne sont pas demandés et identifiés à l'essai clinique, veuillez en fournir la liste au Bureau de coordination de la recherche clinique (BCRC) 2 fois par année, soit en mars et en août, en utilisant le formulaire disponible via l'intranet. Les images seront alors identifiées et conservées à vie dans le système informatique.

Les images seront disponibles pour consultation en cas de visites d'Audit, de Surveillance et d'Inspection. Vous devez en faire la demande au BCRC, en remplissant le formulaire approprié disponible au BCRC ou via l'intranet. Veuillez faire parvenir le formulaire au moins 5 jours à l'avance.

### Annexe 3

#### L'archivage des dossiers médicaux de l'Établissement en lien avec les Essais cliniques

---

Les dossiers médicaux (papiers et informatisés) rattachés à un Essai clinique ne peuvent pas être épurés et doivent être conservés pour la période d'archivage requise. Bien qu'un dossier médical informatisé soit disponible, tous les dossiers papiers antérieurs à l'implantation du dossier médical informatisé demeurent. Il n'y a pas de mise à jour faite de ces dossiers médicaux papiers suite à l'utilisation du dossier médical informatisé.

Il a été convenu avec le département des archives lors de la mise en place du dossier médical informatisé qu'aucune épuration ne sera effectuée dans ce dernier.



Si l'Essai clinique implique la collecte de données dans le dossier médical papier, il doit obligatoirement être estampillé, à l'aide d'un tampon disponible au Bureau de coordination de la recherche clinique (BCRC).

Conservation intégrale : Ceci garantit que le dossier ne sera pas épuré pendant au moins 25 ans (aucun document ne sera retiré) ni détruit, peu importe la catégorie de l'Essai clinique.

**CONSERVATION  
INTÉGRALE**

<b>Titre</b>	Fermeture d'un Essai clinique
<b>Pages</b>	6
<b>Date d'entrée en vigueur</b>	26-mai-2023

### Approbation du MON

<b>Nom et titre</b>	<b>Signature</b>	<b>Date (jj-mmm-aaaa)</b>
<b>Pierre Fontaine</b> Directeur adjoint - Recherche Direction de l'enseignement, de la recherche et de l'innovation		14-Avr-2023
<b>Dre Luigina Mollica</b> Cogestionnaire médicale - Recherche clinique Direction de l'enseignement, de la recherche et de l'innovation		14-Avr-2023

#### 1. Objectif

Ce mode opératoire normalisé (MON) décrit les différentes étapes et les actions à entreprendre lors de la fermeture d'un Essai clinique au sein du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (CIUSSS-EMTL).

#### 2. Portée

Ce MON s'applique à tous les Essais cliniques qui sont à l'étape de fermeture et s'adresse aux Chercheurs responsables ainsi qu'au personnel œuvrant en recherche clinique et plus spécifiquement au personnel impliqué dans les activités de fermeture d'un Essai clinique.

#### 3. Définition(s)

Pour consulter la liste complète des acronymes et définitions utilisés dans les MON, se référer aux documents « ACRONYMES ET SIGNIFICATIONS » et « DÉFINITIONS » disponibles avec les MON en version électronique. Ces documents sont mis à jour en continu.

#### 4. Responsabilité(s)

Le Chercheur responsable est l'ultime responsable de la conduite de l'Essai clinique à son site et du respect des procédures décrites dans le présent MON. Il peut déléguer certaines tâches qui lui

incombent mais sa responsabilité demeure. Toute délégation de tâche doit être documentée (voir MON003 - Équipe de recherche : composition, compétences et responsabilités et l'Annexe 2 s'y rattachant) et conservée avec la documentation essentielle liée à l'Essai clinique.

#### **4.1. Le Chercheur responsable est responsable :**

- 4.1.1. De s'assurer de la complétude, de l'exactitude et de la lisibilité des Données sources et des données dans les Formulaires d'exposé de cas (FEC) et de transmettre ces FEC au Promoteur/Chercheur-promoteur.
- 4.1.2. De veiller au maintien à jour de la documentation essentielle incluant les cartables réglementaires et les documents sources des Participants, ainsi que d'archiver ces documents après la fermeture de l'Essai clinique selon les normes en vigueur.
- 4.1.3. D'aviser le Comité éthique de la recherche (CÉR) de la fin de l'Essai clinique.
- 4.1.4. Si l'Essai clinique est fermé prématurément, d'informer rapidement tous les Participants et de faire un suivi approprié.
- 4.1.5. D'effectuer une révision financière en s'assurant que le contrat ait été respecté, que tous les paiements reliés au budget de l'Essai clinique aient été reçus et, que tous les éléments facturables aient été facturés et payés.
- 4.1.6. De vérifier que tous les Participants de l'Essai clinique aient reçu les compensations qui leur étaient dues.
- 4.1.7. D'aviser le Promoteur/Chercheur-promoteur s'il compte fermer l'Essai clinique à son site afin, s'il y a lieu, de convenir des modalités de fermeture.

#### **4.2. Le Promoteur/Chercheur-promoteur est responsable :**

- 4.2.1. D'aviser le Chercheurs responsable de la fin de l'Essai clinique et d'effectuer un suivi conforme au Protocole.
- 4.2.2. D'informer l'organisme réglementaire de la fermeture de l'Essai clinique. Si l'Essai clinique est fermé prématurément, inclure la raison détaillée pour laquelle l'Essai clinique est fermé.
- 4.2.3. De planifier une visite de fermeture avec le Chercheur responsable et de lui transmettre l'agenda de la rencontre.
- 4.2.4. De remettre une lettre de fermeture au Chercheur responsable et à l'Établissement suite à la visite de fermeture.
- 4.2.5. De mettre à jour le statut de l'Essai clinique sur [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).
- 4.2.6. De veiller à ce que le rapport d'Essai clinique, que l'Essai clinique soit terminé ou qu'il ait été fermé prématurément, soit rédigé et soumis à l'organisme réglementaire.

## **5. Procédure(s)**

Différentes raisons peuvent mener à la fermeture d'un Essai clinique:

- Fermeture prévue : le site a atteint ses objectifs de recrutement et a respecté ses engagements envers le Promoteur/Chercheur-promoteur;



- Dans ce cas, elle conduit à une série d'actions à accomplir suite à la complétude de la dernière visite prévue au Protocole par le dernier Participant inscrit à l'Essai clinique.
- Une fermeture prématurée peut être décidée par le Chercheur responsable, le CÉR, le Promoteur/Chercheur-promoteur, un Comité de surveillance indépendant (CSI) ou encore un organisme réglementaire. Une fermeture prématurée peut être justifiée entre autres par:
  - Des analyses intérimaires démontrant l'inefficacité ou le succès du Produit de recherche;
  - Une répétition d'Incidents thérapeutiques graves (ITG)/Réactions indésirables graves (RIG);
  - Des déviations au Protocole majeures et inacceptables commises par le Chercheur responsable.

Le but de toute visite de fermeture est de veiller à ce que les données de l'Essai clinique soient complètes et exactes, et que la documentation soit gardée de manière sécuritaire et accessible en cas d'Inspection.

La fermeture d'un Essai clinique se divise en trois étapes soit avant, pendant et après la visite de fermeture.

### 5.1. Avant la visite de fermeture

Le Promoteur/Chercheur-promoteur a l'obligation d'aviser le Chercheur responsable de la fermeture de l'Essai clinique. Lorsque ce dernier reçoit cet avis, il en informe les personnes impliquées. De la même façon, le Chercheur responsable doit aviser le Promoteur/Chercheur-promoteur de son intention de procéder à la fermeture de l'Essai clinique.

Le Chercheur responsable ou son délégué doit :

- 5.1.1. Assurer la communication entre le Promoteur/Chercheur-promoteur afin de fixer les modalités, le moment et le contenu de la visite de fermeture. Cette visite se déroule après que le dernier Participant ait effectué sa dernière visite dans le cadre de l'Essai clinique.
- 5.1.2. S'assurer de recevoir du surveillant (*monitor*, en anglais; aussi nommé l'associé en recherche clinique (ARC); *Clinical Research Associate (CRA)*, en anglais) un agenda de la visite de fermeture décrivant ce qui est attendu et ce qui doit être accompli avant ladite visite de fermeture.
- 5.1.3. S'assurer que toute la documentation essentielle est complète et classée.
- 5.1.4. S'assurer que tous les Formulaires de consentement éclairé (FIC) complétés depuis la dernière visite de Surveillance, s'il y a lieu, sont complets et classés.
- 5.1.5. Veiller à ce que les FEC soient complétés et que toutes les demandes de clarification (*query*, en anglais) s'y rattachant ont été résolues. Lorsque tout est conforme, la base de données est signée par le Chercheur responsable et verrouillée.
- 5.1.6. S'assurer que tous les ITG/RIG ont été documentés et rapportés au Promoteur/Chercheur-promoteur. Ils doivent aussi être répertoriés dans les documents sources ainsi que dans les FEC, selon les exigences du Protocole. Le Chercheur responsable s'assure que tous les ITG/RIG, répondant aux critères de soumission établis par le CÉR, ont été soumis au CÉR. La procédure de suivi des ITG/RIG non résolus lors de la fermeture de l'Essai clinique doit être mise en place conformément au Protocole. Se référer au MON010 - Gestion des Incidents thérapeutiques (IT)/Incidents thérapeutiques graves (ITG) et des Réactions indésirables (RI)/Réactions indésirables graves (RIG).

- 5.1.7. Procéder, s'il y a lieu, à un inventaire final du Produit de recherche ou de l'Instrument médical, compléter les documents de comptabilité et préparer le Produit de recherche ou l'Instrument médical non utilisé pour, selon l'entente avec le Promoteur/Chercheur-promoteur, une destruction ou un retour. S'il agit d'une destruction, se référer au MON011 - Gestion du Produit de recherche et de l'Instrument médical.
- 5.1.8. Vérifier, s'il y a lieu, que tous les échantillons biologiques ont été acheminés au Promoteur/Chercheur-promoteur ou au laboratoire selon la procédure établie au Protocole et au MON013 - Gestion des échantillons biologiques dans le cadre d'un Essai clinique.
- 5.1.9. Gérer, s'il y a lieu, le matériel de l'Essai clinique (trousses de laboratoire, tubes de prélèvement, appareil ECG, ordinateur, etc.) selon les instructions convenues avec le Promoteur/Chercheur-promoteur. Cette gestion doit être documentée.

## 5.2. Pendant la visite de fermeture

Les activités et points suivants, entre autres, doivent être assurés par le Chercheur responsable ou le surveillant :

- 5.2.1. Le surveillant complète une révision finale des documents sources et de la documentation essentielle (incluant les documents qui doivent être conservés par le Promoteur/Chercheur-promoteur).
- 5.2.2. S'il y a lieu, le surveillant discute avec le Chercheur responsable des demandes de clarification ou de correction en suspens en lien avec les FEC et convient des stratégies de résolution, et vérifie qu'il n'y a pas eu de changement dans la base de données depuis la signature par le Chercheur responsable.
- 5.2.3. S'il y a lieu, le surveillant révise, avec le Chercheur responsable, les responsabilités et les exigences en lien avec les ITG/RIG et comment les rapporter suite à la fermeture de l'Essai clinique.
- 5.2.4. Le surveillant convient, avec le Chercheur responsable, des modalités pour la conservation des données et de la documentation essentielle de l'Essai clinique.  

Note : Le Promoteur/Chercheur-promoteur doit fournir une copie de sauvegarde des données du FEC spécifique au site du Chercheur responsable à la fin de l'Essai clinique.
- 5.2.5. S'il y a lieu, le surveillant et le Chercheur responsable planifient le retour des codes d'insu du Produit de recherche au Promoteur/Chercheur-promoteur ou traités selon ses instructions.
- 5.2.6. Le surveillant s'assure du retour du Produit de recherche ou de l'Instrument médical restant au Promoteur/Chercheur-promoteur ou à la pharmacie pour destruction selon la procédure convenue.
- 5.2.7. Le surveillant s'assure du renvoi du matériel de l'Essai clinique tel que les trousses de laboratoire au Promoteur/Chercheur-promoteur ou les détruit sur place tel que convenu avec le Promoteur/Chercheur-promoteur.
- 5.2.8. Le surveillant et le Chercheur responsable abordent, s'il y a lieu, les préoccupations et les questions concernant une possible Inspection de l'Essai clinique.
- 5.2.9. Le surveillant et le Chercheur responsable conviennent des délais attendus pour la disponibilité du rapport d'essai clinique ou du rapport sommaire des résultats de l'Essai

clinique préparé par le Promoteur/Chercheur-promoteur.

5.2.10. Le surveillant et le Chercheur responsable conviennent des modalités de publication, s'il y a lieu. Ces dernières sont habituellement prévues au contrat entre le Promoteur/Chercheur-promoteur, le Chercheur responsable et l'Établissement.

5.2.11. Le surveillant et le Chercheur responsable conviennent d'un calendrier et des exigences pour recevoir les derniers paiements liés à l'Essai clinique.

### 5.3. Après la visite de fermeture

Le Chercheur responsable ou son délégué doit :

5.3.1. Apporter l'ensemble des correctifs requis soulevés lors de la visite de fermeture et décrits dans la lettre de fermeture transmise par le Promoteur/Chercheur-promoteur.

5.3.2. Informer le CÉR de la fermeture de l'Essai clinique via le formulaire prévu à cette fin dans Nagano, y inclure un rapport de fermeture du site, conserver une copie de l'accusé de réception du CÉR et transmettre une copie de cette approbation au Promoteur/Chercheur-promoteur.

5.3.3. Organiser le transfert et l'archivage long terme de la documentation essentielle de l'Essai clinique au BCRC (se référer au MON016 - Gestion, confidentialité et archivage des données et des Formulaires d'exposé de cas (FEC)) et informer le Promoteur/Chercheur-promoteur de l'endroit où sont archivés les documents.

5.3.4. S'assurer que tous les paiements ont été perçus et que tous les Participants ont reçu la totalité de leur compensation.

5.3.5. Fournir, lorsque disponible, une copie du rapport d'essai clinique ou du rapport sommaire des résultats au CÉR.

La fermeture de l'Essai clinique est finalisée lorsque le suivi des items notés et des points en suspens est entièrement complété à la satisfaction du Promoteur/Chercheur-promoteur.

### 6. Référence(s)



- Ligne directrice de la CIH : Addenda intégré de l'E6 (R1) ICH : Les bonnes pratiques cliniques E6 (R2), 09-nov-2016.
- Santé Canada, Document d'orientation GUI-0100 : Titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains », 20-aug-2019.
- Santé Canada, Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques, 17-mar-2016.
- Santé Canada, Règlement sur les aliments et drogues, partie C, titre 5, « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains », règlement à jour le 31-déc-2022.

## 7. Historique des versions approuvées

Codification du MON	Date d'entrée en vigueur	Pages (avec annexes si applicable)	Résumé des modifications
MON15FR01	04-nov-2013	3	Version originale
MON017FR01	Voir page couverture	6	Refonte majeure des MON : <ul style="list-style-type: none"><li>- Nécessité de réorganisation des MON spécifiques à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR) pour les rendre applicables au contexte du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (CIUSSS-EMTL).</li><li>- Changements dans la structure des MON (codification et sections fixes à respecter).</li></ul>

<b>Titre</b>	<b>Gestion des déviations de protocole lors d'un Essai clinique</b>
<b>Pages</b>	10
<b>Date d'entrée en vigueur</b>	10-déc-2024

### Approbation du MON

<b>Nom et titre</b>	<b>Signature</b>	<b>Date (jj-mmm-aaaa)</b>
<b>Dominique J. Favreau</b> Directeur adjoint - Recherche Direction de l'enseignement, de la recherche et de l'innovation		29 octobre 2024
<b>Dre Luigina Mollica</b> Cogestionnaire médicale - Recherche clinique Direction de l'enseignement, de la recherche et de l'innovation		29 OCT 2024

### 1. Objectif

Ce mode opératoire normalisé (MON) décrit le processus pour la gestion des déviations de protocole, c'est-à-dire pour documenter, évaluer et déclarer les déviations au Promoteur/Chercheur-promoteur et au Comité d'éthique de la recherche (CÉR), lors de la conduite d'Essais cliniques au sein du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (CIUSSS-EMTL).

### 2. Portée

Ce MON s'adresse aux Chercheurs responsables et à tout le personnel œuvrant en recherche clinique. Selon les Bonnes pratiques cliniques (BPC), ceux-ci ont le devoir de réaliser les Essais cliniques conformément au Protocole approuvé par le CÉR et tout écart au Protocole doit être documenté en tant que déviation de protocole.

### 3. Définition(s)

Pour consulter la liste complète des acronymes et définitions utilisés dans les MON, se référer aux documents « ACRONYMES ET SIGNIFICATIONS » et « DÉFINITIONS » disponibles avec les MON en version électronique. Ces documents sont mis à jour en continu.

**3.1. Déviation de protocole :** Désigne un changement, une divergence ou une variation par rapport à la conception ou aux procédures de l'Essai clinique définies dans le Protocole (CIH E3 - Foire aux questions E3(R1)).

3.1.1. Les déviations de protocole peuvent être liées au Protocole ou aux documents référencés dans le protocole (par exemple, le manuel de laboratoire, le manuel de pharmacie, etc.).

3.1.2. Les déviations de protocole peuvent être majeures ou mineures (voir section 5.2.1.6).

3.1.3. Les déviations de protocole sont des cas imprévus de non-conformité au Protocole. Par exemple, lorsque le Chercheur responsable (ou son délégué) n'a pas effectué les tests ou les examens requis par le Protocole ou lorsque les Participants ne se présentent pas aux visites prévues selon les exigences du Protocole.

3.1.4. Les déviations de protocole incluent aussi les exceptions au protocole initiées, sans l'approbation préalable du CÉR, dans le but d'éliminer un danger immédiat apparent pour un/des Participant(s) d'un Essai clinique.

**3.2. Plan CAPA :** Document qui contient une série de mesures qui permet de corriger une non-conformité dans l'immédiat, de déterminer la cause de cette non-conformité et de développer/implanter des mesures qui préviennent l'occurrence de cette non-conformité.

3.2.1. **Non-conformité :** Un écart partiel ou entier par rapport à une exigence.

3.2.2. **Action corrective (« CA » est l'acronyme du terme en anglais « Corrective action »):** Action visant à éliminer la cause d'une non-conformité ou d'une autre situation indésirable détectée. Une action corrective est entreprise pour empêcher la réapparition d'une non-conformité (ISO 9000:2015) (action réactive).

3.2.3. **Action préventive (« PA » est l'acronyme du terme en anglais « Preventive action »):** Action visant à éliminer la cause d'une non-conformité potentielle ou d'une autre situation potentielle indésirable. Une action préventive est entreprise pour empêcher l'occurrence d'une non-conformité (ISO 9000:2015) (action proactive).

#### 4. Responsabilité(s)

##### 4.1. Le Chercheur responsable est responsable :

4.1.1. De s'assurer que l'Essai clinique est mené conformément aux BPC, aux exigences réglementaires applicables et de respecter le Protocole approuvé par le Promoteur/Chercheur-promoteur, le CÉR et par les organismes réglementaires.

4.1.2. De s'assurer que le personnel impliqué dans l'Essai clinique a les qualifications requises et qu'il est adéquatement formé et informé sur le Protocole, le Produit de recherche ainsi que les tâches et fonctions qui lui sont déléguées. (CIH/BPC 4.2.4)

4.1.3. Documenter toutes les déviations de protocole qui se sont produites lors d'un Essai clinique.

4.1.4. D'évaluer la criticité des déviations de protocole d'un Essai clinique.

4.1.5. De compléter un plan CAPA en lien avec les déviations de protocole lorsque requis.

4.1.6. De déclarer les déviations de protocole au Promoteur/Chercheur-promoteur.

4.1.7. De déclarer les déviations de protocole au CÉR selon ses exigences de déclaration.

- 4.1.8. De faire une surveillance globale des déviations qui se sont produites lors d'un Essai clinique.

## 5. Procédure(s)

### 5.1. Identifier les déviations de protocole

- 5.1.1. Le Chercheur responsable et le personnel de recherche clinique délégué identifient les déviations de protocole au fur et à mesure qu'elles se produisent au cours de l'Essai clinique en vérifiant le Protocole et les documents référencés dans le protocole de l'Essai clinique pour valider s'il y a eu déviation ou pas.

Note : Les Protocoles prévoient généralement des fenêtres de visite établies pour l'achèvement des tests et examens requis. Les tests et examens effectués en dehors des fenêtres établies sont considérés comme des déviations de protocole.

- 5.1.2. Exceptionnellement, pour des raisons de sécurité, le Chercheur responsable peut prendre une décision qui n'est pas conforme au Protocole afin d'éliminer un danger immédiat apparent pour un/des Participant(s) d'un Essai clinique sans l'approbation préalable du CÉR. Ces exceptions sont considérées comme des déviations de protocole.
- 5.1.3. Les déviations de protocole peuvent aussi être identifiées lors des visites de surveillance, d'Audits internes, d'Audit promoteur ou d'une Inspection. Ces déviations doivent aussi être documentées telles que décrites dans la section 5.2.

### 5.2. Documenter les déviations de protocole

#### 5.2.1. Registre des déviations de protocole (MON018 - Annexe 1)

- 5.2.1.1. Le « Registre des déviations de protocole » est une liste globale des déviations d'un Essai clinique. Ce registre est un outil qui permet au Chercheur responsable de documenter sa surveillance des déviations.
- 5.2.1.2. Le registre présente une vue d'ensemble des déviations qui se sont déroulées au site du Chercheur responsable lors de la conduite de l'Essai clinique et permet d'observer s'il y a des déviations récurrentes.
- 5.2.1.3. L'utilisation d'un registre afin de documenter et évaluer les déviations au fur et à mesure qu'elles se produisent est obligatoire. Alternativement, un gabarit de registre de déviation de protocole (« Protocol deviation log » en anglais) proposé par un Promoteur/Chercheur-promoteur peut être utilisé s'il permet de documenter l'évaluation de la déviation (majeure/mineure) par le Chercheur responsable dans le registre.
- 5.2.1.4. Lorsqu'une déviation de protocole se produit, le Chercheur responsable ou son délégué complète des 6 premières colonnes du « Registre des déviations de protocole » (Annexe 1). Il doit :
- Identifier chaque déviation de protocole pour l'Essai clinique qui a eu lieu sur son site avec un numéro unique (ex. 1, 2, 3, etc.).
  - Indiquer le numéro du Participant relié à la déviation de protocole.
  - Inscrire la date à laquelle la déviation s'est produite ainsi que la date à laquelle la déviation a été observée/identifiée.

- Compléter la section « Description et action corrective » de façon claire et concise et inclure, dans cette section, l'identification de la visite à laquelle la déviation s'est déroulée, la section du Protocole et/ou des BPC qui n'ont pas été respectés et décrire l'action qui a été mise en place pour corriger la déviation de protocole.
- Attribuer un code de déviation qui correspond à une catégorie prédéfinie de déviation de protocole (voir Annexe 2 « Descriptions des codes de déviation de protocole »).

Note : Des informations concernant la description de la déviation peuvent avoir été documentées initialement dans une feuille de visite et/ou une note médicale. Dans ce cas, les informations seront transcrites dans le « Registre des déviations de protocole » (Annexe 1).

5.2.1.5. Dans le cas où la déviation aurait été documentée par un délégué du Chercheur responsable dans le « Registre des déviations de protocole » (Annexe 1), ce dernier le soumet au Chercheur responsable généralement dans un délai de 48 heures ouvrables.

5.2.1.6. Le Chercheur responsable révisé la déviation et complète les colonnes en lien avec l'évaluation de la déviation pour déterminer la criticité de celle-ci (majeure ou mineure) en répondant aux questions suivantes :

- Cette déviation est-elle une exception au protocole (voir section 5.1.2), initiée sans l'approbation préalable du CÉR, dans le but d'éliminer un danger immédiat apparent pour un Participant ?
- Cette déviation est-elle susceptible d'augmenter le niveau de risque ?
- Cette déviation est-elle susceptible d'influer sur les droits, bien-être ou sécurité du Participant ?
- Cette déviation affecte-t-elle le processus de consentement du Participant ?
- Cette déviation consiste-t-elle en un bris de confidentialité ?
- Cette déviation affecte-t-elle l'intégrité des données de l'Essai clinique ?

Note : Les questions précédentes ont été élaborées en consultant le Règlement du Comité d'éthique de la recherche du CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (REG-003).

5.2.1.7. Une seule réponse « Oui » à une des questions précédentes indique que la déviation est majeure. Par contre, si la réponse est « Non » pour toutes ces questions, alors la déviation est considérée mineure.

5.2.1.8. Pour toutes déviations majeures de protocole, le Chercheur responsable (ou son délégué) doit compléter un Plan CAPA (MON-AQ004 - Annexe 2) et le soumettre à l'assurance qualité.

Note : Veuillez vous référer au MON-AQ004 – « Plan d'actions correctives et préventives (CAPA) » pour plus de détails.

5.2.1.9. Lorsque toutes les lignes d'une page du registre seront complétées ou avant une visite de surveillance, un Audit interne, un Audit externe et une Inspection, le



Chercheur responsable :

- Observe la récurrence (s'il y a lieu) des déviations de protocole listées dans le « Registre des déviations de protocole » (Annexe 1).
- Peut décider de poser des actions supplémentaires pour adresser la récurrence de certaines déviations.
- Signe et date la/les page(s) du registre. « Registre des déviations de protocole » (Annexe 1).

### 5.3. Déclarer les déviations de protocole

#### 5.3.1. Déclarer au Promoteur/Chercheur-Promoteur

5.3.1.1. Le Chercheur responsable doit respecter les exigences spécifiques de chaque Protocole d'Essai clinique en matière de déclaration des déviations de protocole au Promoteur/Chercheur-Promoteur.

#### 5.3.2. Déclarer au Comité d'éthique de la recherche (CÉR)

5.3.2.1. Le Chercheur responsable (ou son délégué) :

- Déclare les déviations de protocoles dont la criticité est majeure au CÉR en complétant le formulaire électronique dans l'application Nagano, dans un délai de 15 jours calendrier suivant la date où la déviation a été observée/identifiée.
- Complète les sections du formulaire électronique de façon à fournir suffisamment de détails pour décrire efficacement la déviation de protocole ainsi que le plan d'actions correctives et préventives (CAPA) visant à corriger la déviation et à empêcher que ce type de déviation ne se reproduise.  
  
Note : Le Plan CAPA (MON-AQ004 - Annexe 2) signé par le Chercheur responsable et l'Assurance qualité peut être joint au formulaire électronique du CÉR.
- L'examen de la déviation par le CÉR peut donner lieu à une demande d'informations supplémentaires, à laquelle le Chercheur responsable (ou son délégué) doit répondre.

5.3.2.2. Si l'Essai clinique est évalué par un CÉR autre que celui du CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, les exigences de déclaration des déviations de protocole de ce CÉR doivent être respectées.

### 5.4. Conservation des documents

5.4.1. Les documents suivants doivent être conservés dans le cartable des documents essentiels de l'Essai clinique :

- Toutes les pages signées du « Registre des déviations de protocole » (Annexe 1),
- Une copie des Plans CAPA (MON-AQ004 – Annexe 2) signés reliés aux déviations majeures,
- Une copie des formulaires déclarant les déviations majeures au CÉR.

## 6. Référence(s)

- CIUSSS-EMTL, Règlement du Comité d'éthique de la recherche du CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (REG-003), 14-jun-2022.
- Ligne directrice de la CIH : Addenda intégré de l'E6 (R1) ICH : Les bonnes pratiques cliniques E6 (R2), 09-nov-2016.
- Ligne directrice de la CIH : Document foire aux questions E3(R1) - Structure et contenu des rapports d'étude clinique E3, 06-jul-2012.
- Ligne directrice de la CIH : Structure et contenu des rapports d'étude clinique E3, 30-nov-1995.
- Santé Canada, Document d'orientation GUI-0100 : Titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains », 20-aug-2019.
- Santé Canada, Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques, 17-mar-2016.
- Santé Canada, Règlement sur les aliments et drogues, partie C, titre 5, « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains », règlement à jour le 31-déc-2022.
- TransCelerate BioPharma, "*Protocol Deviation Process Guide*", 01-jan-2020.
- University of Utah SOP-07, "*Deviations: Documentation and reporting*", 14-nov-2023.

## 7. Historique des versions approuvées

<b>Codification du MON</b>	<b>Date d'entrée en vigueur</b>	<b>Pages (avec annexes si applicable)</b>	<b>Résumé des modifications</b>
MON018FR01	Voir page couverture	10	Version originale

Annexe 1

Registre des déviations de protocole

# du Protocole :		# du site :		Nom du Chercheur responsable :	
# Nagano :					

Dev #	# Participant	Date observée (j-mmm-aaaa)	Date de la déviation (j-mmm-aaaa)	Description et action corrective	Code <sup>1</sup>	Complété par (Initiales/date)	Criticité <sup>2</sup>	Déclaration	Chercheur responsable (Signature/date)
							<input type="checkbox"/> Mineure <input type="checkbox"/> Majeure <sup>3</sup>	Promoteur: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non CÉR: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA Plan CAPA soumis à l'AQ: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA	
							<input type="checkbox"/> Mineure <input type="checkbox"/> Majeure <sup>3</sup>	Promoteur: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non CÉR: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA Plan CAPA soumis à l'AQ: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA	
							<input type="checkbox"/> Mineure <input type="checkbox"/> Majeure <sup>3</sup>	Promoteur: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non CÉR: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA Plan CAPA soumis à l'AQ: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA	
							<input type="checkbox"/> Mineure <input type="checkbox"/> Majeure <sup>3</sup>	Promoteur: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non CÉR: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA Plan CAPA soumis à l'AQ: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA	
							<input type="checkbox"/> Mineure <input type="checkbox"/> Majeure <sup>3</sup>	Promoteur: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non CÉR: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA Plan CAPA soumis à l'AQ: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA	

<b>Codes de déviation</b>			
A - Processus de consentement/assentiment inadéquat	F - Visite manquée ou effectuée hors de la fenêtre permise	K - Violation de la confidentialité	P - Comité d'éthique de la recherche
B - Critères d'inclusion/exclusion non remplis	G - Volume sanguin maximum dépassé	L - Procédures de l'essai clinique	Q - Non-respect des exigences du protocole par le Participant
C - Non-respect du processus de randomisation/ maintien de l'aveugle	H - Gestion et distribution du produit recherche/instrument médical	M - Manipulation des échantillons	R - Retrait d'un Participant
D - Procédure hors protocole conduite	I - Administration du produit de recherche	N - Personnel non qualifié ou non délégué	S - Autre - Précisez :
E - Médications concomitantes prohibées	J - Signalement d'événements reliés à l'innocuité	O - Documents/matériels non approuvés par le Comité d'éthique de la recherche (CÉR)	T - Autre - Précisez :

Criticité	Majeure	I - Susceptible d'augmenter le niveau de risque ? II - Susceptible d'influer sur les droits, bien-être ou sécurité du Participant ? III - Affecte le processus de consentement du Participant ? IV - Consiste en un bris de confidentialité ? V - Exception au protocole initiée pour éliminer un danger immédiat pour un Participant (sans approbation préalable du CÉR) ?	Une seule réponse « Oui » indique une <b>déviatio majeure</b> et un <b>plan CAPA (MON-AQ004 - Annexe 2) doit être complété et soumis à l'Assurance qualité (AQ)</b> . La déviation majeure doit aussi être déclarée au CÉR.  Si le CÉR évaluateur est externe, alors les exigences de déclaration des déviations de protocole de ce CÉR doivent être respectées.
	Mineure	Si la réponse est « Non » pour toutes les questions concernant la catégorie majeure, alors la déviation est mineure.	

Signature du Chercheur responsable

Date (j-mmm-aaaa)

MON018FR01 (Annexe 1)

\*\*\* Une fois complétée ou avant un audit/inspection, chaque page doit être signée par le Chercheur responsable. \*\*\*

Date de version de l'Annexe : Voir dernière version à jour dans l'intranet

Page \_\_\_ de \_\_\_

## Annexe 2

### Descriptions des codes de déviation de protocole

Code de déviation	Catégorie	Description générale
A	Processus de consentement/assentiment inadéquat	Défaut d'obtenir le consentement éclairé /assentiment du Participant, du tuteur légal, du titulaire de l'autorité parentale ou du mandataire, procédures d'Essai clinique réalisées avant la signature du consentement éclairé initial, mauvaise version du FIC utilisée, re-consentement pas effectué, nouvelles procédures d'Essai clinique réalisées avant la signature du nouveau consentement éclairé, etc.
B	Critères d'inclusion/exclusion non remplis	Les critères d'inclusion/exclusion n'ont pas été correctement évalués avant d'enrôler le Participant.
C	Non-respect du processus de randomisation/maintien de l'aveugle	Les procédures d'inscription/randomisation ou de maintien de l'aveugle ne sont pas correctement suivies.
D	Procédure hors protocole conduite	Une procédure clinique ou administrative non précisée dans le protocole a été réalisée et n'était pas couverte par les normes locales de pratique en matière de soins.
E	Médications concomitantes prohibées	Le Participant a pris un médicament concomitant prohibé par le protocole pendant l'essai clinique.
F	Visite manquée ou effectuée hors de la fenêtre permise	Visite d'étude manquée ou effectuée en dehors de la fenêtre permise définie dans le protocole.
G	Volume sanguin maximum dépassé	La collecte d'échantillons de sang pour l'essai clinique dépasse la limite du volume de prélèvement sanguin telle que définie dans le protocole et le consentement éclairé.
H	Gestion et distribution du produit recherche/instrument médical	Le produit de recherche n'est pas entreposé et distribué tel qu'indiqué dans le protocole/manuel de pharmacie.
I	Administration du produit de recherche	Produit de recherche n'est pas administré tel qu'indiqué dans le protocole (ex. dose incorrecte, voie d'administration/fréquence d'administration inexacte, produit périmé administré, non-respect de la période d'observation post-administration, etc.)
J	Signalement d'évènements reliés à l'innocuité	Réactions indésirables (RI), réactions indésirables graves (RIG), RIG inattendue (« SUSAR »), grossesses et/ou évènements d'intérêt particulier



## Annexe 2 (suite)

### Descriptions des codes de déviation de protocole

Code de déviation	Catégorie	Description générale
		(« <i>event of special interest</i> ») non gérés ou non signalés conformément au protocole, BPC, CÉR et réglementation applicable.
K	Bris de la confidentialité	La confidentialité du Participant est potentiellement compromise.
L	Procédures de l'essai clinique	Procédure requise selon le protocole qui n'a pas été effectuée ou a été effectuée en dehors de la fenêtre permise.
M	Manipulation des échantillons	Échantillons non préparés, collectés, traités, entreposés ou transportés tels que requis dans le protocole/manuel de laboratoire.
N	Personnel non qualifié ou non délégué	Personnel effectuant des tâches pour lesquelles ils ne sont pas qualifiés, formés ou délégués.
O	Documents/matériels non approuvés par le Comité d'éthique de la recherche (CÉR)	Distribution de tout matériel promotionnel lié à l'étude ou fourniture de documents d'étude aux Participants qui n'ont pas été approuvés par le CÉR.
P	Comité d'éthique de la recherche	Protocole implanté sans l'approbation initiale du CÉR ou examen continu par le CÉR du protocole n'est pas maintenu ou n'est pas obtenu avant l'implantation.
Q	Non-respect des exigences du protocole par le Participant	Un Participant ne respecte pas les exigences du protocole/instructions données par l'équipe de recherche.
R	Retrait d'un Participant	Un Participant a des critères de retrait au cours de l'essai clinique, mais il n'a pas été retiré.
S	Autre	-
T	Autre	-

<b>Titre</b>	<b>Gestion des rapports d'innocuité externes</b>
<b>Pages</b>	6
<b>Date d'entrée en vigueur</b>	10-déc-2024

### **Approbation du MON**

<b>Nom et titre</b>	<b>Signature</b>	<b>Date (jj-mmm-aaaa)</b>
<b>Dominique J. Favreau</b> Directeur adjoint - Recherche Direction de l'enseignement, de la recherche et de l'innovation		29 octobre 2024
<b>Dre Luigina Mollica</b> Cogestionnaire médicale - Recherche clinique Direction de l'enseignement, de la recherche et de l'innovation		29 OCT 2024

### **1. Objectif**

Ce mode opératoire normalisé (MON) décrit la procédure pour traiter les rapports d'innocuité externes des Essais cliniques multicentriques commandités par un Promoteur externe ainsi que les Essais cliniques multicentriques commandités par le Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (CIUSSS-EMTL) représenté par le Chercheur-promoteur.

### **2. Portée**

Ce MON s'adresse aux Chercheurs responsables et le personnel délégué pour les tâches concernant l'évaluation de la sécurité des Participants. Ce MON couvre tous les types de rapports d'innocuité externes, quels que soient le support (électronique ou papier), la méthode de distribution (ex. par courriel, portail en ligne), et le format (rapport périodique ou individuel, liste, lettre). Ce MON s'adresse aussi aux Chercheurs-promoteurs du CIUSSS-EMTL qui doivent informer les sites externes de l'innocuité du Produit de recherche.

### **3. Définition(s)**

Pour consulter la liste complète des acronymes et définitions utilisés dans les MON, se référer aux documents « ACRONYMES ET SIGNIFICATIONS » et « DÉFINITIONS » disponibles avec les MON en version électronique. Ces documents sont mis à jour en continu.

**3.1. Rapports d'innocuité externes :** Des rapports, listes ou lettres (exemple : « *Dear Investigator Letter (DIL)* » qui adresse l'innocuité) générés par le Promoteur/Chercheur-promoteur (ou son Organisme de recherche sous contrat (ORC) sur les Réactions indésirables graves (RIG) et inattendues, qu'ils soient nommés « *Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR)* », « *Serious Unexpected Adverse Drug Reaction (SUADR)* », « *Investigational New Drug (IND) Safety Report* », ou autre.

**3.2. Produit de recherche :** Forme pharmaceutique d'un ingrédient actif ou placebo mis à l'essai ou utilisé comme produit de référence dans un Essai clinique, y compris un produit dont la mise en marché a été autorisée et qui est utilisé (formulé ou emballé) d'une manière autre que la forme approuvée ou selon des indications non approuvées ou, encore, pour recueillir des données supplémentaires concernant une utilisation approuvée (CIH E6(R2) section 1.33).

#### 4. Responsabilité(s)

##### 4.1. Le Promoteur/Chercheur-Promoteur est responsable :

4.1.1. De transmettre toute information pertinente concernant les risques et inconvénients associés avec le Produit de recherche pour le Participant.

##### 4.2. Le Chercheur responsable est responsable :

4.2.1. De prendre connaissance de toute information pertinente concernant les risques et les inconvénients associés avec le Produit de recherche et d'informer les Co-chercheurs ou autres, au besoin.

#### 5. Procédure(s)

##### 5.1. Mise en contexte

Selon la ligne directrice CIH E6 (R2) : Les bonnes pratiques cliniques (BPC), les Promoteurs/Chercheurs-promoteurs doivent informer rapidement tous les investigateurs/établissements des résultats susceptibles de nuire à la sécurité des Participants, d'avoir une incidence sur le déroulement de l'Essai clinique ou de modifier les fondements de l'approbation/opinion favorable du Comité d'éthique de la recherche (CÉR) quant à la poursuite de l'Essai clinique (CIH BPC 5.16.2). Dans le but de respecter cette clause des BPC, lors d'Essais cliniques multicentriques, les Promoteurs/Chercheurs-promoteurs soumettent régulièrement des rapports individuels d'innocuité externes et/ou des rapports/listes périodiques à tous les Chercheurs responsables.

D'après le guide « *Reviewing and Reporting Unanticipated Problems Involving Risks to Subjects or Others and Adverse Events: Office of Human Research Protection (OHRP) Guidance (2007)* » (entité américaine), il n'est ni utile ni nécessaire que les rapports individuels d'innocuité survenus chez des Participants d'études multicentriques soient distribués  systématiquement  à tous les Chercheurs responsables. De plus, le document intitulé « *Clinical trials regulation (EU) no 536/2014, Questions & Answers, Version 6.8 (2024)* » de l'Union européenne suggère que les informations de sécurité destinées aux Chercheurs responsables soient concises et pratiques et présentées sous forme de liste de SUSAR. Ce guide propose que les Promoteurs/Chercheurs-promoteurs diffusent les informations dérivées des rapports d'innocuité (ex. changement au niveau du profil de sécurité) par le biais de lettres aux Investigateurs comprenant à la fois une évaluation actualisée du rapport



bénéfice-risque et des mesures d'atténuation des risques (ex. révision du protocole, révision du Formulaire d'information et de consentement (FIC), révision de la Brochure d'investigateurs (BI), etc.).

Basé sur le paragraphe précédent, le CIUSSS-EMTL suggère que le Chercheur responsable (ou son délégué) traite les rapports **périodiques** d'innocuité externes envoyés par le Promoteur/Chercheur-Promoteur. Les rapports individuels d'innocuité externes seront traités sous certaines conditions décrites dans la section 5.5.3.

## 5.2. Délégation des tâches liées aux rapports d'innocuité externes

- 5.2.1. Le Chercheur responsable peut déléguer la gestion (c'est-à-dire, la réception, la diffusion, la révision et le classement) des rapports d'innocuité externes et autres communications concernant l'innocuité. Cette délégation sera documentée dans le registre de délégation des tâches.

## 5.3. Période de traitement par le Chercheur responsable des rapports d'innocuité externes

- 5.3.1. La période de traitement des rapports d'innocuité externes débute après l'approbation de l'Essai clinique par le CÉR.
- 5.3.2. La période de fin du traitement des rapports d'innocuité externes coïncide avec la date de clôture de l'Essai clinique au CÉR.

## 5.4. Réception des rapports d'innocuité externes

- 5.4.1. Avant la visite d'initiation au site, et préférablement pendant la visite de pré-étude au site ou la négociation du contrat de l'Essai clinique, le Chercheur responsable ou son délégué doit informer le Promoteur/Chercheur-promoteur de ce MON, et discuter de la méthode, la fréquence, le format et de distribution des rapports d'innocuité externes par le Promoteur/Chercheur-promoteur, afin de s'aligner sur une distribution qui rencontre les critères de ce MON. Cette entente doit être documentée et conservée dans la documentation essentielle à l'Essai clinique.
  - 5.4.1.1. En cours d'étude, tout changement par le Promoteur/Chercheur-promoteur sur la méthode, la fréquence et le format de distribution des rapports d'innocuité externes sera rediscuté et documenté.
- 5.4.2. Les Promoteurs/Chercheurs-promoteurs peuvent distribuer les rapports d'innocuité externes aux Chercheurs responsables par diverses méthodes: par la poste, par télécopieur, par courriel, par support de stockage physique, par le biais d'un portail en ligne ou autre méthode. Pour les portails en ligne, l'information pertinente devrait être facilement identifiable.
- 5.4.3. Quel que soit sa fréquence ou son format, les rapports d'innocuité externes devraient répondre aux critères d'un SUSAR (c'est-à-dire, contenir des Réactions indésirables qui sont graves, inattendues et liées ou possiblement liées au Produit de recherche ou à une procédure de l'Essai clinique). Si ces critères ne sont pas rencontrés, le Chercheur responsable ou son délégué n'aura pas à diffuser ou réviser ces rapports, et devrait informer le Promoteur/Chercheur-promoteur afin d'éviter de recevoir des rapports ne répondant pas à la définition d'un SUSAR.

## 5.5. Diffusion et révision des rapports d'innocuité externes

- 5.5.1. Les rapports **périodiques** d'innocuité externes (mensuels, trimestriels, semestriels **ou** annuels) distribués par le Promoteur/Chercheur-promoteur seront diffusés et révisés (avec signature et date) par le Chercheur responsable et/ou son délégué dans un délai de vingt-et-un (21) jours calendrier pour les rapports mensuels et trente (30) jours calendrier pour les autres rapports après la réception de ces rapports périodiques.
- 5.5.2. Les DIL de natures urgentes (liés à l'innocuité) distribués par le Promoteur/Chercheur-promoteur seront diffusés et révisés (avec signature et date) par le Chercheur responsable et/ou son délégué dans un délai de dix (10) jours calendrier après la réception de ces lettres.
- 5.5.3. En général, les rapports **individuels** d'innocuité externes seront traités seulement si le Promoteur/Chercheur-promoteur ne planifie pas créer des rapports périodiques d'innocuité. Ces rapports individuels seront diffusés et vérifiés par le Chercheur responsable ou son délégué sur une base mensuelle. Dans le cas où le Promoteur/Chercheur-promoteur diffuserait à la fois des rapports individuels d'innocuité externes et des rapports périodiques d'innocuité, le Chercheur responsable ou son délégué traitera un rapport individuel seulement s'il est relié à un élément d'urgence et nécessite une action immédiate selon le Promoteur/Chercheur-promoteur.
- 5.5.4. Si lors de la révision des rapports énumérés dans les sections 5.5.1 à 5.5.3, le Chercheur responsable juge qu'il y a un élément pertinent ou d'urgence à partager avec son équipe, il les avisera. Cet avis et les accusés de réception seront classés dans la documentation essentielle à l'Essai clinique.
- 5.5.5. Pour des rapports d'innocuité externes avec de multiples pages, il est acceptable de signer et dater la première page seulement lors de la révision.

## 5.6. Exigences de soumission des rapports d'innocuité externes au CÉR

- 5.6.1. Le CÉR du CIUSSS-EMTL n'exige pas de recevoir les rapports d'innocuité externes. (Se référer au MON010 - Gestion des Incidents thérapeutiques (IT)/Incidents thérapeutiques graves (ITG) et des Réactions indésirables (RI)/Réactions indésirables graves (RIG)).

## 5.7. Classement des rapports d'innocuité externes et autres documents s'y rattachant

- 5.7.1. Le Chercheur responsable (ou son délégué) doit conserver les communications et ententes, les rapports d'innocuités externes traités (selon l'entente) et les preuves de révision dans la documentation essentielle à l'Essai clinique. Ceci s'applique aussi aux rapports transmis électroniquement qui répondent aux critères énumérés à la section 5.4 et aux traces électroniques d'accusé de réception.

## 5.8. Essais cliniques commandités par le CIUSSS-EMTL

- 5.8.1. Lorsque le CIUSSS-EMTL est Promoteur/Chercheur-promoteur d'un Essai clinique multicentrique, le Chercheur-promoteur distribuera des rapports d'innocuité externes aux sites externes sur une base annuelle.

## 6. Référence(s)

- CIUSSS-EMTL, Règlement du Comité d'éthique de la recherche du CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (REG-003), 14-jun-2022.
- « *Clinical trials regulation (EU) no 536/2014, Questions & Answers* », Version 6.8, 2024.
- Ligne directrice de la CIH : Addenda intégré de l'E6 (R1) ICH : Les bonnes pratiques cliniques E6 (R2), 09-nov-2016.
- Ligne directrice de la CIH : Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments: Définitions et normes relatives à la déclaration rapide, ICH E2A, 27-Oct-1994.
- « *Reviewing and Reporting Unanticipated Problems Involving Risks to Subjects or Others and Adverse Events: Office of Human Research Protection (OHRP) Guidance* », 2007.
- Santé Canada, Document d'orientation GUI-0100 : Titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains », 20-aug-2019.
- Santé Canada, Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques, 17-mar-2016.
- Santé Canada, Règlement sur les aliments et drogues, partie C, titre 5, « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains », règlement à jour le 31-déc-2022.

## 7. Historique des versions approuvées

<b>Codification du MON</b>	<b>Date d'entrée en vigueur</b>	<b>Pages (avec annexes si applicable)</b>	<b>Résumé des modifications</b>
MON019FR01	Voir page couverture	6	Version originale