


<b>Titre</b>	<b>Inconduite scientifique et non-respect du protocole : comment les gérer</b>
<b>Codification</b>	MON14FR01
<b>Pages</b>	7
<b>Entrée en vigueur</b> jj/mmm/aaaa	15/jan/2015

### Historique des versions validées

<b>Date</b> jj/mmm/aaaa	<b>Version</b>	<b>Pages</b>	<b>Description de la modification</b>
15/jan/2015	14FR01	7	Approbation initiale

### Approbation du MON de site

<b>Nom et titre</b> (en lettres moulées)	<b>Signature</b>	<b>Date</b> jj/mmm/aaaa
Nelson Charette, directeur général adjoint		15/jan/2015

## **Table des matières**

1. Politique
2. Objectif
3. Responsabilités du site
  - 3.1. Directeur de la recherche
  - 3.2. Promoteur-investigateur ou investigateur/chercheur qualifié
  - 3.3. Responsable des MON de site
4. Procédures
  - 4.1. Généralités
  - 4.2. Inconduite scientifique
  - 4.3. Non-respect du protocole
  - 4.4. Soumission au comité d'éthique de non-respect du protocole
5. Références
6. Annexe  
Annexe 1 – Instructions spécifiques au site

### **1. Politique**

Dans le cadre des principes inhérents aux *Bonnes pratiques cliniques* (BPC) de la *Conférence internationale sur l'harmonisation* (CIH) émises par Santé Canada, ce mode opératoire normalisé décrit comment gérer, documenter et soumettre les écarts au protocole et les éléments d'inconduite scientifique.

Ce mode opératoire normalisé s'adresse à tout le personnel de l'établissement travaillant en recherche clinique et doit être observé par tous ceux qui travaillent à la réalisation d'essais cliniques avec sujets humains.

### **2. Objectif**

Afin d'assurer l'intégrité des données et la validité des résultats finaux de l'essai clinique, l'investigateur/chercheur qualifié ou ses délégués sont tenus de suivre avec le plus grand soin les exigences du protocole.

L'objectif de ce mode opératoire est de décrire les méthodes de collecte et de documentation des inconduites scientifiques ou de non-respect du protocole et leur soumission aux instances appropriées.

### **3. Responsabilités du site**

#### **3.1 Le Directeur de la recherche ou son délégué est responsable :**

- 3.1.1 d'approuver ce MON de site, ou sa mise à jour, qui sera utilisé dans son établissement selon le processus interne de validation des procédures de l'établissement;

- 3.1.2 d'informer les membres du comité d'éthique de la recherche que ce MON de site est en application dans son établissement;
- 3.1.3 d'implanter et de gérer ce mode opératoire normalisé de site dans son établissement.

### **3.2 Le promoteur investigateur ou l'investigateur/chercheur qualifié est responsable :**

- 3.2.1 d'assurer que, durant l'essai clinique qu'il supervise, son équipe de recherche se conforme à ce mode opératoire normalisé de site de son établissement.

### **3.3 Sous la supervision du directeur de la recherche ou de son délégué, le responsable des MON de site est responsable :**

- 3.3.1 lors de l'implantation de ce MON de site, de voir à la formation des membres du personnel de recherche clinique de son établissement quant aux procédures et de s'assurer de leur adhésion à ce mode opératoire normalisé de site;
- 3.3.2 lors d'une modification de ce MON de site, de voir à la formation des membres du personnel de recherche clinique de son établissement quant aux modifications et de s'assurer de leur adhésion aux changements apportés.

## **4. Procédures**

### **4.1 Généralités**

Dans le but d'assurer son adhésion au principe 4.5.1 de la CIH, l'investigateur/chercheur qualifié/établissement doit réaliser l'essai en respectant le protocole approuvé par le promoteur, promoteur-investigateur et, s'il y a lieu, par les organismes de réglementation, et pour lequel le comité d'éthique de la recherche (CÉR) a donné une approbation/opinion favorable. L'investigateur/chercheur qualifié/établissement et le promoteur/promoteur-investigateur doivent signer le protocole, ou un autre contrat, pour confirmer l'entente.

Tel que mentionné en 4.5.2 de la CIH, l'investigateur/chercheur qualifié ne doit apporter aucune variante ni aucune modification au protocole sans l'autorisation du promoteur/promoteur-investigateur et sans que le CÉR ait donné une approbation/opinion favorable après avoir examiné la modification proposée. Il pourra y avoir exception à cette règle si le changement proposé est nécessaire pour éliminer un danger immédiat pour les sujets participant à l'essai ou s'il concerne uniquement un aspect logistique ou administratif de l'essai (changement de surveillant, de numéro de téléphone, etc.).

Dans le but d'assurer son adhésion au principe 4.5.3 de la CIH, l'investigateur/chercheur qualifié ou une personne désignée par ce dernier doit mettre par écrit et expliquer toute variante apportée au protocole approuvé.

- 4.1.1 L'investigateur/chercheur qualifié doit respecter les exigences réglementaires applicables concernant l'obligation de signaler au CÉR les non-respects du protocole incluant les variantes ou modifications apportées au protocole pour éliminer un danger immédiat pour les sujets participants à l'essai, CIH 3.3.8.a. Cette transmission d'information au CÉR doit être documentée et conservée avec la

documentation essentielle à l'essai; référence MON 02.

4.1.2 L'investigateur/chercheur qualifié doit documenter, d'une façon précise et régulière, **toute** inconduite scientifique ou tout non-respect du protocole dans les documents de base et dans le formulaire d'exposé de cas (FEC) ou tout autre document tel que stipulé au protocole.

4.1.3 Afin de se conformer aux directives des BPC la CIH 4.24, 5.18 et 5.20, et d'assurer le bien-être du sujet, il importe de bien former l'équipe de recherche sur le protocole; ses objectifs; le profil de la population à recruter; les critères d'admissibilité; les produits de recherche; ainsi que sur tous les aspects de l'essai mentionnés au protocole.

## 4.2 Inconduite scientifique

Lors d'un essai clinique, la falsification des données de recherche générées ou documentées et l'omission volontaire de documentation des données constituent les éléments d'inconduite scientifique.

4.2.1 Toute inconduite scientifique par l'investigateur/chercheur qualifié ou un des membres de l'équipe de recherche doit être rapportée à l'investigateur/chercheur qualifié, au promoteur ou promoteur investigateur et au comité d'éthique/établissement. Chaque établissement est responsable de préciser des modalités de traitement face à l'inconduite scientifique. La déclaration d'inconduite scientifique et les modalités de traitement de cette inconduite doivent être documentées à l'annexe 1, *Instructions spécifiques au site*.

Une inconduite scientifique peut mettre en péril l'intégrité de l'investigateur et de l'établissement. Elle peut également mettre en péril la valeur des données de l'essai clinique qui sont soumises ou publiées et compromettre la mission de la recherche.

## 4.3 Non-respect du protocole

Le protocole doit fournir une méthode pour réduire au minimum le nombre d'irrégularités, dans la conduite de l'essai, qui pourraient nuire à la qualité de l'analyse (exemple : non-respect du protocole, retraits, valeurs manquantes).

4.3.1 Le sujet doit être informé de l'importance de se conformer au protocole tel qu'il lui a été expliqué.

4.3.2 Le promoteur ou promoteur investigateur doit être informé immédiatement de tout non-respect du protocole et doit recevoir les explications pertinentes. Ces non-respects et les actions entreprises en fonction de ces non-respects doivent être documentés dans les documents de base.

Le degré de validité des résultats finaux et des conclusions de l'essai clinique dépend de la qualité et de l'intégrité des données.

Si les critères d'admissibilité sont outrepassés régulièrement, le promoteur ou promoteur-investigateur devra revoir son protocole et si nécessaire apporter des modifications. Les modifications doivent prendre en compte les conséquences statistiques des non-respects

au protocole ainsi que la méthodologie à l'insu (s'il y a lieu).

Le *Plan d'Analyse statistique* doit être préparé au début de l'essai clinique et devrait indiquer comment les non-respects au protocole seront analysés.

Le rapport de l'essai clinique doit mentionner la fréquence et le type de non-respects au protocole et expliquer leur effet sur les résultats de l'essai.

#### **4.4 Soumission au comité d'éthique de la recherche de non-respect du protocole**

4.4.1 L'investigateur/chercheur qualifié devra informer le CÉR de tout non-respect du protocole. Si l'écart au protocole entraîne un changement au protocole, une approbation du CÉR sera nécessaire avant de l'appliquer; référence CIH 4.5.2 et au MON 08, sauf si

I. le changement est purement administratif, ex : numéro de téléphone, changement de surveillant, etc.

II. le changement doit être appliqué immédiatement pour le bien-être du sujet.

Toute documentation de non-respect du protocole doit être disponible en cas d'inspection par Santé Canada, la FDA, ou par un inspecteur externe mandaté par le promoteur.

## **5. Références**

CIH, 1<sup>er</sup> mai 1996, E6, Les *Bonnes pratiques cliniques*.

CIH, 5 février 1998, E9, Principes statistiques pour les essais cliniques (Santé Canada, février 2003).

CIH, 1996, E3, Structure et contenu des rapports d'étude clinique.

Fonds de recherche du Québec – Santé, Guide d'éthique de la recherche et d'intégrité scientifique, 2003.

Fonds de recherche du Québec – Santé, Modes opératoires normalisés pour assurer les bonnes pratiques cliniques, 2006.

Québec, L.R.Q., Chapitre S-4.2, partie 1, titre 1, Loi sur les services de santé et les services sociaux.

MON 02      Organisation d'un site pour la recherche clinique

MON 08      Protocole et modification au protocole, soumission au CER

## **ANNEXE 1 INSTRUCTIONS SPÉCIFIQUES AU SITE**

### **1. Intégrité scientifique**

La responsabilité d'enquêter sur les plaintes et les allégations d'inconduite se rapportant à l'éthique de la recherche et à l'intégrité scientifique appartient à l'établissement.

Si une enquête doit être amorcée, la direction responsable de la recherche convient avec la direction générale et le conseil d'administration des mesures à prendre pour assurer un examen des plaintes et des allégations d'inconduite garantissant la transparence et le respect des principes de justice naturelle – une audition impartiale, la présomption d'innocence, le droit d'être jugé dans un délai raisonnable, le droit à une décision motivée, etc. Au cours de l'enquête, le projet de recherche est suspendu afin d'assurer la protection des personnes.\*

\* Extrait du « Cadre réglementaire sur l'organisation et les bonnes pratiques en recherche au Centre de santé et de services sociaux de Rimouski-Neigette », disponible sur le site Internet de l'établissement.

### **2. Conflits d'intérêts**

Le MON 11 traite spécifiquement des conflits d'intérêts. Les instructions spécifiques au site concernant la gestion des conflits d'intérêts sont consignées à l'annexe 1 du MON 11.

### **3. Déviations au protocole**

Aucune définition officielle n'existe pour caractériser les déviations au protocole. Il est toutefois d'usage courant de faire une distinction entre les déviations au protocole et les violations de protocole.

#### Violation de protocole

Non-respect grave du protocole par l'investigateur principal ou un membre de son équipe pouvant entraîner soit des conséquences sur la sécurité et l'intégrité du patient, soit l'exclusion du patient de l'étude ou des données consignées à son dossier de recherche.

#### Déviations au protocole

Non respect du protocole par l'investigateur principal ou un membre de son équipe de moindre importance, pouvant, selon le niveau de gravité de la déviation, entraîner ou non des conséquences sur la sécurité et l'intégrité du patient, et/ou sur la qualité des données recueillies.

#### Déviations au protocole à déclarer au comité d'éthique de la recherche

L'investigateur ne doit apporter aucune variante ni aucune modification au protocole sans l'autorisation du promoteur et sans que le comité d'éthique de la recherche (CÉR) évaluateur n'ait donné son approbation après avoir examiné la modification proposée, sauf lorsque le changement proposé est nécessaire pour éliminer un danger immédiat pour les sujets participant à l'essai ou qu'il concerne uniquement un aspect logistique ou administratif de l'essai.

Pour ce faire, l'investigateur principal doit fournir par écrit au CÉR du CSSS de Rimouski-Neigette ou au CÉR évaluateur dans le cas de projets de recherche multicentriques toute violation ou déviation au protocole de recherche lorsque :

- Des impacts sur la sécurité et l'intégrité du patient sont susceptibles de survenir;
- L'intégrité éthique du projet est remise en question;
- L'intégrité scientifique du projet est affectée;
- La conduite de l'étude par l'investigateur principal ou son équipe est la cause des déviations au protocole;
- La méthodologie du protocole est la source de déviations récurrentes au protocole.

Toutes les déviations qui relèvent des aspects logistiques ou administratifs au déroulement du protocole de recherche ne devraient pas être soumises au CÉR.

L'investigateur principal doit faire preuve de jugement dans la soumission ou non des déviations au protocole au CÉR. L'investigateur principal étant l'ultime responsable du bon déroulement du projet de recherche, il doit, dans le doute, consulter le président du CÉR.