

Titre	Fermeture d'étude
Codification	MON_20 v01
Date d'approbation (jj-mmm-aaaa)	31-jan-2018

Approbation du MON

Nom et titre (inscrire en lettres moulées)	Version	Date (jj-mmm-aaaa)
Alex Battaglini Directeur administratif de l'enseignement universitaire et de la recherche	v01	15-jan-2018
Sylvie Bourassa Présidente-directrice générale adjointe	v01	31-jan-2018

1. OBJECTIF

Dans le respect des principes inhérents aux Bonnes pratiques cliniques (BPC) de la Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH), ce mode opératoire normalisé (MON) décrit les processus à suivre avant, pendant et après la fermeture de l'étude. Les mêmes procédures de fermeture doivent être suivies si le promoteur ou le promoteur-chercheur interrompt l'ensemble de l'étude ou met fin à la participation d'un lieu d'essai à l'étude.

2. PORTÉE

Ce MON s'adresse à tout le personnel et aux médecins 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. L'établissement fait référence à l'Hôpital de la Cité-de-la-Santé du Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de Laval. Le terme « personnel » inclut également les collaborateurs (pharmaciens, physiciens, etc.).

3. RESPONSABILITÉS

Le promoteur-chercheur ou l'investigateur principal / chercheur qualifié est l'ultime responsable de la conduite de son étude et des procédures décrites dans le présent MON. Il peut déléguer certaines responsabilités qui lui incombent relativement à la mise en application de ce MON, mais sa responsabilité demeure. Cette délégation doit être documentée (MON_03) et conservée avec la documentation essentielle liée à l'étude (MON_02).

3.1. L'investigateur principal / chercheur qualifié est responsable :

- 3.1.1. d'informer tous les participants en cas de fin prématurée d'un essai clinique évaluant un produit de recherche et de faire le suivi approprié;
- 3.1.2. d'informer le Comité d'éthique de la recherche (CÉR) de la fin du projet;
- 3.1.3. d'assurer la conservation sécuritaire des dossiers de recherche pour la durée requise de l'archivage.

3.2. Le promoteur-chercheur est responsable :

Hormis les responsabilités énoncées au point 3.1, le promoteur-chercheur, est responsable :

- 3.2.1. d'informer les agences réglementaires applicables;
- 3.2.2. de s'assurer, le cas échéant, de remplir ses responsabilités auprès du commanditaire de l'étude.

4. DÉFINITIONS

Pour la liste des définitions, se référer à la liste des acronymes et terminologie.

5. PROCÉDURES

5.1. Directives générales

Différents scénarios peuvent conduire à une fermeture d'étude au site :

- 5.1.1. le nombre de participants prévus est atteint et tous les engagements du site ont été respectés à la satisfaction du promoteur;
- 5.1.2. une fin prématurée imputable au fait que :
 - a. le recrutement au site ne rencontre pas les exigences du promoteur;
 - b. des non-conformités (déviances) inacceptables au protocole ont été observées lors de visites de surveillance du promoteur;
 - c. des événements indésirables graves et répétitifs sont survenus;
 - d. des analyses intérimaires ont démontré l'inefficacité ou le succès du produit de recherche.

5.2. Abandon ou fin prématurée d'un essai

- 5.2.1. L'abandon ou la fin prématurée d'un essai peut être décrétée par :
 - a. l'investigateur principal / chercheur qualifié;
 - b. le promoteur;

- c. le CÉR;
- d. les agences réglementaires (Santé Canada, Food and Drug Administration).

5.2.2. Si un essai clinique est abandonné prématurément, les principaux intervenants et les instances réglementaires doivent en être informés rapidement. Les raisons détaillées pour lesquelles l'essai a été abandonné doivent être expliquées. Les participants doivent également être informés de cette interruption et l'investigateur / établissement doit veiller à ce qu'un traitement et un suivi appropriés leur soient fournis (BPC/CIH 4.12).

5.2.3. En cas d'abandon ou fin prématurée d'un essai clinique impliquant un produit de recherche à l'étude, le promoteur-chercheur doit en informer Santé Canada dans les 15 jours suivant la date de l'abandon (Santé Canada C.05.015).

5.3. Visite de surveillance

5.3.1. Lorsque tous les participants ont complété toutes les visites prévues selon le protocole, il est possible que le promoteur effectue une dernière visite de surveillance, notamment lorsqu'il s'agit d'un essai clinique évaluant un produit de recherche.

Cette dernière visite de surveillance permet :

- a. de passer en revue toutes les vérifications et étapes mentionnées au point 5.4;
- b. de compléter la vérification des formulaires d'exposé de cas (FEC), des feuillets d'information et des formulaires de consentement éclairé complétés depuis la dernière visite de surveillance s'il y a lieu et de les comparer au registre de recrutement;
- c. de rencontrer l'équipe de recherche afin de discuter des points en suspens, des actions requises et des modalités pour la conservation des données et de la documentation essentielle de l'étude.

5.3.2. La fermeture de l'étude peut être finalisée lorsque le suivi des observations notées et des points en suspens est complété à la satisfaction du promoteur.

5.4. Fermeture de l'étude – Vérification

Pour effectuer la fermeture de tout essai conformément aux BPC, des étapes de vérification et de validation doivent être réalisées afin de s'assurer que :

5.4.1. tous les incidents thérapeutiques / thérapeutiques graves (IT / ITG) et toutes les réactions indésirables / indésirables graves (RI / RIG) ont été :

- a. documentés dans les documents de base ainsi que dans les FEC. Advenant le cas d'un ITG ou d'un RIG survenant après la fermeture de l'essai et considéré relié au traitement à l'étude, celui-ci doit être déclaré et traité tel que présenté au MON_15;
- b. rapportés au promoteur et aux agences réglementaires, si applicable;

- c. rapportés (uniquement les IT et RI graves ou inattendus) au CÉR évaluateur lorsqu'exigé, incluant ceux survenus dans les autres sites.
 - 5.4.2. Tous les FEC ont été complétés en accord avec les données et les documents de base et transmis au commanditaire.
 - 5.4.3. Toutes les corrections aux données, aux documents de base ou aux FEC ont été effectuées selon le cas.
 - 5.4.4. Le processus de clarification des données a été complété et confirmé par l'investigateur principal / chercheur qualifié et le commanditaire.
 - 5.4.5. Toutes les questions ou points laissés en suspens lors des visites précédentes de surveillance ou de vérification / audit ou d'inspection ont été résolus.
 - 5.4.6. La mise à jour de la documentation essentielle à l'essai est complétée et les documents devant être retournés au promoteur lui ont été transmis.
 - 5.4.7. La comptabilité et la réconciliation du produit de recherche doivent être complétées (voir le point 5.5.2 ci-dessous pour plus de détails).
 - 5.4.8. Les budgets reliés à l'essai ont été vérifiés par un membre de l'équipe de recherche dédié à cette tâche qui s'est assuré, s'il y a lieu, que les paiements aux participants à l'essai clinique ont été effectués, ainsi que tous les paiements prévus aux différents contrats ou aux ententes de services signés au début de l'essai.
- 5.5. Matériel de l'essai**
- 5.5.1. FEC et tout autre matériel d'étude

Tous les FEC papier non utilisés et tout autre matériel fourni pour une étude sont retournés au promoteur ou détruits sur place selon les instructions données par le promoteur. La méthode de destruction employée par l'équipe de recherche doit respecter le caractère confidentiel des documents à détruire et les normes du promoteur.
 - 5.5.2. Produits de recherche

À la fin de l'essai, la comptabilité et la réconciliation de tout produit de recherche utilisé ou non doivent être consignées et cette documentation conservée avec la documentation essentielle à l'essai, tel que décrit dans le MON_02.

Selon les spécifications du promoteur, les produits de recherche non utilisés sont retournés ou détruits conformément aux procédures établies (se référer au MON_16). Le retour ou la destruction doit être documentée.

S'il y a lieu, les codes d'insu du produit de recherche sont également retournés au promoteur ou traités selon ses instructions. Dans le cas où l'insu d'un traitement a été levé, il faut s'assurer que cela a bien été documenté et conservé avec les documents essentiels de l'étude.

5.5.3. Échantillons biologiques

Tel que décrit au protocole de l'étude, les spécimens de laboratoire (sang, tissus, etc.) doivent être acheminés au promoteur pour les analyses ou leur conservation. Toutefois, si des spécimens, en partie ou en totalité, doivent être conservés au site, cela doit être indiqué au protocole et l'investigateur principal / chercheur qualifié doit s'assurer qu'ils sont conservés en conformité avec le protocole.

5.6. Comité d'éthique de la recherche (CÉR) et organismes réglementaires

5.6.1. Le CÉR ainsi que les autorités réglementaires, si applicable, doivent être informés de la fin d'une étude (BPC/CIH 4.13). L'investigateur principal / chercheur qualifié a la responsabilité d'informer le CÉR évaluateur. Pour ce faire, il doit respecter les exigences du CÉR évaluateur et compléter le formulaire prévu à cet effet, s'il y a lieu. Le promoteur a quant à lui la responsabilité d'informer les agences réglementaires applicables.

5.7. Rapport d'étude clinique

5.7.1. Tel que prescrit par la ligne directrice de la CIH E3 – *Structure et contenu des rapports d'études cliniques* et par l'article 5.22 des BPC de la CIH, pour tout essai mené sur des sujets humains, que l'essai soit terminé ou qu'il ait été abandonné prématurément, un rapport doit être préparé et présenté aux organismes de réglementation conformément aux exigences réglementaires applicables. La production de ce rapport est la responsabilité du promoteur. Le rapport est écrit une fois que toutes les données ont été corrigées et analysées et que l'étude est terminée et ce, dans tous les sites qui y ont participé. Parfois ce rapport est produit longtemps après la fin de l'essai. La structure du rapport est définie dans la ligne directrice E3 de la CIH. Un résumé des éléments à inclure dans le rapport se retrouve à l'annexe 1 de la ligne directrice.

5.7.2. Si la publication des résultats ou une partie des résultats de l'essai est envisagée par l'investigateur principal / chercheur qualifié, les modalités de publication sont habituellement prévues au contrat entre le promoteur et l'investigateur principal / chercheur qualifié.

5.8. Conservation des documents

La conservation des documents essentiels de l'essai doit être planifiée dès le début par l'investigateur principal / chercheur qualifié et le promoteur, afin de rencontrer les exigences réglementaires.

5.8.1. La conservation doit offrir des garanties de sécurité et de confidentialité de l'information.

5.8.2. Le CISSS de Laval dispose de locaux d'archives administratives pour les documents cliniques à conserver. La gestion de ces locaux est sous la responsabilité de la direction générale. Pour y entreposer des documents, le bordereau de transfert portant le numéro 63-870-886, disponible à l'imprimerie du service des approvisionnements,

doit être utilisé. Les instructions d'utilisation se retrouvent au verso du bordereau de transfert.

- 5.8.3. La durée de conservation des dossiers de recherche et de la documentation essentielle liée à une étude clinique doit être indiquée dans le protocole de recherche ou tout autre document. L'investigateur principal / chercheur qualifié doit prendre les mesures nécessaires pour s'assurer que la durée de conservation prévue soit respectée.
- 5.8.4. Pour les essais cliniques avec médicament ou instrument médical, conformément à la réglementation canadienne sur l'archivage (Santé Canada C.05.012 (4)), les registres relatifs aux essais cliniques approuvés par Santé Canada doivent être conservés pendant **25 ans**, incluant les dossiers médicaux des participants. Cette période de conservation des documents débute à la date de création d'un registre. Par exemple, lors de la signature d'un formulaire de consentement éclairé, la date de signature par le sujet est la date de début de la période de conservation. Dans la pratique, il est plus commode de faire correspondre la date de début de la période de conservation à la date de fin de l'essai (Santé Canada, Guide-0068). Dans le cas d'essai clinique sans médicament ou instrument médical, la durée de conservation doit être conforme au calendrier de conservation des documents soumis par l'établissement aux autorités provinciales (Loi sur les archives. L.R.Q., chap A-21.1 art. 8, 9, 35).
 - a. Les documents essentiels doivent de préférence être conservés sur leur support d'origine pendant toute la durée exigée. Le transfert des documents essentiels de leur support d'origine à un support secondaire est acceptable, de préférence à la fin de l'essai et sous certaines conditions. Se référer au GUIDE-0068, *Lignes directrices sur les dossiers relatifs aux essais cliniques* de Santé Canada pour plus d'informations.
 - b. Pour tous les tests d'imagerie médicale, le système PACS conserve les données pour cinq ans. Afin de respecter le délai de conservation, une copie des tests d'imagerie effectués dans le cadre d'un essai clinique devrait être faite sur un support documentaire (ex. : CD-ROM) et gardée pour toute la durée de conservation requise.
- 5.8.5. Une fois le délai de conservation passé, la destruction des documents peut se faire avec l'accord du promoteur. Cette autorisation doit être documentée.
- 5.8.6. La procédure de destruction doit garantir la confidentialité des documents qui sont détruits (ex. : déchiquetage des documents papiers).
- 5.8.7. Il est de la responsabilité de l'investigateur principal / chercheur qualifié de faire connaître aux archives médicales les dossiers dont le contenu doit être conservé dans son intégralité ainsi que la durée de la conservation. Cette notification doit être faite dès le recrutement des participants afin de s'assurer que le dossier ne soit pas épuré pendant toute la durée de l'étude et la période de conservation prescrite. Le formulaire

approuvé dans l'établissement, portant le numéro 68-000-373, doit être utilisé à cet effet (voir annexe 10). Ce formulaire est disponible auprès de l'imprimerie du service des approvisionnements.

6. RÉFÉRENCES

Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval. MON_02 v02 – Organisation d'un site pour la recherche clinique, 2016.

Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval. MON_03 v02 – Équipe de recherche : rôles, responsabilités et délégations des tâches, 2016.

Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval. MON_15 v01 – Gestion des réactions indésirables et incidents thérapeutiques, 2016.

Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval. MON_16 v01 – Gestion des produits de recherche à l'étude, 2016.

Gouvernement du Canada. Règlement sur les aliments et drogues, C.R.C., ch. 870 – Titre 5, Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains, mis à jour le 13 novembre 2017. [En ligne]. Disponible à http://laws-lois.justice.gc.ca/fr/reglements/C.R.C.%2C_ch._870/page-1.html [Consulté le 14 décembre 2017].

Gouvernement du Québec. Loi sur les archives, mis à jour le 1^{er} septembre 2017. [En ligne]. Disponible à <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cs/A-21.1> [consulté le 13 décembre 2017].

Santé Canada. Ligne directrice à l'intention de l'industrie. Les bonnes pratiques cliniques : Directives consolidées ICH thème E6, 1997. [En ligne]. Disponible à http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/e6-fra.pdf [Consulté le 12 décembre 2016].

Santé Canada. Ligne directrice à l'intention de l'industrie. Les bonnes pratiques cliniques : Directives consolidées ICH thème E6 (R2), mis à jour le 25 mai 2017. [En ligne]. Disponible à <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/efficac/e6r2-step4-fra.php> [Consulté le 14 décembre 2017].

Santé Canada. Lignes directrices sur les dossiers relatifs aux essais cliniques – GUIDE-0068, 2006. [En ligne]. Disponible à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-cliniques/documents-orientation/lignes-directrices-dossiers-relatifs-essais-cliniques-guide-0068.html> [Consulté le 4 janvier 2018].

7. HISTORIQUE DES VERSIONS VALIDÉES

Date	Versions	Description de la modification
31-jan-2018	v01	

ANNEXE 10

Formulaire « Archivage d'un protocole de recherche »

Archivage d'un protocole de recherche

IDENTIFICATION DE L'USAGER No. DOSSIER _____

NOM À LA NAISSANCE : _____

PRÉNOM : _____

DATE DE NAISSANCE : _____ / _____ / _____ SEXE : F M

N.A.M. : _____ EXP : _____ / _____

Les données contenues dans le dossier médical d'un client participant ou ayant participé à une étude de recherche doivent être conservées intégralement pour une période de 25 ans à partir de la mise en marché du produit à l'étude ou suivant le délai de 2 ans après l'arrêt de l'étude, tel que précisé dans la réglementation canadienne en la matière.

Le client tel qu'identifié ci-haut a participé à un protocole de recherche en (préciser la spécialité) _____ portant le numéro _____ et commanditée par la compagnie / l'organisme (préciser) _____. La personne responsable de cette étude à l'Hôpital de la Cité-de-la-Santé est _____. Pour toute demande de précision au sujet de cette étude, vous pouvez communiquer avec la personne responsable au poste téléphonique : _____.

Données à conserver jusqu'en _____

Signature

Date

Nom en caractères d'imprimerie