

ÉNONCÉ DES PRINCIPES À CONSIDÉRER DANS LA NÉGOCIATION D'UN CONTRAT DE RECHERCHE CLINIQUE AVEC LES ENTREPRISES PRIVÉES

Version québécoise du document intitulé

" *Statement of Principles to be Considered When Negotiating a Clinical Studies Agreement* "
développé par le *Council of Academic Hospitals of Ontario* (CAHO)

Adapté par le Groupe de travail sur l'harmonisation des contrats
de recherche multicentrique avec les entreprises privées, mis sur
pied par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)

Version finale – 23 janvier 2012

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL	3
DÉFINITIONS UTILISÉES DANS L'ÉNONCÉ DES PRINCIPES	4
PRINCIPES DIRECTEURS	7
CONFIDENTIALITÉ	8
Nature de l'obligation de confidentialité	8
Divulgations autorisées de l'information confidentielle	8
Terme de l'obligation de confidentialité	8
Exclusions à l'obligation de confidentialité	8
PROTECTION DES RENSEIGNEMENTS PERSONNELS DU SUJET	10
PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE	11
Propriété des données.....	11
Utilisation par l'institution ou l'investigateur des données du promoteur ou détenues conjointement ...	11
Utilisation par le promoteur des données appartenant à l'institution.....	11
Utilisation par le promoteur ou par l'institution des données détenues conjointement	11
Propriété des inventions	12
Utilisation par l'institution des inventions appartenant au promoteur	12
Utilisation par le promoteur des inventions appartenant à l'institution	12
PUBLICATION	13
Désignation des auteurs	13
Que peuvent publier l'institution ou l'investigateur?	13
Quand l'institution ou l'investigateur peuvent-ils publier les résultats du centre dans le cadre d'une étude multicentrique?	13
Droit du promoteur de copier et distribuer les publications du centre	14
Droit de l'institution et de l'investigateur de nommer le promoteur dans une publication du centre	14
INDEMNISATION ENTRE LES PARTIES	15
Parties indemnisées	15
Obligations de la partie indemnificatrice envers les parties indemnisées	15
L'indemnisation du promoteur	15
L'indemnisation croisée de l'institution	15
L'indemnisation est fournie directement par le promoteur soit dans le contrat, ou dans une entente distincte entre l'institution et le promoteur	16
Exclusions de l'indemnisation.....	16
Conditions de l'indemnisation	17
COMPENSATION AUX SUJETS DE L'ÉTUDE	18
ASSURANCES	19
LIMITATION DE LA RESPONSABILITÉ DE L'INSTITUTION OU DE L'INVESTIGATEUR ..	20
ABSENCE DE GARANTIE	21
DROITS ET OBLIGATIONS DES PARTIES	22
Conformité aux lois, règlements, et directives applicables.....	22
DIVULGATION DE L'EXISTENCE DU CONTRAT ET UTILISATION DU NOM	23
RÈGLEMENT DES DIFFÉRENDS ET LOIS APPLICABLES/JURIDICTION	24
Règlement des différends.....	24
Lois applicables/jurisdiction	24
CLAUSES GÉNÉRALES	25
Conservation des dossiers	25
Force majeure.....	25
Date de prise d'effet.....	25
Langue	25
Conflit entre les documents de l'étude	25
RÉSILIATION	26
Droits de résiliation	26

Procédures à suivre lors de la résiliation	26
Clauses survivant à la résiliation du contrat	27
PRINCIPES ADDITIONNELS – POUR CONTRAT AVEC LES ORGANISATIONS DE RECHERCHE SOUS-CONTRAT (ORC).....	28
ASPECTS FINANCIERS DES CONTRATS DE RECHERCHE	29
Aspects financiers généraux.....	29
Compensation des frais indirects de recherche	29
Ajustement des coûts	29
Frais fixes reliés à l'évaluation et au démarrage de l'étude	29
Frais reliés aux services hospitaliers et coût des examens	30
Frais de compensation des sujets de recherche	30
Frais d'archivage	30
Frais d'annulation	30
Frais reliés aux audits, monitorages et rapports mondiaux.....	30

INTRODUCTION

En décembre 2006, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a procédé à des consultations afin de réviser les orientations servant à l'examen éthique et le suivi des projets de recherche multicentrique. Au cours de cette démarche, plusieurs intervenants du milieu de la recherche ont évoqué des difficultés reliées à la négociation avec les entreprises privées des modalités contractuelles entourant la réalisation des projets de recherche, dont les projets de recherche multicentrique. La disparité des exigences et les délais engendrés par l'examen des contrats, établissement par établissement, furent parmi les principaux problèmes évoqués.

La collaboration des établissements avec les entreprises privées est importante comme moyen de faciliter les partenariats dans le cadre de la recherche et aux fins de permettre l'avancement de la science. Un élément clé de toute collaboration est le contrat de recherche clinique entre les parties qui définit les enjeux légaux, éthiques, financiers et académiques. La phase des négociations peut s'avérer un défi puisque chaque institution et chaque entreprise privée semble souvent avoir des besoins uniques; cependant, en les examinant de plus près, on retrouve des principes communs qui soutiennent tous ces contrats.

En raison de ce qui précède, le MSSS a mis sur pied un groupe de travail (voir la section suivante pour la liste des membres) chargé de favoriser l'harmonisation de certaines modalités contractuelles liées aux projets de recherche afin notamment de réduire les délais liés à la négociation avec les entreprises privées. Pour ce faire, deux documents développés par le Conseil des hôpitaux académiques de l'Ontario (Council of Academic Hospitals of Ontario - CAHO) ont servi d'assise aux activités du groupe de travail. Le présent document est une adaptation, en fonction des réalités québécoises, des principes fondamentaux à considérer lorsque les institutions académiques négocient avec les entreprises privées qui ont été développés par le CAHO. Le groupe de travail qui a développé ce document reconnaît qu'il y aura toujours des variations dans les exigences contractuelles des diverses institutions. Par exemple, certaines institutions peuvent exiger des délais plus courts, des droits de divulgation additionnels, ou des montants plus élevés d'assurance. Afin d'assister les institutions dans leur examen des variations acceptables, un deuxième document a été développé, à leur attention, pour accompagner l'Énoncé des principes, intitulé « Guide des meilleures pratiques en matière de contrats de recherche clinique avec les entreprises privées à l'intention des établissements de santé et de services sociaux du Québec ».

Il est à noter que les principes énoncés dans ce document ne sont pas destinés à être utilisés en tant que langage contractuel, mais sont plutôt l'expression de

concepts généraux devant être inclus dans les contrats de recherche clinique. Par ailleurs, ce document ne peut remplacer les services d'un avocat et aucun avis juridique n'y est fourni.

Enfin, reconnaissant la nature évolutive de l'environnement des contrats de recherche clinique, ce document sera révisé périodiquement. Si vous avez des commentaires en réaction à cet Énoncé des principes, veuillez les transmettre à madame Manon St-Pierre aux coordonnées suivantes :

Madame Manon St-Pierre
Directrice de la recherche, de l'innovation et du transfert des connaissances
Ministère de la Santé et des Services sociaux
1005, chemin Sainte-Foy
Québec (Québec) G1S 4N4
Canada

MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL

Ce document a été développé avec la collaboration des représentants des institutions québécoises suivantes :

Madame Renée Azoulay, Hôpital général juif Sir Mortimer B. Davis
Madame Sasha Lee, Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill
Madame Louise Courtemanche, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de l' Université Laval
Madame Johane De Champlain, Consultante en éthique, Fonds de recherche du Québec – Santé
Me Marie-Luce Fortier, CRCHUM, Centre hospitalier de l'Université de Montréal
Madame Juliana Lanza, CRCHUM, Centre hospitalier de l'Université de Montréal
Madame Christine Gagnon, Centre de santé et de services sociaux de Chicoutimi
Me Michel T. Giroux, Directeur de l'Institut de consultation et de recherche en éthique et en droit (ICRED), Conseiller en éthique au Fonds de recherche du Québec – Santé (de mars 2008 à janvier 2009)
Monsieur Jean Labbé, Centre hospitalier universitaire de Québec
Monsieur Gérald Lambert, Centre de recherche clinique Étienne-Le Bel, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
Monsieur Jean Langlais, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine
Docteur Robert Leblanc, Centre de recherche Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
Monsieur Richard Maheu, Institut de cardiologie de Montréal
Me Chantal Roy, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
Me Stéphane Létourneau, Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM)
Madame Manon St-Pierre, Ministère de la Santé et des Services sociaux
Me Olga Farman, Lavery, de Billy S.E.N.C.R.L., Consultante pour le Centre hospitalier universitaire de Québec

En support :

Madame Claudine Fecteau, Ministère de la Santé et des Services sociaux
Monsieur Jean-Pascal Gauthier, Ministère de la Santé et des Services sociaux (de mars 2008 à août 2009)
Monsieur Éric St-Gelais, Ministère de la Santé et des Services sociaux
Madame Nathalie Labrecque, Ministère de la Santé et des Services sociaux (de mars 2008 à juin 2008)

DÉFINITIONS UTILISÉES DANS L'ÉNONCÉ DES PRINCIPES

« **ACPM** » : Association canadienne de protection médicale.

« **AQESSS** » : Association québécoise des établissements de santé et de services sociaux.

« **BPC** »¹ : (Bonnes pratiques cliniques) Pratiques cliniques généralement reconnues visant à assurer la protection des droits, la sûreté et le bien-être des sujets d'essai clinique et d'autres personnes ainsi que les bonnes pratiques cliniques visées à l'article C.05.010 du titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

« **BPF** » : Bonnes pratiques de fabrication.

« **CÉR** »¹ : Comité d'éthique de la recherche.

« **confidentialité** »² : Non-divulgence, à des personnes autres que les personnes autorisées, d'information exclusive au promoteur ou de l'identité d'un sujet.

« **contrat** »² : Entente écrite, datée et signée entre deux ou plusieurs parties établissant toutes les dispositions concernant la délégation et la répartition des tâches et obligations et, s'il y a lieu, les arrangements financiers. Le protocole peut servir de fondement au contrat.

« **DARSSS** » : Direction des assurances du réseau de la santé et des services sociaux, unité administrative de l'AQESSS.

« **documentation** »² : Tous les dossiers, sous quelque forme que ce soit (incluant, mais non exclusivement, les dossiers écrits, électroniques, magnétiques et optiques ainsi que les scintigrammes, les radiographies et les électrocardiogrammes), dans lesquels sont décrits ou consignés les méthodes, le déroulement ou les résultats d'un essai, les facteurs associés à un essai et les mesures prises.

« **droits moraux** »³ : Conformément à la *Loi sur le droit d'auteur*, l'auteur d'une œuvre a le droit à l'intégrité de l'œuvre et le droit, compte tenu des usages raisonnables, d'en revendiquer, même sous pseudonyme, la création, ainsi que le droit à l'anonymat.

« **Énoncé des trois conseils** » : Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains.

« **essai/étude clinique** »⁴ : Tout projet de recherche avec des participants visant à évaluer les effets qu'ont sur la santé certains produits ou certaines interventions relatives à la santé. Les essais/études cliniques peuvent porter, entre autres, sur les interventions avec tout produit suivant : les médicaments, les produits

radiopharmaceutiques, les cellules et autres produits biologiques, les interventions chirurgicales, les techniques radiographiques, les instruments ou matériels médicaux, les thérapies génétiques, les produits de santé naturels, les changements dans les protocoles de soins, les soins préventifs, les thérapies manuelles et psychothérapies.

« **essai multicentrique** »² : Essai clinique réalisé conformément à un protocole unique à plusieurs endroits différents et, par conséquent, par plus d'un investigateur.

« **DSMB** » : *Data and Safety Monitoring Board* - Comité de contrôle des données et surveillance de l'innocuité.

« **exigence réglementaire applicable** »² : Lois et règlements visant la réalisation d'essais cliniques avec des produits de recherche.

« **FRQ-S** » : Fonds de recherche du Québec – Santé.

« **ICMJE** » : *International Committee of Medical Journal Editors* - Comité international des éditeurs de journaux médicaux.

« **incident thérapeutique (IT)** »¹ : Événement indésirable affectant la santé d'un sujet d'essai clinique à qui une drogue a été administrée - qui peut ou non être causé par l'administration de la drogue -, y compris toute réaction indésirable à une drogue.

« **institution/établissement/centre** » : Entreprise ou organisme public ou privé, installations médicales ou dentaires où des essais cliniques ont lieu.

« **investigateur/chercheur qualifié** »¹ : La personne qui est responsable auprès du promoteur de la conduite de l'essai clinique à un lieu d'essai clinique, qui est habilitée à dispenser des soins de santé en vertu des lois de la province où ce lieu d'essai clinique est situé et qui est :

1. dans le cas d'un essai clinique portant sur une drogue destinée à être utilisée exclusivement en médecine dentaire, un médecin ou un dentiste, membre en règle d'une association médicale ou dentaire professionnelle ;
2. dans tout autre cas, un médecin, membre en règle d'une association médicale professionnelle.

« **ITG** » : Incident thérapeutique grave.

« **Loi sur l'accès** » : *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels*, L.R.Q., c. A-21.

« **Loi sur le secteur privé** » : *Loi sur la protection des renseignements personnels dans le secteur privé*, L.R.Q., c. P-39.1.

« **LPRPDE** » : *Loi sur la protection des renseignements personnels et les documents électroniques*, (2000, ch. 5) P-8.6.

« **LSSSS** » : *Loi sur les services de santé et les services sociaux*, L.R.Q., c. S-4.2.

« **organisme de recherche sous contrat (ORC)** »² : Personne ou organisme (commercial, universitaire ou autre) à qui le promoteur a confié par contrat l'exécution d'une ou de plusieurs tâches ou fonctions liées à un essai.

« **produit de recherche** »⁵ : Les médicaments, les produits radiopharmaceutiques, les cellules et autres produits biologiques, les interventions chirurgicales, les techniques radiographiques, les instruments ou matériels médicaux, les thérapies génétiques, les produits de santé naturels, les changements dans les protocoles de soins, les soins préventifs, les thérapies manuelles et psychothérapies.

« **promoteur** »¹ : Personne physique ou morale, établissement ou organisme qui mène un essai clinique.

« **protocole** »¹ : Document qui expose les objectifs, le plan de travail, la méthodologie, les considérations statistiques et l'organisation d'un essai clinique.

« **sujet/sujet participant à l'essai/sujet de l'étude** »² : Personne qui participe à un essai clinique, soit comme sujet direct de l'intervention (ex. : administration d'un médicament / exécution d'un acte invasif expérimental), soit comme témoin ou sujet d'observation. La personne peut être soit un sujet sain acceptant volontairement de participer à la recherche, soit une personne ayant un état non directement lié au sujet de recherche et qui accepte volontairement de participer à l'étude, voire un sujet (généralement un patient) dont la condition justifie l'utilisation du produit étudié ou l'examen des questions qui sont à la base de la recherche.

¹ Définitions du *Règlement sur les aliments et drogues*, C.R.C. c. 870 : http://laws.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.,_ch._870/.

² Définitions des *Bonnes pratiques cliniques : Directives consolidées*, Conférence internationale sur l'harmonisation, thème E6 : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/compli-conform/clini-pract-prat/index-fra.php>.

³ *Loi sur le droit d'auteur*, L.R.C. (1985), c. C-42.

⁴ Définition de l'*Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des sujets humains*, Conseil de recherches en sciences humaines du Canada, Conseil de recherche en sciences naturelles et en génie du Canada, Instituts de recherche en santé du Canada, décembre 2010 : http://www.pre.ethics.gc.ca/pdf/fra/eptc2/EPTC_2_FINALE_Web.pdf

⁵ Définition empruntée à celle d'« essai/étude clinique » de l'*Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains*.

PRINCIPES DIRECTEURS

- Les sujets de recherche sont des volontaires prêtant leur concours à l'expérimentation chez l'humain. Leur sécurité, leur dignité, leurs droits et leur bien-être doivent non seulement être, mais doivent également être perçus comme, les principes fondamentaux de tout contrat de recherche.
- Toutes les parties doivent respecter tous les documents normatifs provinciaux, nationaux et internationaux applicables et notamment le Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique, les Standards du FRQ-S, la réglementation de Santé Canada, les BPC et la Déclaration d'Helsinki; les parties assujetties respecteront également l'Énoncé des trois Conseils. Entre autres, ces documents normatifs ont pour finalité de protéger le bien-être des sujets de recherche.
- Les sujets de recherche proviennent du public en général et ont prêté leur concours à l'expérimentation avec confiance.
- Les résultats, qu'ils soient positifs ou négatifs, devraient être publiés dans un délai raisonnable suivant la fin de l'étude. L'essai clinique doit être enregistré, conformément aux normes de l'ICMJE et de l'Organisation mondiale de la santé, dans un registre public reconnu et facilement accessible par Internet (tel que www.clinicaltrials.gov) afin de permettre la publication dans les journaux pourvus de comités de pairs.

CONFIDENTIALITÉ

L'information confidentielle est définie comme étant toute information divulguée par le promoteur à l'institution et à l'investigateur relativement à l'étude (ex. : secrets industriels appartenant au promoteur).

Nature de l'obligation de confidentialité

- Le récipiendaire de l'information confidentielle protège la confidentialité de l'information en utilisant le même degré de protection que le récipiendaire utilise pour sa propre information confidentielle et en utilisant un degré de protection non moindre qu'un standard raisonnable de protection.
- L'accès à l'information est restreint au personnel de l'institution et de l'investigateur, ainsi que leurs représentants, dont les fonctions nécessitent l'accès à l'information et au CÉR de l'institution.

Divulgations autorisées de l'information confidentielle

- L'information confidentielle peut être divulguée par l'institution ou l'investigateur :
 - lorsque sa divulgation est requise par la loi, un règlement, une procédure judiciaire ou d'autres documents normatifs applicables;
 - aux sujets participant à l'étude durant ou après la participation, ou à leurs représentants légaux, afin d'obtenir ou de maintenir leur consentement ou selon que l'information se rapporte à toutes nouvelles connaissances qui pourraient affecter leur décision de participer à l'étude;
 - lorsque autrement permis par le contrat.

Terme de l'obligation de confidentialité

- L'obligation survit à la résiliation du contrat, mais on doit prévoir une date butoir qui ne devrait pas dépasser dix (10) ans.
- Si l'institution ou l'investigateur est tenu de remettre l'information confidentielle au promoteur à la fin du contrat ou de la détruire, l'institution et l'investigateur peuvent conserver une copie (i) tel que requis par la loi, un règlement ou en accord avec les BPC ou les directives de Santé Canada ou d'autres documents normatifs applicables ; (ii) tel que requis pour exercer les droits de publication; et (iii) pour fins légales de conservation de dossiers.

Exclusions à l'obligation de confidentialité

Les exclusions à la définition d'information confidentielle doivent au minimum être les suivantes :

- ❑ au moment de sa divulgation, l'information fait déjà partie du domaine public;
- ❑ après sa divulgation, l'information devient partie du domaine public (incluant par voie de publication en accord avec les termes du contrat), sauf du fait d'un acte non autorisé ou d'une omission par l'institution ou par l'investigateur;
- ❑ l'institution ou l'investigateur peuvent démontrer que l'information a été en la possession de l'institution ou de l'investigateur préalablement à sa divulgation par le promoteur, et celle-ci n'a pas été acquise directement ou indirectement du promoteur sous le sceau de la confidentialité;
- ❑ l'information est fournie par un tiers qui ne s'est pas engagé directement ou indirectement envers le promoteur à une obligation de confidentialité et elle n'a pas été acquise directement ou indirectement du promoteur sous le sceau de la confidentialité;
- ❑ des documents permettent de conclure que l'information a été développée indépendamment par l'institution ou l'investigateur qui n'a pas eu accès à l'information confidentielle du promoteur.

PROTECTION DES RENSEIGNEMENTS PERSONNELS DU SUJET

- ❑ Toutes les parties conviennent de se conformer aux lois applicables relativement à la protection des renseignements personnels, dont notamment à la LSSSS, la Loi sur l'accès et la Loi sur le secteur privé.
- ❑ Les renseignements personnels ne peuvent être divulgués sauf s'il y a consentement du sujet ou des personnes habilitées à consentir pour lui ou tel que prévu expressément par la loi.
- ❑ La protection s'applique également aux échantillons ou au matériel biologique des sujets de l'étude.
- ❑ Le droit du promoteur d'avoir accès aux dossiers médicaux et de recherche du sujet participant à l'essai clinique se limite à des fins de vérification et de contrôle.
- ❑ Le promoteur s'engage à aviser l'institution (ou l'investigateur, si celui-ci est le gardien des informations relatives à la santé du participant) de toute violation à la protection des renseignements personnels par le promoteur ou ses représentants.

PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

(Cette disposition du contrat doit être rédigée conformément au contexte spécifique de chaque projet)

DONNÉES

Propriété des données

- La propriété des données peut :
 - appartenir au promoteur, avec droit d'utilisation par l'institution ou l'investigateur;
 - appartenir à l'institution;
 - appartenir conjointe au promoteur et à l'institution.

Utilisation par l'institution ou l'investigateur des données du promoteur ou détenues conjointement

- Peuvent être utilisées par l'institution ou l'investigateur pour :
 - la réalisation de l'étude clinique;
 - publication;
 - à la discrétion de l'institution de conserver le droit de les utiliser aux fins suivantes :
 - académiques;
 - de recherche;
 - de soins des sujets de l'étude.

Utilisation par le promoteur des données appartenant à l'institution

- Peuvent être utilisées par le promoteur pour soumissions réglementaires; toute autre utilisation requiert la permission préalable de l'institution.

Utilisation par le promoteur ou par l'institution des données détenues conjointement

- Peuvent être utilisées pour toute fin légitime.

INVENTIONS

Propriété des inventions

- Sujet à négociation sur une base de cas par cas; les options sont :
 - appartenance au promoteur;
 - appartenance à l'institution ou à l'investigateur conformément aux politiques institutionnelles applicables;
 - appartenance conjointe au promoteur et à l'institution.
- Tous les coûts de protection de la propriété intellectuelle appartenant au promoteur doivent être assumés par le promoteur.

Utilisation par l'institution des inventions appartenant au promoteur

- À la discrétion de l'institution de conserver une licence non exclusive, sans redevance, perpétuelle, pour l'utilisation par l'institution ou l'investigateur à des fins non commerciales :
 - académiques;
 - de recherche;
 - de soins des sujets de l'étude.

Utilisation par le promoteur des inventions appartenant à l'institution

- À la discrétion de l'institution qui peut négocier de manière raisonnable cette utilisation à des fins commerciales.

PUBLICATION

Désignation des auteurs

- Si la désignation des auteurs est prévue au contrat, les auteurs devraient être nommés en accord avec les lignes directrices établies par le ICMJE ou tout autre journal médical réputé.

Que peuvent publier l'institution ou l'investigateur?

- Les résultats du centre peuvent être publiés par l'institution ou l'investigateur; le promoteur peut retirer son information confidentielle sauf les données, résultats ou méthodes de l'étude nécessaires aux fins de rencontrer les exigences des journaux académiques.
- Le centre doit avoir accès à toutes les données spécifiques au centre.
- Une attention particulière devrait être portée afin d'assurer que l'institution et l'investigateur puissent avoir accès à l'ensemble des données lorsqu'une étude est multicentrique.
- Droit de publier les résultats intermédiaires ou négatifs.

Quand l'institution ou l'investigateur peuvent-ils publier les résultats du centre dans le cadre d'une étude multicentrique?

- Selon le premier des événements suivants à survenir:
 - Après la publication des données multicentriques, ou
 - Après que le promoteur ait indiqué qu'il ne publiera pas les données multicentriques; ou
 - Après la fin ou l'abandon de l'étude à tous les centres;

et :

- Un délai d'au plus douze (12) mois (après la fin des entrées de données dans la base de données); et
- Un délai pour le promoteur n'excédant pas quarante-cinq (45) jours pour l'examen du manuscrit; et
- Si requis, un délai additionnel permettant au promoteur d'entreprendre les démarches nécessaires à la protection de sa propriété intellectuelle, n'excédant pas quatre-vingt-dix (90) jours.

Droit du promoteur de copier et distribuer les publications du centre

- Le droit du promoteur est sujet à:
 - la permission du journal publiant le manuscrit, si nécessaire;
 - la reconnaissance des droits d'auteurs;
 - la non-utilisation du nom de l'institution et de l'investigateur aux fins de publicité.

Droit de l'institution et de l'investigateur de nommer le promoteur dans une publication du centre

- Droit de nommer le promoteur en accord avec les pratiques scientifiques d'usage telles que prévues dans les lignes directrices du ICMJE.

INDEMNISATION ENTRE LES PARTIES (excluant la compensation du sujet)

Parties indemnisées

- ❑ Le promoteur s'engage à tenir indemne, défendre et indemniser l'investigateur, l'institution, ses dirigeants, administrateurs, sociétés affiliées, employés, représentants, le personnel médical et professionnel, les membres du CÉR, les étudiants (si applicable) et les sous-contractants (si applicable) et leurs successeurs et cessionnaires respectifs, chacun constituant une partie indemnisée distinctement.
- ❑ Le promoteur s'engage également à tenir indemne, défendre et indemniser les employés de l'investigateur et toute personne sous sa supervision, incluant les sous-investigateurs.

Obligations de la partie indemnistrice envers les parties indemnisées

- ❑ Tenir indemne, défendre et indemniser.

L'indemnisation du promoteur

Dans la mesure où les réclamations découlent de, ou sont causées par :

- ❑ la conduite de l'étude en accord avec les termes du protocole ou de l'exécution du contrat (N.B. : Il n'est pas approprié de restreindre l'indemnisation du promoteur seulement en fonction de la phase de l'essai clinique sans égard à d'autres facteurs);
- ❑ la négligence ou la faute intentionnelle du promoteur, incluant notamment le défaut de conduire l'étude conformément aux lois applicables;
- ❑ l'utilisation des résultats par le promoteur (si ceci est inclus dans la limitation de la responsabilité, l'institution peut considérer ne pas inclure cet aspect dans la clause d'indemnisation);

aucune limite de temps quant à l'obligation d'indemniser du promoteur.

L'indemnisation croisée de l'institution

- ❑ Certaines institutions l'offrent seulement pour les dommages causés par leurs employés et leurs contractants, en excluant les médecins et les employés et contractants de ces derniers (N.B. : La DARSSS de l'AQESSS ne procure pas de couverture ou d'indemnisation pour les actes médicaux des médecins).

- Dans la mesure où la réclamation est causée par ou découle d'un défaut de l'institution, tel que :
 - négligence ou faute intentionnelle; incluant notamment le défaut de conduire l'étude conformément au protocole ou aux documents normatifs applicables¹
- Les investigateurs ne sont pas tenus de fournir une indemnisation, mais il peut leur être demandé de déclarer qu'ils acceptent d'être responsables de leurs propres actions et des actions des personnes dont ils sont responsables conformément à la loi.

L'indemnisation est fournie directement par le promoteur soit dans le contrat, ou dans une entente distincte entre l'institution et le promoteur

- Si le contrat est conclu entre l'institution et l'investigateur et une ORC représentant le promoteur, l'institution devrait exiger du promoteur les documents suivants :
 - confirmation/représentation écrite que l'ORC a le droit de le lier à toutes les obligations spécifiées au contrat;
 - une lettre ou entente d'indemnisation spécifique, signée par le promoteur et jointe comme annexe au contrat. La lettre ou entente d'indemnisation devrait aussi faire référence à la couverture d'assurance, la garantie du produit de recherche et la conformité aux lois applicables.²

Exclusions de l'indemnisation

- Dans la mesure où un tel défaut est relié à, ou a une incidence sur, la réclamation, les défauts suivants constituent des exclusions acceptables :
 - négligence, négligence grossière ou faute intentionnelle de la partie indemnisée;
 - défaut de se conformer aux exigences légales et réglementaires;
 - défaut d'adhérer substantiellement aux termes du protocole (excepté pour les déviations requises par nécessité médicale).

¹ Certaines institutions peuvent toutefois chercher à limiter l'indemnisation croisée des Institutions ayant agi avec négligence grossière

² Voir détails dans la Section « *Principes Additionnels – pour contrat avec les organisations de recherche sous contrat (ORC)* ».

Conditions de l'indemnisation

- ❑ S'il y a une indemnisation croisée de la part de l'institution, les conditions doivent être réciproques.
- ❑ Le contrôle de la conduite de la défense par la partie indemnistrice et son droit de conclure un règlement ne lui donnent pas le droit de faire une admission quant à la responsabilité au nom d'une entité indemnisée sans le consentement écrit préalable de cette partie.
- ❑ Toute disposition prévoyant un avis écrit préalable de dénonciation au promoteur de la réclamation doit comporter un échéancier raisonnable.
- ❑ Les dispositions concernant la nécessité du consentement écrit préalable quant aux admissions doivent prévoir des délais raisonnables.

COMPENSATION AUX SUJETS DE L'ÉTUDE (soins médicaux des sujets de l'étude)

- ❑ Aucune exclusion de responsabilité civile pour préjudice moral ou corporel causé au sujet de recherche (Article 1474 du Code civil du Québec).
- ❑ Le promoteur remboursera l'institution, l'investigateur ou le sujet, selon le cas, pour les frais médicaux encourus pour traiter les préjudices ou maladies découlant :
 - de l'utilisation du produit de recherche;
 - de procédures prévues au protocole.
- ❑ Il est préférable pour l'institution de refuser l'intégration d'une clause de compensation aux sujets de l'étude à même le contrat et de plutôt laisser au CÉR le soin d'approuver les engagements du promoteur en la matière, conformément aux standards provinciaux applicables afin d'éviter que les modalités contractuelles soient différentes ou contraires au formulaire de consentement révisé et approuvé par le CÉR et auquel le sujet participant à l'essai consent.

ASSURANCES

- ❑ Les médecins/investigateurs maintiendront leur adhésion à l'ACPM ou tout assurance de responsabilité professionnelle équivalente (N.B. : comme il s'agit d'un fond de défense plutôt que d'une assurance, il ne comporte pas de couverture minimale).³
- ❑ Le promoteur doit détenir une assurance responsabilité commerciale générale (ou assurance d'essai clinique) ainsi qu'une assurance responsabilité des produits sur une base d'événement ou de réclamation présentée.
- ❑ L'institution détient une couverture d'assurance responsabilité générale de la DARSSS de l'AQESSS.⁴
- ❑ Pour un essai clinique , il est à prévoir une couverture minimale de 5 M\$ par réclamation et par période d'assurance et comportant des limites suffisantes pour supporter les obligations contractuelles et aux fins de la réalisation des affaires respectives des parties. (N.B. : La couverture minimale appropriée doit être sujette à l'évaluation du risque, déterminée selon les circonstances.)

³ L'ACPM a stipulé qu'elle n'entend pas couvrir les réclamations intentées hors du Canada. Par ailleurs, « l'aide que l'ACPM procure à ses membres est discrétionnaire et déterminée en fonction des circonstances particulières à chaque cas. Ceci étant dit, l'ACPM assistera généralement ses membres dans l'éventualité de difficultés médico-légales découlant du travail et de la recherche cliniques. [...] Les différends liés aux questions de recrutement, de disponibilité des patients ou des lieux et des finances ne [sont pas couvert par l'assistance offerte] [...] Généralement, pour être considérés admissibles à l'aide de l'ACPM [...] les membres doivent : avoir obtenu les approbations de Santé Canada requises par la loi; et le protocole doit avoir été revu et approuvé par un Comité de recherche d'éthique indépendant établi en bonne et due forme, qu'il s'agisse d'un comité universitaire, hospitalier ou communautaire. Les assistants de recherche qui travaillent sous la supervision directe ou le contrôle d'un membre et dont le membre serait normalement responsable en droit pourront aussi généralement bénéficier de l'aide de l'ACPM. [...] » Pour plus d'information, nous vous prions de consulter le https://www.cmpa-acpm.ca/cmpapd04/docs/member_assistance/more/com_general_clinical_contract-f.cfm#extent.

⁴ Les critères d'admission au programme de la DARSSS pour la période 2011 à 2012 sont les suivants : (1) L'étude se déroule au Canada; (2) Tous les participants (sujets de l'étude) sont canadiens; (3) Les contrats ou ententes se rattachant à cette étude sont assujettis aux lois d'application du Canada et la juridiction doit être le Canada. Les projets de recherche clinique qui ne rencontrent pas les critères sont exclus du programme. Un programme distinct a été mis en place advenant les réclamations impliquant une poursuite intentée hors Québec ou une poursuite faisant l'objet d'une application de lois autres que celles du Canada. Les projets de recherche pour les études non admissibles au programme doivent être rapportés à la DARSSS et acceptés par l'assureur du programme distinct. Nous vous prions de consulter la DARSSS pour toute information complémentaire au 1 800 361-4661.

LIMITATION DE LA RESPONSABILITÉ DE L'INSTITUTION OU DE L'INVESTIGATEUR

- Le contrat peut prévoir les limitations ou exclusions suivantes :
 - une limitation de la responsabilité de toutes les parties pour dommages indirects ou consécutifs réciproque et excluant les dommages qui doivent être assumés en vertu des obligations d'indemnisation;
 - l'institution et l'investigateur se dégagent de toute responsabilité pour l'utilisation par le promoteur ou par un tiers des données et des résultats de l'étude ou de la propriété intellectuelle développée (si ceci est couvert dans la clause d'indemnisation du promoteur, l'institution peut considérer ne pas inclure cette limite de responsabilité);
 - l'institution et l'investigateur se dégagent de toute responsabilité quant à l'atteinte de résultats spécifiques.

ABSENCE DE GARANTIE

- L'institution et l'investigateur ne font aucune garantie relativement aux droits de propriété, au potentiel de commercialisation ou à l'utilisation pour toute fin particulière des résultats de l'étude.
- L'institution et l'investigateur s'engagent à utiliser des moyens raisonnables, mais ne garantissent pas l'atteinte des objectifs de recrutement établis par le promoteur.

DROITS ET OBLIGATIONS DES PARTIES

Conformité aux lois, règlements, et directives applicables

- Disposition distincte où toutes les parties s'engagent à se conformer à tous les documents normatifs applicables, incluant mais pas limités au Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique, aux Standards du FRQ-S, à l'Énoncé des trois Conseils, les BPC, la Déclaration d'Helsinki, le Règlement sur les aliments et drogues, la LSSSS, la LPRPDE, la Loi sur l'accès et la Loi sur le secteur privé.
- Engagement du promoteur relativement au produit de recherche à l'effet qu'il est exempt de défectuosité et que sa fabrication, son emballage et son étiquetage sont conformes à toutes les exigences et spécifications de Santé Canada et aux BPF.

DIVULGATION DE L'EXISTENCE DU CONTRAT ET UTILISATION DU NOM

- L'institution et l'investigateur peuvent divulguer dans les rapports aux organismes subventionnaires de recherche ou à toute instance gouvernementale :
 - L'existence du contrat;
 - Les noms des parties;
 - Le montant global de l'octroi de recherche (aux fins de rapports financiers annuels);
 - Le nom (titre) de l'étude ou du protocole (N.B. : On peut utiliser le titre publié dans un registre public ou les parties peuvent convenir d'un titre pour l'étude).

- Le promoteur détient le droit de divulguer :
 - L'existence du contrat;
 - Le montant global de l'octroi de recherche;
 - Le nom (titre) de l'étude ou du protocole;
 - Les noms de l'institution et de l'investigateur, excepté aux fins de publicité.

- Aucune partie n'a le droit d'utiliser le nom d'une autre partie de quelque façon que ce soit à des fins publicitaires ou de ratification (d'un produit, service, étude, etc.), sans avoir obtenu préalablement le consentement écrit de cette autre partie.

RÈGLEMENT DES DIFFÉRENDS ET LOIS APPLICABLES/JURIDICTION

Règlement des différends

- ❑ S'il y a une clause de règlement des différends, l'arbitrage ne peut lier les parties au contrat dans les cas impliquant la sécurité des sujets à l'étude.
- ❑ L'arbitrage ne peut lier les sujets de recherche.

Lois applicables/jurisdiction⁵

- ❑ Le contrat s'interprète conformément aux lois en vigueur de la province du Québec et du Canada. La juridiction est celle du Québec.

⁵ Les critères d'admission au programme de la DARSSS pour la période 2011 à 2012 sont les suivants : (1) L'étude se déroule au Canada; (2) Tous les participants (sujets de l'étude) sont canadiens; (3) Les contrats ou ententes se rattachant à cette étude sont assujettis aux lois d'application du Canada et la juridiction doit être le Canada. Les projets de recherche clinique qui ne rencontrent pas les critères sont exclus du programme. Un programme distinct a été mis en place advenant les réclamations impliquant une poursuite intentée hors Québec ou une poursuite faisant l'objet d'une application de lois autres que celles du Canada. Les projets de recherche pour les études non admissibles au programme doivent être rapportés à la DARSSS et acceptés par l'assureur du programme distinct. Nous vous prions de consulter la DARSSS pour toute information complémentaire au 1-800-361-4661.

CLAUSES GÉNÉRALES

Conservation des dossiers

- ❑ Le contrat stipule quelle partie est responsable de conserver les dossiers conformément aux règlements de Santé Canada et aux BPC (ex. : 25 ans pour les études avec médicaments sous la juridiction de Santé Canada).
- ❑ Le promoteur doit aviser l'investigateur et l'institution s'il désire conserver les dossiers pour une période additionnelle à la fin du délai, à défaut de quoi l'investigateur et l'institution pourront détruire sans autre avis les dossiers.

Force majeure

- ❑ Force majeure, tel que prévu aux articles 1470 et suivants du Code civil du Québec.
- ❑ Si prévue au contrat, la liste des événements est sans limitation et la clause s'applique à toutes les parties.

Date de prise d'effet

- ❑ La date de prise d'effet du contrat est la date lors de laquelle le dernier signataire intervient au contrat.

Langue

- ❑ Le contrat et ses annexes sont en français, ou en anglais à condition que le contrat contienne une clause stipulant que les parties consentent à l'utilisation de la langue anglaise.

Conflit entre les documents de l'étude

- ❑ Le contrat a préséance advenant un conflit entre celui-ci et le protocole ou tout autre document de l'étude.⁶
- ❑ Idéalement, le contrat remplace l'entente de confidentialité préalable.

⁶ Il existe un débat à savoir si le protocole devrait avoir préséance étant donné qu'il est approuvé par le CÉR. Cependant, pour éviter tout conflit entre les documents, le contrat devrait faire référence au protocole dans toutes les circonstances appropriées. Les institutions devraient maintenir une communication étroite entre les négociateurs de contrats et le bureau du CÉR.

RÉSILIATION

Droits de résiliation

- Toutes les parties détiennent les droits de résilier le contrat, notamment :
 - Pour une contravention substantielle aux obligations du contrat à la suite d'un avis écrit et d'un délai raisonnable;
 - Pour des raisons de sécurité des sujets de l'étude, le droit de suspendre l'étude immédiatement suivant un avis écrit et de résilier le contrat si les causes ne sont pas résolues dans un délai raisonnable;
 - Pour le retrait d'approbation réglementaire ou éthique, immédiatement suivant un avis écrit.
- Un mécanisme de résiliation est prévu :
 - Advenant l'incapacité de l'investigateur de mener l'étude pour des motifs au-delà de son contrôle, et advenant qu'il ne puisse être mutuellement convenu d'un remplaçant, suivant un avis écrit et des efforts raisonnables.

Procédures à suivre lors de la résiliation

- Les parties coopèrent pour terminer l'étude de façon sécuritaire et efficace.
- Paiement par le promoteur des montants dus pour les services effectués jusqu'à la date de résiliation et les coûts assumés pour les obligations non remboursables encourues préalablement à l'avis de résiliation et sur une base de prorata pour tous les services rendus jusqu'au jour de la résiliation de l'étude.
- Sauf dans le cas d'une résiliation pour des raisons de sécurité, le promoteur s'engage à continuer à fournir le produit de recherche en quantité suffisante pour permettre un arrêt sécuritaire de l'étude.

Clauses survivant à la résiliation du contrat

- Survie des clauses du contrat quant à :
 - confidentialité (pour la période stipulée);
 - indemnisation;
 - assurances devant être maintenues par les parties telles que nécessaires pour couvrir les obligations découlant de l'étude;
 - garanties;
 - publication/publicité;
 - provisions liées aux paiements de tous montants pouvant être dus suite à la résiliation (qui ne sont pas toujours limités au paiement des frais par patient);
 - survie.

PRINCIPES ADDITIONNELS – POUR CONTRAT AVEC LES ORGANISATIONS DE RECHERCHE SOUS-CONTRAT (ORC)

- Le promoteur devrait idéalement être une partie au contrat avec l'ORC, l'institution et l'investigateur, et devra assumer ses obligations en vertu du contrat. Si le promoteur n'est pas partie au contrat :
 - Le promoteur doit conclure une entente en bonne et due forme avec l'institution et l'investigateur, ou procurer à l'institution et à l'investigateur une lettre signée par ses représentants légaux, faisant état des responsabilités suivantes :
 - Indemnisation;
 - Assurances;
 - Garanties pour le produit de recherche;
 - Le rôle du promoteur dans l'étude et son engagement à respecter les lois et règlements applicables, les BPC, les directives de Santé Canada et règles d'éthique applicables.
 - Le promoteur doit soumettre une lettre de représentation, légalement valide, attestant du fait qu'il est le mandant de l'ORC et qu'il est lié par ses obligations tel que prévu au contrat, et que l'institution et l'investigateur peuvent exiger qu'il exécute ses obligations directement auprès de lui⁷.
 - L'ORC doit être entièrement responsable des paiements, ou le promoteur doit être entièrement responsable des paiements par l'entremise d'une entente distincte.

⁷ L'attestation du promoteur concernant ses responsabilités (indemnisation, assurance, garantie du produit de recherche et respect aux lois), ainsi que son attestation du fait qu'il est le mandant de l'ORC peuvent être faites dans un seul document, dûment signé par le représentant légal du promoteur. Ce document peut être joint comme une annexe du contrat avec l'ORC ou envoyé séparément par le promoteur.

ASPECTS FINANCIERS DES CONTRATS DE RECHERCHE

Aspects financiers généraux

- ❑ Les aspects financiers de l'étude clinique sont présentés de manière détaillée dans un contrat écrit entre les parties ou dans une annexe au contrat.
- ❑ Tout changement dans les termes du contrat initial doit faire l'objet d'un amendement au contrat et être accepté et signé par les parties.
 - S'il y a un amendement au protocole qui a comme conséquence d'augmenter la charge de travail et/ou les procédures à effectuer, le budget doit faire l'objet d'un amendement qui est signé par les parties.
- ❑ Les paiements doivent être libellés au nom de l'institution et permettre d'identifier l'investigateur ainsi que l'étude clinique concernée ainsi que le détail du paiement.

Compensation des frais indirects de recherche

- ❑ Tous les octrois des entreprises privées sont assujettis à une contribution minimale obligatoire de trente pour cent (30 %) qui vise une juste compensation des frais indirects de recherche qu'elles génèrent. Cette contribution doit être calculée sur l'ensemble des coûts directs de recherche identifiés à l'octroi. Vous trouverez la circulaire ministérielle 2003-012 à l'adresse électronique suivante : <http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/6bf0324580595c9c8525656b0015cbc3/30a38ca94589138985256d4a0050b784?OpenDocument>

Ajustement des coûts

- ❑ Le contrat devrait contenir une clause d'ajustement des coûts, notamment pour les études s'échelonnant sur plusieurs années.

Frais fixes liés à l'évaluation et au démarrage de l'étude

- ❑ Les parties conviennent par écrit avant la signature du contrat principal que le promoteur rembourse à l'institution des frais fixes liés à l'évaluation éthique et au démarrage de l'étude, et ce, en dépit de l'obtention de l'approbation éthique ou de la signature du contrat principal.

Frais reliés aux services hospitaliers et coût des examens

- ❑ Tous les frais reliés aux services hospitaliers utilisés dans le cadre de l'étude clinique (pharmacie, laboratoire, radiologie, médecine nucléaire, autres) sont assumés par le promoteur et détaillés dans le contrat ou l'annexe budgétaire.
 - Le contrat devrait indiquer que les examens complémentaires aux fins de l'étude clinique sont remboursables par le promoteur sur réception de factures.
- ❑ Le contrat ou l'annexe budgétaire devrait détailler le coût des examens nécessaires à l'étude clinique.

Frais de compensation des sujets de recherche

- ❑ Des montants fixes sont prévus pour dédommager raisonnablement les sujets de recherche en fonction de leur participation ainsi que de leurs conditions.

Frais d'archivage

- ❑ Le contrat ou l'annexe budgétaire devrait indiquer qu'un montant forfaitaire est prévu pour couvrir les frais d'archivage générés par l'étude clinique et conformément aux lois ou règlements en vigueur.

Frais d'annulation

- ❑ Le contrat ou l'annexe budgétaire devrait indiquer que dans l'éventualité où le promoteur arrête l'étude clinique pour divers motifs, le promoteur assume les frais d'annulation qui constituent les frais déjà encourus ou non-annulables et les frais engagés pour assurer un arrêt sécuritaire de l'étude clinique.
- ❑ Le contrat ou l'annexe budgétaire devrait indiquer que le promoteur qui interrompt l'étude clinique assume les frais d'annulation pour en assurer l'arrêt sécuritaire.

Frais reliés aux audits, monitorages et rapports mondiaux

- ❑ Le contrat ou l'annexe budgétaire devrait indiquer qu'advenant un audit du promoteur, de Santé Canada ou du Food and Drug Administration des États-Unis, le promoteur doit verser à l'institution un dédommagement pour les inconvénients subis.
- ❑ Le contrat ou l'annexe budgétaire devrait indiquer que les visites de monitoring non prévues sont facturées au promoteur.

- Le contrat ou l'annexe budgétaire devrait indiquer que le promoteur assume tous les coûts relatifs à la soumission, au suivi des rapports mondiaux des ITG ou de rapports de sécurité (safety reports (SR)) au CER.