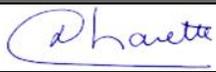


<b>Titre</b>	<b>Préparation pour une visite d'audit ou d'inspection</b>
<b>Codification</b>	MON21FR01
<b>Pages</b>	7
<b>Entrée en vigueur</b> jj/mmm/aaaa	15/jan/2015

**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	21FR01	7	Approbation initiale

**Approbation du MON de site**

<b>Nom et titre (en lettres moulées)</b>	<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. Informations
  - 4.2. Scénario de vérification/audit ou d'inspection
  - 4.3. Préparation pour une visite de vérification/audit ou d'inspection
  - 4.4. Conduite d'une visite de vérification/audit ou d'inspection
5. Références
6. Annexe
  - Annexe 1 – Instructions spécifiques au site

### 1. Politique

Ce mode opératoire normalisé suit les principes inhérents aux *Bonnes pratiques cliniques* (BPC) de la *Conférence internationale sur l'harmonisation* (CIH) concernant la vérification/audit et l'inspection de tous les aspects d'un essai clinique.

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

L'objectif de ce mode opératoire est de guider l'équipe de recherche dans sa préparation à une visite d'audit ou d'inspection.

### 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 Informations

Les éléments décrits dans cette procédure sont des outils de référence pour bien se préparer à une visite d'audit ou d'inspection.

La CIH décrit la **vérification/audit** comme un examen systématique et indépendant des activités et des documents liés aux essais en vue de déterminer, d'une part, si ces activités ont été menées conformément au protocole, aux MON du promoteur ou promoteur-investigateur, aux BPC et aux exigences réglementaires applicables et, d'autre part, si les données ont été enregistrées, analysées et présentées conformément à ces mêmes directives.

La CIH décrit l'**inspection** comme un examen officiel, réalisé par un organisme de réglementation, 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, dans les installations du promoteur, du promoteur-investigateur ou de l'organisme de recherche sous contrat (ORC) ou encore dans tout autre établissement que l'organisme de réglementation juge approprié.

**L'investigateur/chercheur qualifié** a l'obligation d'autoriser la vérification et de permettre aux organismes de réglementation appropriés d'effectuer des inspections.

### 4.2 Scénario de vérification/audit ou d'inspection

Une vérification/audit menée par le promoteur ou le promoteur-investigateur est faite pour s'assurer que l'étude respecte les standards applicables et que les données sont correctes et de bonne qualité. Si elle est effectuée au début de l'essai, une vérification peut servir à corriger des erreurs avant que l'essai ne soit complété; cependant, elle peut être faite en tout temps, pendant l'essai ou à la fin de l'essai. Les ORC et les investigateurs peuvent être vérifiés/audités par le promoteur ou le promoteur-investigateur.

Aucune raison spéciale n'est nécessaire pour qu'une vérification/audit ou une inspection orientée sur l'essai soit effectuée chez le promoteur/promoteur-investigateur ou au site de l'investigateur/chercheur qualifié. Le critère le plus souvent évoqué pour la sélection du site est le nombre élevé des sujets qui participent à l'essai et qui contribuent à ses résultats.

Une vérification/audit ou une inspection orientée sur l'investigateur est effectuée lorsqu'il y a raison de croire que les données du site sont problématiques. Certains des problèmes peuvent être mis en évidence par la faible adhésion du site au protocole, un taux peu ou trop élevé de réactions indésirables ou d'incidents thérapeutiques comparé à celui d'autres sites, un taux élevé de recrutement comparé à celui d'autres sites, etc.

#### **4.3 Préparation pour une visite de vérification/audit ou d'inspection**

4.3.1 L'investigateur/chercheur qualifié doit toujours être informé par écrit et à l'avance de la planification d'une visite de vérification/audit ou d'inspection. Pour les inspections de la FDA, le site doit recevoir le formulaire numéro 482 de la FDA intitulé « *Notice of Inspection* ». À partir de cette demande, les deux parties devront convenir d'une date de visite qui laisse une période de préparation suffisante à l'équipe de recherche. Toutefois, il peut arriver, en cas de soupçon de fraude, que les inspecteurs de la FDA se présentent sans préavis.

4.3.2 Lors d'une demande d'inspection, l'investigateur/chercheur qualifié doit immédiatement informer le promoteur ou le promoteur-investigateur.

4.3.3 Les communications concernant la demande de vérification/audit ou la demande d'inspection doivent être conservées dans la documentation essentielle à l'essai. Habituellement, le promoteur ou promoteur-investigateur aide l'équipe de recherche dans la préparation de cette vérification/audit ou inspection.

4.3.4 L'équipe de recherche pour préparer la visite de vérification/audit ou inspection doit :

- vérifier que les documents originaux sont disponibles :
  - a) Documentation essentielle à l'essai décrite au tableau de la section 8, *Documents essentiels à la réalisation d'un essai clinique*, de la CIH ou du MON 02;
  - b) Formulaires d'exposés de cas;
  - c) Formulaires de consentement éclairé pour tous les sujets;
  - d) Dossiers médicaux et autres documents de base;
  - e) Dossiers de pharmacie (gestion des produits de recherche), s'il y a lieu, et tout autre document en relation avec l'essai.
- vérifier que l'information contenue dans tous ces documents est complète, mise à jour et en accord avec les données ou documents de base.

4.3.5 S'il y a eu des entrées rétrospectives ou des corrections apportées, elles doivent avoir été datées et signées par la personne qui a fait l'entrée ou la correction.

4.3.6 L'équipe de recherche doit préparer les aspects logistiques de cette visite, par exemple :

- a) Convenir d'un endroit pour la tenue de cette visite;
- b) S'assurer qu'un photocopieur et un téléphone sont disponibles;
- c) S'assurer que si des photocopies des documents de l'essai sont faites, qu'une documentation de traçabilité sera fait et que cette documentation sera conservée avec la documentation essentielle à l'essai;
- d) S'assurer que tous les documents seront rapidement disponibles pour répondre à toute demande durant la visite;
- e) S'assurer que le personnel de l'équipe de recherche, y compris l'investigateur/chercheur qualifié, sera disponible pour fournir des explications ou répondre aux questions au moins pour une partie de la visite;
- f) S'assurer, s'il y a lieu, que les autres départements qui ont contribué à l'essai seront informés de cette visite et qu'ils seront eux-mêmes disponibles, au besoin, pour une visite, exemple : pharmacie, laboratoire, etc.;
- g) S'assurer, s'il y a lieu, que des arrangements seront faits pour la traduction de documents ou pour faciliter la communication durant la visite;

Il faut rappeler qu'aucun document (original ou copie) permettant d'identifier un sujet participant à l'essai (données nominatives) ne doit quitter l'établissement.

#### **4.4 Conduite d'une visite de vérification/audit ou d'inspection**

4.4.1 Lors de l'arrivée des vérificateurs/auditeurs ou des inspecteurs, s'assurer de l'identité du ou des inspecteurs de l'agence de réglementation.

4.4.2 En respect de la confidentialité, les vérificateurs/auditeurs ou les inspecteurs doivent être accompagnés par un membre de l'équipe de recherche lors de leurs déplacements dans l'établissement.

Les inspections d'une agence de réglementation par les inspecteurs, soit la FDA, Santé Canada ou une autre agence de réglementation, peuvent s'étendre de quelques jours à une semaine et plus s'il y a lieu.

Souvent ce type de visite comporte, à l'arrivée, une rencontre d'introduction préparée par les vérificateurs/auditeurs ou les inspecteurs.

Cette rencontre est suivie de l'évaluation de la conduite de l'essai. Voici des questions qui peuvent alors être posées : Qui fait quoi? Est-ce que les délégations sont appropriées et consignées par écrit? Quel équipement ou matériel est utilisé? Qui collecte et entre les données? Est-ce qu'il y a une communication active avec le promoteur ou le promoteur-investigateur? Est-ce que l'essai est surveillé adéquatement? Est-ce que des modes opératoires normalisés existent? Est-ce que des dossiers de formation de l'équipe de recherche sont disponibles? La revue de la documentation de l'essai est aussi effectuée pendant ce type de visite. La documentation ciblée comprend la documentation réglementaire et celle du comité d'éthique; le respect du protocole; le processus de consentement; l'évidence que chaque sujet existe; l'éligibilité de chaque sujet; la comparaison des données et des documents de base versus les formulaires d'exposés de cas; la vérification des obligations de l'investigateur face aux soumissions réglementaires.

Les vérificateurs/auditeurs ou les inspecteurs peuvent demander à visiter les endroits où les procédures de l'essai sont effectuées; par conséquent il est important d'aviser les départements impliqués avant cette visite.

À la fin de la visite, les vérificateurs/auditeurs ou les inspecteurs prévoient souvent une rencontre avec l'équipe de recherche y compris l'investigateur/chercheur qualifié. Cette réunion peut permettre de clarifier des éléments ou de corriger des déficiences notées durant la visite.

Le promoteur ou le promoteur-investigateur est habituellement celui qui reçoit le rapport des observations de cette visite. Il est aussi celui qui apporte l'aide nécessaire au site dans l'application des observations notées 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.

4.4.3 Suite à l'inspection d'une agence de réglementation, un rapport écrit est remis au promoteur ou au chercheur qualifié énumérant les observations ou déviations notées au cours de l'inspection. Toutes les observations doivent être corrigées avec des mesures correctives appropriées. Ces mesures doivent être documentées par écrit et acheminées à l'agence de réglementation dans le délai prescrit, normalement 2 semaines suivant la réception du rapport final d'inspection (la FDA émet un rapport intitulé « FDA Form 483 »).

4.4.4 L'investigateur/chercheur qualifié doit immédiatement contacter le promoteur ou le promoteur-investigateur qui l'aidera à la rédaction des mesures correctives requises, de même qu'à la mise en œuvre de celles-ci.

Si un vérificateur constate que des cas de non-conformité graves ou persistants sont associés à un investigateur/établissement particulier, il sera demandé par le vérificateur au promoteur/promoteur-investigateur de mettre fin à la participation de l'investigateur/établissement à l'essai. Lorsque la participation à l'essai d'un investigateur/établissement est annulée pour raison de non-conformité, le promoteur/promoteur-investigateur doit, dans les 15 jours suivant la cessation de l'essai, en informer les organismes de réglementation (article C.05.015 du règlement, CIH 5.20.2) et le comité d'éthique de la recherche qui a approuvé l'essai, CIH 4.12.

## **5. Références**

CIH, Tableau de la section 8, Documents essentiels à la réalisation d'un essai clinique., *Les Bonnes pratiques cliniques*, 1<sup>er</sup> mai 1996, E6.

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

Santé Canada, Titre 5, section C, Règlement sur les aliments et drogues.

MON 02 Organisation d'un site pour la recherche.



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

Aucune instruction spécifique au site actuellement.