

MON 21 - CIUSSS-NÎM

Préparation pour une visite d'audit

1. Objectif

Les objectifs de ce MON sont de :

- Guider l'équipe de recherche dans sa préparation à une visite d'audit.

2. Renseignements généraux

Un audit est un examen, officiel, réalisé par un organisme de réglementation de documents, d'installations, de dossiers et de toute autre ressource que cet organisme estime liée à l'étude clinique, pouvant se trouver sur les lieux de l'étude, dans les installations du promoteur, du promoteur-investigateur, du chercheur qualifié, de l'organisme de recherche sous contrat (ORC) ou encore dans tout autre établissement que l'organisme de réglementation juge approprié (BPC, 1.29). Un audit est synonyme d'inspection ou de vérification, ces termes peuvent également être utilisés dans ce MON.

Un audit mené par le promoteur ou le promoteur-investigateur est fait pour s'assurer que l'étude respecte les standards applicables et que les données sont exactes, complet et de bonne qualité. S'il est effectué au début de l'étude, un audit peut servir à corriger des erreurs avant que l'étude ne soit complétée. L'audit peut être fait en tout temps pendant l'étude ou à la fin de l'étude. Les ORC et les chercheurs qualifiés peuvent être audités par le promoteur ou le promoteur-investigateur.

Aucune raison, spéciale, n'est nécessaire, pour qu'un audit orienté sur l'étude, soit effectué chez le promoteur/promoteur-investigateur ou au site du chercheur qualifié. Le critère le plus souvent évoqué pour la sélection du site est le nombre élevé des participants à l'étude.

Un audit orienté sur un site en particulier peut aussi être effectué 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.

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

3. Responsabilités

Le chercheur principal doit autoriser le promoteur à exercer une surveillance ou effectuer une vérification et permettre aux organismes de réglementation appropriés d'effectuer des inspections (BPC, 4.1.4).

4. Procédures

Lors d'un audit, le chercheur principal/équipe de recherche doit :

- Être informé par écrit et à l'avance de la planification d'une visite d'audit. Pour les audits 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 se présentent sans préavis ;

- Informer immédiatement le promoteur ou le promoteur-investigateur s'il y a lieu ;
- Conserver les communications concernant la demande d'audit dans la documentation essentielle à l'étude. Habituellement, le promoteur ou promoteur investigateur aide l'équipe de recherche dans la préparation de cet audit.
- Vérifier que les documents originaux sont disponibles :
 - Documentation essentielle à l'étude (décrite au tableau de la section 8, CIH) ;
 - Toute la documentation réglementaire ainsi que les communications avec le CÉR ;
 - Dossiers de recherche ou « case report form » (CRF) ;
 - Documents sources ;
 - FIC de tous les participants et notifications du processus de consentement ;
 - Dossiers médicaux et autres documents sources ;
 - Dossiers de pharmacie (gestion des produits de recherche) s'il y a lieu, et, tout autre document en relation avec l'étude ;
- Vérifier que l'information contenue dans tous ces documents est complète, mise à jour et en accord avec les données de recherche ou les documents source. 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.
- Se préparer au type d'audit prévu (FDA, Santé Canada, promoteur) par des formations accessibles en ligne par exemple

Il serait important que l'équipe de recherche puisse négocier avec le promoteur un budget supplémentaire supportant les frais encourus lors de l'audit, si ce n'est pas déjà inclus dans le contrat en vigueur.

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

- Convenir d'un local assez vaste et isolé pour la tenue de cette visite ; si le promoteur en fait la demande, prévoir un second local pour accueillir leur représentant ; prévoir des feuillets d'identification des dits locaux avertissant de la présence de l'audit en cours ;
- S'assurer qu'un photocopieur, qu'un accès internet et qu'un téléphone sont disponibles ; prévoir la disponibilité du personnel de soutien technique informatique en cas de besoin ;
- S'assurer que tous les documents seront rapidement disponibles pour répondre à toute demande durant la visite ;
- S'assurer que le personnel de l'équipe de recherche, y compris le chercheur qualifié, sera disponible pour fournir des explications ou répondre aux questions. Le coordonnateur de l'étude doit envisager de répondre en tout temps à l'auditeur et libérer son horaire pour la durée de l'audit ;

- S'assurer que les autres départements qui ont contribué à l'étude seront informés de cette visite et qu'ils seront eux-mêmes disponibles, au besoin, pour une visite (p. ex. : pharmacie, laboratoire, etc.) ;
- Prévoir qu'une personne est dédiée à la tenue d'un journal d'audit pour répertorier tout ce qui se passera lors de l'audit ;
- 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.

Conduite d'une visite de vérification/audit ou d'inspection

- Lors de l'arrivée des vérificateurs/auditeurs ou des inspecteurs, s'assurer de l'identité du ou des inspecteurs de l'agence de réglementation.
- 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, soient 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 auditeurs qui présentent leurs attentes, leurs modes de fonctionnement, leurs exigences, etc.
- Cette rencontre est une évaluation de la conduite de l'étude. Les questions suivantes peuvent être posées :
 - Qui fait quoi ?
 - Est-ce que les délégations sont appropriées et consignées par écrit ?
 - Quels équipements ou matériels sont utilisés ?
 - 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'étude est surveillée adéquatement ?
 - Est-ce que des MON existent ?
 - Est-ce que des dossiers de formation de l'équipe de recherche sont disponibles ?
- La revue de la documentation et des processus relatifs à l'étude est aussi effectuée pendant ce type de visite et incluse :
 - La documentation réglementaire et celle du CÉR ;
 - Le respect du protocole ;
 - Le processus de consentement ;

- L'évidence que chaque participant existe ;
 - L'admissibilité de chaque participant ;
 - La comparaison des données et des documents sources versus les dossiers de recherche ;
 - La vérification des obligations de l'investigateur face aux soumissions réglementaires ;
 - Les auditeurs peuvent demander à visiter les endroits où les procédures de l'étude sont effectuées ; par conséquent, il est important d'aviser les départements impliqués avant cette visite.
- Au cas où l'auditeur demanderait de conserver de la documentation concernant l'étude, toute photocopie doit être faite par un membre de l'équipe, sans aucune notification personnelle ou donnée nominative, vérifiée par une seconde personne et annoter « copie » et « confidentiel ». Toujours garder les copies des documents remis ainsi que la liste de tous les documents remis, avec la date de remise et le nom de la personne à qui s'est remis.

Rapport d'inspection

- À la fin de la visite, les auditeurs prévoient souvent une rencontre avec l'équipe de recherche y compris le 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 la résolution complète de toutes les demandes.
- À la suite de l'audit 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 par l'agence. S'il y a violation majeure de la réglementation, la FDA émet très rapidement (normalement dans un délai de 2 semaines), un rapport intitulé « FDA Form 483 ». Sinon, seul un avis de conformité est envoyé dans l'année financière suivante.
- Si un auditeur constate que des cas de non-conformité graves ou persistants sont associés à un chercheur qualifié/établissement particulier, le vérificateur demandera au promoteur ou promoteur investigateur de mettre fin à la participation du chercheur qualifié/établissement à l'étude. Lorsque la participation à l'étude d'un chercheur qualifié ou d'établissement est annulée pour raison de non-conformité, le promoteur ou promoteur investigateur doit dans les 15 jours, suivant la cessation de l'étude, en informer les organismes de réglementation (article C.05.015 du règlement, BPC 5.20.2) et le CÉR qui a approuvé l'étude (BPC, 4.12).

5. Références

Santé Canada, Règlement sur les aliments et drogues, partie C, titre 5, « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains » (annexe 1024), 20 juin 2001.

Gouvernement du Canada, Règlement sur les instruments médicaux, DORS/98-282, 7 mai 1998 ; dernière modification effectuée le 13 février 2017, règlement à jour en date du 20 mars 2017.

Gouvernement du Canada, Règlement sur les produits de santé naturels, partie 4 : Essais cliniques sur des sujets humains, DORS/2003-196, 5 juin 2003 ; dernière modification effectuée le 1er juin 2008 ; règlement à jour en date du 20 mars 2017.

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), ICH Harmonised Guideline, Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice, E6(R2), 9 novembre 2016.

Instituts de recherche en santé du Canada Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada, Conseil de recherches en sciences humaines du Canada, Énoncé de politique des Trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains, décembre 2014.

Ministère de la Justice. Loi sur la protection des renseignements personnels et les documents électroniques (LPRDPE), dernière modification effectuée le 23 juin 2015, loi à jour en date du 31 décembre 2016.

États-Unis. Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations, Title 21, Volume 1:

- Part 11, « Electronic Records; Electronic Signatures » (21CFR11) ;
- Part 50, « Protection of Human Subjects » (21CFR50) ;
- Part 54, « Financial Disclosure by Clinical Investigators » (21CFR54) ;
- Part 56, « Institutional Review Boards » (21CFR56) ;
- Part 312, « Investigational New Drug Application » (21CFR312) ;
- Part 314, « Applications for FDA Approval to Market a New Drug » (21CFR314).

États-Unis. Department of Health and Human Services. Code of Federal Regulations, Title 45, Part 46, « Protection of Human Subjects » (45CFR46).

États-Unis. Department of Health and Human Services, Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Investigations, may 2007.