


Titre	Préparation pour une visite de vérification/audit ou d'inspection
Codification	MON 13
Pages	8

Historique des versions validées

Date de révision (jj/mmm/aaaa)	Version	Pages	Description de la modification	Date d'entrée en vigueur (jj/mmm/aaaa)
	00	8	Création initiale du MON13 par le CIUSSS MCQ	05/NOV/2019
20/OCT/2022	01	8	Mise à jour du MON13	05/DEC/2022

Approbation du MON

Nom et titre de la personne ayant approuvé le MON	Signature	Date jj/mmm/aaaa
Eva Mathieu , chef de service de l'infrastructure en prévention et promotion de la santé		30/NOV/2022

1. Objectif

Ce mode opératoire normalisé (MON) guide l'équipe de recherche dans sa préparation à une visite de vérification/audit ou d'inspection. Les éléments décrits dans cette procédure sont des outils de référence pour que les équipes de recherche puissent bien se préparer à ce type de visite effectuée par un promoteur ou par un représentant d'un organisme de réglementation.

2. Portée

Ce MON s'applique à tout projet de recherche impliquant des participants humains. Il doit être respecté et suivi par toute personne impliquée dans la conduite de ces projets, c'est-à-dire par le personnel de recherche, les chercheurs, les professionnels ou les étudiants qui œuvrent au Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Mauricie-et-du-

Centre-du-Québec (CIUSSS MCQ) afin de faciliter la préparation des vérifications/audits et des inspections pour en assurer le bon déroulement, la bonne conduite et un suivi adéquat.

3. Responsabilités

3.1. Le **chercheur principal/chercheur qualifié** est responsable de :

- 3.1.1 autoriser et faciliter le déroulement des vérifications/audits et des inspections ;
- 3.1.2 s'assurer de la disponibilité des membres de son équipe et autres intervenants des différents services impliqués dans le projet, selon l'ordre du jour établi pour la vérification/audit ou l'inspection ;
- 3.1.3 s'assurer que l'établissement et tous les membres de l'équipe soient prêts pour les vérifications/audits et les inspections réglementaires ;
- 3.1.4 s'assurer d'être disponible ;
- 3.1.5 s'assurer que la documentation essentielle liée à l'étude est complète, à jour et disponible.

Le chercheur principal/chercheur qualifié peut déléguer certaines des tâches qui lui incombent relativement à la mise en application de ce MON. Cette délégation doit toutefois être documentée et conservée avec la documentation essentielle liée à l'étude.

3.2. Le **promoteur** est responsable de :

- 3.2.1 mettre en place et de maintenir à jour des systèmes de contrôle adéquats afin que le projet qu'il conduit soit conforme au protocole, aux bonnes pratiques cliniques (BPC), aux MON du CIUSSS MCQ ainsi qu'aux exigences réglementaires applicables.

3.3. Le **CIUSSS MCQ** est responsable de :

- 3.3.1 fournir le support, les ressources, les installations et les équipements nécessaires pour garantir le bon fonctionnement des activités de recherche qui se déroulent dans l'établissement.

4. Définitions

Inspection : Examen officiel, réalisé par un organisme de réglementation, des documents, des installations, des dossiers et de toute autre ressource que cet organisme estime être liée à l'essai clinique et pouvant se trouver sur les lieux de l'étude, dans les installations du promoteur ou de l'organisme de recherche sous contrat (ORC) ou, encore, dans tout autre établissement que l'organisme de réglementation juge approprié (Conseil international d'harmonisation (CIH)/Bonnes pratiques cliniques (BPC) 1.29).

Observation critique : Observation décrivant une situation qui dégénère en conditions fatales, constituant un danger de mort ou dangereuse pour les participants inscrits à un essai

clinique. Cette situation constitue un risque excessif immédiat ou latent qui menace les droits, la santé et la sécurité des participants. La conduite d'essais non autorisés, l'adultération, l'assertion inexacte et la falsification de registres constituent également des observations critiques (Santé Canada).

Observation majeure : Observation décrivant une faute ou une dérogation marquée, autre qu'une observation critique, qui pourrait exposer les participants d'un essai clinique ou d'autres personnes à des risques excessifs pour la santé ou qui pourrait invalider les données (Santé Canada).

Observation mineure : Observation classée comme n'étant ni critique, ni majeure, mais qui dénote une faute ou une dérogation par rapport au titre 5 du *Règlement sur les aliments et les drogues* (Santé Canada).

Vérification (audit) : Examen systématique et indépendant des activités et des documents liés aux essais cliniques en vue de déterminer, d'une part, si ces activités sont menées conformément au protocole, aux MON du promoteur, 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 (CIH/BPC 1.6). Aussi appelée « audit ».

5. Procédure

5.1. Directives générales

- 5.1.1 Le chercheur principal/chercheur qualifié ainsi que l'établissement doivent autoriser le promoteur à exercer des vérifications/audits et permettre aux organismes de réglementation appropriés d'effectuer des inspections (CIH/BPC 4.1.4).
- 5.1.2 Le promoteur doit inclure, dans les ententes avec les parties concernées dans une étude, des clauses pour s'assurer l'accès direct à tous les lieux où se déroule l'étude, aux données et aux documents sources, ainsi qu'aux rapports afin de lui permettre d'effectuer les vérifications nécessaires et que les organismes réglementaires nationaux et étrangers puissent procéder aux inspections requises (CIH/BPC 5.1.2).
- 5.1.3 Il est important que le promoteur s'assure que :
 - a) le protocole de recherche ou toute autre entente écrite mentionne la possibilité d'un accès aux données et aux documents sources aux fins de vérification et d'inspection (CIH/BPC 5.15.1) ;
 - b) les participants soient informés de cette possibilité dans leur formulaire d'information et de consentement à la recherche (FIC) et qu'ils y aient consenti (CIH/BPC 5.15.2).

5.1.4 Il est important de conserver la documentation de toutes les communications concernant les demandes de vérification ou d'inspection avec la documentation essentielle liée à l'étude.

5.2. Les vérifications/audits

5.2.1 Les vérifications/audits s'inscrivent dans le cadre du système d'assurance de la qualité mis en place par le promoteur. Ce contrôle ne fait pas partie des fonctions courantes de surveillance. Il est effectué à la demande du promoteur qui confie les tâches de vérification à des personnes autres que les surveillants et n'ayant aucun lien avec l'étude qui fait l'objet de la vérification.

5.2.2 Une vérification/audit menée par le promoteur est faite pour s'assurer que l'étude respecte les normes applicables et que les données sont exactes et complètes.

5.2.3 La recherche clinique peut être vérifiée en tout temps, pendant ou après l'étude, par le promoteur. Effectuée pendant l'étude, une vérification/audit permet de corriger et de documenter les erreurs avant que l'étude ne soit complétée.

5.3. Les inspections

5.3.1 Les inspections sont conduites par les agences réglementaires dans le cadre d'études cliniques avec un produit de recherche ou un instrument médical à l'essai. Elles peuvent se dérouler dans les installations :

- a) des promoteurs ;
- b) des chercheurs principaux/chercheurs qualifiés (lieu de l'essai clinique) ;
- c) des comités d'éthique de la recherche (CÉR) ;
- d) des organismes de recherche sous contrat (ORC) ;
- e) dans tout autre établissement en lien avec l'essai clinique que l'organisme réglementaire peut juger approprié.

5.3.2 L'objectif principal des inspections est de voir à ce que les promoteurs effectuent des essais cliniques conformément aux exigences réglementaires. Cela comprend, sans pour autant s'y limiter, le fait que les essais cliniques soient menés en conformité avec le protocole approuvé, que les données obtenues soient exactes, que les participants inscrits aux essais ne soient pas exposés à des risques excessifs et que l'essai soit mené dans le respect des principes généralement reconnus en matière de BPC.

N.B. Une vérification (audit) ou une inspection orientée sur l'essai clinique peut être effectuée sans motif spécifique. Elle peut être effectuée quand il y a raison de croire que les données du site sont problématiques. Par exemple :

- une faible adhésion du site au protocole ;
- un taux peu ou trop élevé de réactions indésirables ou d'incidents thérapeutiques comparé à d'autres sites ;
- un taux élevé de recrutement comparé à d'autres sites.

5.4. Planification d'une visite de vérification/audit ou d'inspection

- 5.4.1 Le chercheur principal/chercheur qualifié est habituellement informé par téléphone/écrit et à l'avance de la planification d'une visite de vérification/audit ou d'inspection. L'équipe de recherche devrait avoir suffisamment de temps pour s'y préparer et informer les départements ou personnes concernées (p. ex. promoteur, laboratoire, pharmacie).
- 5.4.2 Toutefois, dans le cas de soupçon de fraudes ou de non-conformités graves ou persistantes, les agences réglementaires peuvent procéder à une inspection avec peu de préavis ou sans préavis.
- 5.4.3 La Food and Drug Administration (FDA) peut aussi effectuer des inspections dans des sites canadiens dans le cadre d'une demande d'essai clinique faite aux États-Unis. Pour les inspections de la FDA, le site recevra préalablement le formulaire 482 de la FDA intitulé *Notice of Inspection*.
- 5.4.4 Lors de la réception d'une demande d'inspection, le chercheur principal/chercheur qualifié doit immédiatement en informer le promoteur. Habituellement, le promoteur assiste l'équipe de recherche dans la préparation nécessaire pour cette inspection.
- 5.4.5 Le chercheur principal/chercheur qualifié doit aussi informer la Direction de l'enseignement universitaire, de la recherche et de l'innovation du CIUSSS MCQ, suite à la réception d'une demande d'inspection.
- 5.4.6 Les communications concernant une demande de vérification/audit ou d'inspection doivent être conservées dans la documentation essentielle liée à l'étude.

5.5. Préparation d'une visite de vérification/audit ou d'inspection

- 5.5.1 Les aspects logistiques de cette visite doivent être planifiés, par exemple :
 - a) avoir pour la durée de la visite, un endroit convenable pouvant être fermé à clé avec, s'il y a lieu, une ligne téléphonique, un accès internet, un photocopieur à proximité, etc. Les inspections d'une agence réglementaire (FDA, Santé Canada ou une autre agence de réglementation) peuvent s'étendre de quelques jours à une semaine et plus ;
 - b) s'assurer que, si des photocopies des documents de l'étude sont faites, une documentation de traçabilité est produite et que cette documentation est conservée avec la documentation essentielle liée à l'étude ;
 - c) s'assurer qu'aucune copie d'un document permettant d'identifier un participant (données nominatives) ne quitte l'établissement sans que ces informations soient oblitérées ou retranchées ;
 - d) s'assurer que le personnel de l'équipe de recherche, y compris le chercheur principal/chercheur qualifié, est disponible pour fournir des explications ou répondre aux questions, au moins pour une partie de la visite ;

- e) s'assurer, s'il y a lieu, que le personnel impliqué en provenance d'autres départements contribuant à l'étude soit informé de cette visite et demeure disponible, au besoin, pour une visite (p. ex. pharmacie, laboratoire, etc.) ;
 - f) s'assurer, s'il y a lieu, que des arrangements soient prévus pour la traduction de documents ou pour faciliter la communication durant la visite.
- 5.5.2 Les documents suivants doivent être complets, à jour, conformes aux données sources, et rapidement disponibles pour répondre à toute demande durant la visite :
- a) la documentation essentielle liée à l'étude ;
 - b) les formulaires d'exposés de cas (FEC) ;
 - c) les FIC signés par tous les participants ;
 - d) les dossiers médicaux et les autres documents sources ;
 - e) les dossiers de pharmacie (gestion des produits de recherche), s'il y a lieu ;
 - f) les registres d'entretien et de calibration des appareils, s'il y a lieu ;
 - g) tout autre document lié à l'étude.
- 5.6. Déroulement de la visite de vérification/audit ou d'inspection
- 5.6.1 Lors de l'arrivée des vérificateurs (auditeurs) ou des inspecteurs, s'assurer de l'identité du ou des inspecteurs de l'agence de réglementation.
- 5.6.2 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.
- 5.6.3 Souvent, ce type de visite comporte, à l'arrivée, une rencontre d'introduction préparée par les vérificateurs/auditeurs ou les inspecteurs.
- 5.6.4 Cette rencontre est suivie de l'évaluation de la conduite de l'étude. Voici quelques exemples de questions pouvant être posées :
- a) Qui fait quoi ?
 - b) Les délégations sont-elles appropriées et consignées par écrit ?
 - c) Quel équipement ou matériel est utilisé ?
 - d) Qui collecte et saisit les données ?
 - e) Y a-t-il une communication active avec le promoteur ?
 - f) L'étude est-elle surveillée adéquatement par le promoteur ?
 - g) Est-ce que des MON existent ?
 - h) La formation de l'équipe de recherche est-elle documentée et disponible ?
- 5.6.5 La revue de la documentation essentielle liée à l'étude est aussi effectuée pendant ce type de visite. La documentation ciblée permet de démontrer que l'étude est conforme sur les points suivants :
- a) la documentation réglementaire ;
 - b) la documentation du CÉR évaluateur ;
 - c) le respect du protocole ;
 - d) le processus de consentement ;
 - e) la preuve que chaque participant existe ;

- f) l'admissibilité de chaque participant ;
 - g) la comparaison des données et des documents sources versus les FEC ;
 - h) la vérification des obligations du chercheur principal/chercheur qualifié face aux soumissions réglementaires ;
 - i) la conformité des appareils qui ont servi pendant l'étude.
- 5.6.6 Les vérificateurs (auditeurs) ou les inspecteurs 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.
- 5.6.7 À la fin de la visite, les vérificateurs (auditeurs) ou les inspecteurs prévoient habituellement une rencontre avec l'équipe de recherche, y compris le chercheur principal/chercheur qualifié. Cette réunion peut permettre de clarifier des éléments ou de corriger des déficiences notées durant la visite.
- 5.7. Suivi de la visite de vérification/audit ou d'inspection
- 5.7.1. Le promoteur est habituellement celui qui reçoit le rapport énumérant les observations ou déviations notées au cours de la visite de vérification (audit) ou de l'inspection. Dans le cas où le rapport est envoyé au chercheur principal/chercheur qualifié, celui-ci doit immédiatement le signer et le dater pour indiquer qu'il en a pris connaissance, puis contacter le promoteur qui l'aidera à la rédaction des mesures correctives requises, de même qu'à la mise en œuvre de celles-ci.
- 5.7.2. 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 de deux (2) semaines suivant la réception du rapport final d'inspection. Le rapport d'observations demeure ouvert jusqu'à résolution complète de toutes les demandes.
- 5.7.3. Des cas de non-conformités graves ou persistantes peuvent entraîner la fermeture du site. Cette décision peut émaner des agences réglementaires ou du promoteur.
- 5.7.4. Si, suite à la réception du rapport écrit par le vérificateur, le promoteur prend la décision de mettre fin à la participation du site, il doit, dans les 15 jours suivant la cessation de l'essai, en informer les organismes de réglementation (SC C.05.015, CIH/BPC 5.20.2) ainsi que le CÉR (CIH/BPC 4.12).

6. Références

Centre de recherche du CHUQ (2018). *Modes opératoires normalisés*. Québec : Centre de recherche du CHUQ.

Centre de recherche du CHUS (2018). *Modes opératoires normalisés*. Sherbrooke : Centre de recherche du CHUS.

CIUSSS MCQ (2022). *Cadre réglementaire des activités de recherche. Direction de l'enseignement universitaire, de la recherche et de l'innovation*. Trois-Rivières : CIUSSS MCQ.

Food and Drug Administration (FDA). (2022). *Code of Federal Regulation (CFR)*. Volume 1, Titre 21. États-Unis.

Santé Canada (2016). *Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques*. Ottawa : gouvernement du Canada.

Santé Canada (2019). *Règlement sur les aliments et drogues, partie C, titre 5, « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains »*. Ottawa : gouvernement du Canada.

Santé Canada (2021). *Approche en matière de conformité et d'application de la loi et stratégie d'inspection pour les essais cliniques de médicaments sur des sujets humains (POL-0030)*. Ottawa : gouvernement du Canada.