

| | |
|---------------------|---|
| Titre | Préparation pour une visite de surveillance, de vérification ou d'inspection |
| Codification | MON 20 |
| Pages | 7 |

Historique des versions validées

| Date jj/mm/aaaa | Version | Pages | Description de la modification |
|----------------------------|----------------|--------------|---------------------------------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Historique de la mise en place du MON

| Version | Date jj/mm/aaaa | Version | Date jj/mm/aaaa | Version | Date jj/mm/aaaa |
|----------------|------------------------|----------------|------------------------|----------------|------------------------|
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

Approbation du MON

| | Signature | Date jj/mm/aaaa |
|--|------------------|----------------------------|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

Table des matières

1. Politique
2. Objectif
3. Procédures
 - 3.1. Informations
 - 3.2. Disponibilité du chercheur
 - 3.3. Préparation pour une visite de surveillance, de vérification ou d'inspection
 - 3.4. Documents nécessaires pour une visite de surveillance, de vérification ou d'inspection
 - 3.5. Scénario de vérification ou d'inspection
 - 3.6. Conduite d'une visite de vérification ou d'inspection
4. Références
5. Annexe 1 – Documentation de visite de surveillance

1. Politique

Ce mode opératoire normalisé cible les responsabilités du promoteur-investigateur concernant l'obligation à la surveillance de la qualité de tous les aspects de l'essai clinique. Il décrit les responsabilités de l'investigateur/chercheur qui doit autoriser les visites de surveillance, de vérification ou d'inspection.

2. Objectif

Guider l'équipe de recherche dans sa préparation à une visite de surveillance, de surveillance ou d'inspection.

3. Procédures

3.1 Informations :

La surveillance de l'essai est la responsabilité du promoteur/promoteur-chercheur, qui doit mettre en place et tenir à jour des systèmes de contrôle et d'assurance de la qualité afin que tout essai soit réalisé conformément au protocole, aux BPC et aux exigences réglementaires applicables et que les données soient produites, consignées et présentées conformément à ces mêmes directives.

Le chercheur doit autoriser la surveillance et la vérification des documents d'étude. La visite de surveillance consiste à :

- s'assurer que les droits et le bien-être des sujets sont protégés,
- surveiller le déroulement d'un essai clinique et veiller à ce que cet essai soit réalisé conformément au protocole et aux modifications approuvées, aux MON, aux BPC et aux exigences réglementaires applicables,

- s'assurer que les données s'y rattachant soient exactes, complètes, consignées et présentées conformément à ces mêmes directives et que ces données puissent être vérifiées dans les documents de base.

La CIH décrit la **vérification** 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-chercheur, 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-chercheur ou de l'organisme de recherche sous contrat (ORC) ou encore dans tout autre établissement que l'organisme de réglementation juge approprié.

Le chercheur a l'obligation d'autoriser la surveillance et/ou la vérification et de permettre aux organismes de réglementation appropriés d'effectuer des inspections.

3.2 Disponibilité du chercheur :

Le chercheur a la responsabilité entière de l'essai. Lorsqu'il y a délégation, tout délégué doit être inscrit sur la liste de délégation des tâches, tel que requis par la CIH, et cette liste de délégation doit être conservée dans la documentation essentielle à l'essai (référence au MON 03, section 3.3 : Délégation des tâches ou attribution des fonctions) :

- 3.2.1 lors des visites de surveillance, il est important que des membres de l'équipe soient disponibles pour les discussions, la mise à jour de l'essai et pour répondre aux questions;
- 3.2.2 il est fortement recommandé que le chercheur soit disponible lors des visites surtout lorsque des points concernant le suivi des sujets ou le protocole sont inscrits à l'ordre du jour.

3.3 Préparation pour une visite de surveillance, de vérification ou d'inspection :

- 3.3.1 s'assurer qu'une communication entre le promoteur, le promoteur-chercheur et le site est faite pour fixer le moment et le contenu de la visite de surveillance. Cette communication est souvent faite par le surveillant. Il importe de conserver cette communication écrite avec la documentation essentielle de l'essai;
- 3.3.2 le chercheur doit toujours être informé par écrit et à l'avance de la planification d'une visite de vérification 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 intervenants 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.
- 3.3.3 lors d'une demande d'inspection, le chercheur doit immédiatement informer le promoteur ou le promoteur-chercheur;
- 3.3.4 les communications concernant la demande de vérification ou la demande d'inspection doivent être conservées dans les documents obligatoires à remplir pour l'essai clinique.

Habituellement, le promoteur ou promoteur-chercheur aide l'équipe de recherche dans la préparation de cette vérification ou inspection;

- 3.3.5 avoir un endroit convenable avec, s'il y a lieu, les outils nécessaires (ligne téléphonique, photocopieur, accès Internet, etc.);
- 3.3.6 lors de l'arrivée du surveillant, des vérificateurs ou des inspecteurs, s'assurer de leur identité;
- 3.3.7 afin de respecter la confidentialité, le surveillant, le vérificateur ou les inspecteurs doivent être accompagnés par un membre de l'équipe de recherche lors de leurs déplacements dans les endroits de l'établissement où du matériel confidentiel est entreposé;
- 3.3.8 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. ainsi que le département des archives;
- 3.3.8 vérifier que tous les formulaires d'exposés de cas nécessaires à la visite de surveillance, de vérification ou d'inspection ont été complétés;
- 3.3.9 vérifier que tous les dossiers patients, les données et les documents de base nécessaires à la visite sont complets et disponibles pour la visite;
- 3.3.10 vérifier que la documentation essentielle à l'essai clinique est complète (p. ex. : la correspondance récente, le registre de sélection des sujets, le registre d'inscription des sujets, les listes des codes d'identification des sujets, la mise à jour des licences médicales et les documents de gestion des produits de recherche s'il y a lieu);
- 3.3.11 s'assurer d'avoir identifié les questions ou éléments demeurés en suspens lors de la dernière visite de surveillance, s'il y a lieu, et d'y avoir répondu;
- 3.3.12 s'assurer, dans le cas où un FEC ou un document de base électronique est utilisé, que la personne aura les accès nécessaires au moment de sa visite;
- 3.3.13 avoir, autant que possible, un document de traçage, voir l'exemple à l'annexe 1 de ce MON – *Documentation de visite de surveillance*, contenant les noms, signatures, initiales, dates de début et de fin des fonctions des intervenants délégués par le promoteur, promoteur-chercheur qui auront un accès aux documents de l'essai. Ce document peut être conservé dans la documentation essentielle à l'essai et pourrait être utile lors de vérification ou d'inspection.

3.4 Documents nécessaires pour une visite de surveillance, de vérification ou d'inspection :

- 3.4.1 formulaires d'exposés de cas et tous les documents connexes (p. ex. : rapports de laboratoire, journaux des patients, etc.);
- 3.4.2 formulaire de consentement du sujet pour chacun des sujets participants;
- 3.4.3 dossiers médicaux et autres documents de base;
- 3.4.4 produit de recherche et documentation de gestion qui s'y rattache ainsi que la documentation de décodage;
- 3.4.5 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 05;
- 3.4.6 documentation relative aux spécimens biologiques, s'il y a lieu;

- 3.4.7 toute mise à jour ou nouvelle documentation qui doit être acheminée au promoteur ou promoteur-chercheur;
- 3.4.8 toute documentation reliée à la déclaration d'un événement indésirable grave soumis par ou au promoteur/promoteur-chercheur ou chercheur;
- 3.4.9 s'assurer que, si des photocopies des documents de l'essai sont faites, cette information sera documentée et conservée avec la documentation essentielle à l'essai.
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;
- 3.4.10 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.

3.5 **Scénario de vérification ou d'inspection :**

Une vérification menée par le promoteur ou le promoteur-chercheur 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 au cours ou à la fin de l'essai. Les ORC et les chercheurs peuvent être vérifiés par le promoteur ou le promoteur-chercheur.

Aucune raison spéciale n'est nécessaire pour qu'une vérification ou une inspection orientée sur l'essai soit effectuée chez le promoteur/promoteur-chercheur ou au site du chercheur. 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 ou une inspection orientée sur le chercheur 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.

3.6 **Conduite d'une visite de vérification ou d'inspection**

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 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 consigne les données? Est-ce qu'il y a une communication active avec le promoteur ou le promoteur-chercheur? Est-ce que l'essai est surveillé adéquatement? Est-ce que des procédures opératoires écrites 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 du chercheur face aux soumissions réglementaires.

Les vérificateurs ou les inspecteurs peuvent demander à visiter les endroits où les procédures de l'essai sont effectuées;

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

Le promoteur ou le promoteur-chercheur 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.

3.6.1 Suite à l'inspection d'une agence de réglementation, un rapport écrit est remis au promoteur ou au chercheur énumérant les observations ou déviations notées au cours de l'inspection. Toutes les observations doivent être adressées 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 »);

3.6.2 le chercheur doit immédiatement contacter le promoteur ou le promoteur-chercheur 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 chercheur/établissement particulier, il sera demandé par le vérificateur au promoteur/promoteur-chercheur de mettre fin à la participation du chercheur/établissement à l'essai. Lorsque la participation à l'essai d'un chercheur/établissement est annulée pour raison de non-conformité, le promoteur/promoteur-chercheur 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, référence CIH 4.12.

4. Références

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

CIH, 1^{er} mai 1996, E6, Les bonnes pratiques cliniques.

MON 03, Équipe de recherche.

MON 05, CIH, Tableau de la section 8, Documents essentiels à la réalisation d'un essai clinique.

