

SOPPD2.6 : AUDIT ET INSPECTION

Rédaction : J. Chabert

Révision : J. Chabert 04/2011

Approuvé par : J. Desmeules

Signature



Version : GeV5

Date : 15/04/2011

1. Introduction

• L'audit est une mesure de contrôle de qualité aléatoire fait à la demande du promoteur durant et après une étude clinique. Il est à distinguer du monitoring de routine qui est une mesure systématique de la qualité. Lorsqu'il est exécuté par le service d'audit du promoteur, c'est un *audit interne*. En revanche on parle d'*audit externe* lorsqu'il est accompli par du personnel qualifié indépendant de l'étude.

L'audit s'attache à vérifier la bonne application du protocole, des SOPs, des Bonnes Pratiques des Essais Cliniques et de la réglementation locale. L'objectif d'un audit est la confirmation de la qualité des données collectées, notamment en contrôlant les données pertinentes, la documentation de l'étude, les locaux, et la gestion du médicament en investigation au site d'étude. Si possible, l'audit sera conduit à un moment où les insuffisances révélées durant l'audit et l'objet du rapport d'audit pourront encore être corrigées. Le plus grand effort doit être fait pour corriger toute insuffisance découverte lors d'un audit. L'action corrective sera reconnue dans un rapport ultérieur de l'auditeur qui est confidentiel (*ICH E6 §5.19*).

• Une inspection est conduite par du personnel officiel des autorités compétentes (Swissmedic). Contrairement à l'audit elle peut déboucher sur des sanctions. Selon la *LPTH (art. 54)* et l'*OCLin (art. 27)*, « L'institut peut en tout temps procéder à une inspection en vue de contrôler l'exécution d'un essai clinique ». Les autorités peuvent également inspecter une structure dans sa globalité, le contrôle porte alors plus sur le système d'assurance-qualité.

L'inspection d'un essai clinique porte principalement sur le consentement des patients, la documentation, le stockage et la manipulation du médicament à l'étude. Il existe trois types d'inspection : de routine, « for cause » et surprise. Dans ce dernier cas seulement les équipes ne sont pas prévenues à l'avance. On parle d'inspection « for cause » lorsque l'inspection est effectuée à la suite d'un événement déclencheur qui peut être divers :

- Problèmes lors de la notification (connaissance des BPEC apparemment insuffisante)
- Populations vulnérables ou données sensibles (par ex. études « First in Man »)
- Centres « high-enroller », ou bien rapportant moins d'effets indésirables que les autres (multicentrique)
- Inspection antérieure ayant montré la nécessité de procéder à une nouvelle inspection.

Durant une inspection, des contrôles similaires à ceux des audits sont pratiqués, cependant ils peuvent varier en étendue et dans la manière des contrôles.

2. But

La procédure suivante vise à expliquer les objectifs d'une visite d'audit/inspection et aider l'investigateur à se préparer à une telle visite.

3. Responsabilités

L'audit est à l'initiative du promoteur. Le promoteur doit vérifier que l'auditeur a les qualifications requises et que l'audit est conduit selon les procédures qu'il a décrites dans le protocole ou dans ses SOP internes (ce qui doit être audité, fréquence, format du rapport d'audit). Pour définir le plan d'audit et les procédures le promoteur tient compte de l'importance et de la complexité de l'essai clinique, du nombre de patients et du niveau de risque.

Pour l'audit comme pour l'inspection, l'investigateur a la responsabilité de laisser libre accès à ses locaux ainsi qu'aux documents et aux médicaments de l'étude.

4. Déroulement de l'audit/inspection

Avant la conduite d'un audit, le responsable de l'unité d'audit (promoteur, prestataire de services) annonce à l'investigateur la visite suffisamment à l'avance pour lui permettre de préparer la documentation source et toute autre documentation concernant l'étude. Les auditeurs doivent également informer l'investigateur de l'étendue de l'audit proposé, de manière à ce que tout le personnel concerné puisse être informé (laboratoire clinique, équipe de soutien au site d'investigation, pharmacie de l'hôpital). Il en est de même dans le cas d'une inspection qui est annoncée 6 à 8 semaines et confirmé par courrier recommandé au plus tard 4 semaines avant la date fixée (avec copie à la direction des HUG, au Comité d'Ethique et aux Autorités cantonales qui peuvent prendre part à l'inspection).

Il n'est pas nécessaire que l'investigateur soit présent durant tout l'audit ou de l'inspection. Cependant, il doit être disponible pour répondre aux questions et pour des dernières informations (final briefing) avant que l'auditeur/inspecteur ne quitte le site de l'investigateur.

Généralement l'auditeur/inspecteur contrôlant les dossiers cliniques au site d'investigation vérifie les points suivants :

- Contrôle de l'Investigator Site/Trial Master File (classeur d'étude) dans son intégralité, en particulier les points suivants (cf. [SOPAV1.5](#)) :
 - protocoles (signés) et feuilles d'information patient à jour
 - amendements (si approprié)
 - approbation du CE
 - formulaire de notification aux Autorités compétentes (Swissmedic)
 - CV des investigateur(s), formation aux Bonnes Pratiques des Essais Cliniques, liste et fonction des collaborateurs
 - brochure de l'investigateur ou documents correspondants,
 - valeurs de référence du laboratoire
 - formulaires de consentement informé signés
 - rapports des visites de monitoring
 - ...
- Cohérence des cas avec le protocole d'étude : sélection des volontaires, critères d'inclusion/d'exclusion, horaire des visites d'étude
- Observance des BPEC et des procédures opératoires standardisées (SOP)
- Case Report Forms (CRF) : vérification des données sources (de manière aléatoire)
- Evénements indésirables (AE) : Documentation incluant les procédures d'annonce correctes

- Produits de l'étude : comptabilité du médicament, conservation
- Enveloppes de randomisation (dans le cas d'études en double-insu).
- Eventuellement: locaux, équipements (incl. cahiers de laboratoire log books, données de calibration, etc.) etc.

L'auditeur/inspecteur doit pouvoir suivre ce qui a été soumis, corrigé et re-soumis au Comité d'Ethique et à Swissmedic. Il faut donc toujours avoir les annexes avec les lettres envoyées à ces deux instances, ainsi que les documents tels que l'information aux patients, l'annonce pour trouver les sujets, etc ...

Il est important aussi que les documents produits dans le cadre d'une étude soient clairement identifiés quant au numéro de la version et la date de cette version, afin que l'auditeur puisse, sans problème, constater que les documents utilisés dans l'étude sont bien ceux qui ont été approuvés.

Les inspections sont toujours réalisées en binôme et selon la séquence suivante : réunion d'ouverture avec les participants, examen des locaux et équipements, examen de la documentation, entretiens individuels, réunion de clôture avec l'impression générale émanant de la visite (aspects positifs et négatifs) et débriefing avec la liste des non-conformités décelées.

5. Après l'audit ou l'inspection

Un rapport sera établi pour chaque visite d'audit ou d'inspection, contenant les observations/découvertes effectuées lors de la visite, ainsi qu'une liste des actions correctives à entreprendre.

Le rapport provisoire d'inspection est envoyé sous 4 semaines et les inspectés ont 1 mois pour répondre en précisant les mesures entreprises et en clarifiant les éventuelles sources de méprises. A la suite de cette réponse le rapport définitif d'inspection est émis sous 4 semaines.

Les observations faites lors d'une inspection sont classées en 3 catégories :

- **Critique** : situations, actes ou procédés qui **portent préjudice** au droit, à la sécurité ou au bien-être des sujets et/ou à la qualité et l'intégrité des données. Les observations critiques sont inacceptables.

→ Conséquence possible : invalidation des données et/ou action en justice

NB : la classification « critique » peut concerner un ensemble d'observations majeures, une mauvaise qualité des données et/ou l'absence de documents sources ainsi que la fraude.

- **Majeure** : situations, actes ou procédés qui **pourraient porter préjudice** au droit, à la sécurité ou au bien-être des sujets et/ou à la qualité et l'intégrité des données. Les observations majeures constituent des déficiences graves et sont des violations directes des GCP.

→ Conséquence possible : invalidation des données et/ou action en justice

NB : la classification « majeure » peut concerner un ensemble d'observations mineures

- **Mineure** : situations, actes ou procédés qui **ne sont pas supposés porter préjudice** au droit, à la sécurité ou au bien-être des sujets et/ou à la qualité et l'intégrité des données.

- → Conséquence possible nécessité de procéder à des améliorations

NB : une succession d'observations mineures peut être un indicateur de qualité médiocre et être considérée comme majeure avec les conséquences qui en découlent.

Les autorités réglementaires peuvent donc interrompre l'essai clinique, ou bien le suspendre tant que des actions correctives n'ont pas été mises en œuvre

Avant de prendre une décision, il est accordé au promoteur ou à l'investigateur un délai d'une semaine lui permettant de prendre position.

6. Coût d'une inspection

Une inspection est facturée par Swissmedic en fonction du temps passé et du nombre d'inspecteurs mobilisés (800 CHF/inspecteur et par ½ journée, selon les tarifs fixés par l'Ordonnance sur les émoluments de l'Institut suisse des produits thérapeutiques (*OEPT du 1^{er} mars 2010*)).

Références :

- *International Conference on Harmonisation (ICH E6)*
(<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>)
(*Good Clinical Practice, E6*)
- *Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques, LPT_h) (Etat au 1er octobre 2010)*
<http://www.admin.ch/ch/fr/rs/8/812.21.fr.pdf>
- *Ordonnance sur les essais cliniques de produits thérapeutiques (Etat au 1^{er} octobre 2010)*
(<http://www.admin.ch/ch/fr/rs/8/812.214.2.fr.pdf>)
- *Swissmedic (Inspections)*
(<http://www.swissmedic.ch/bewilligungen/00089/00678/index.html?lang=fr>)
- *European Medicine Agency (EMA) (Inspections)*
(<http://www.ema.europa.eu/Inspections/index.html>)
- *Ordonnance sur les émoluments de l'Institut suisse des produits thérapeutiques (OEPT) (Etat au 1^{er} mars 2010)*
(<http://www.admin.ch/ch/fr/rs/8/812.214.5.fr.pdf>)