Politique sur l'audit interne

Titre	**Politique sur l'audit interne**
Codification	**Version 3**
Pages	**11**
Entrée en vigueur (jj-mmm-aaaa)	**05-oct-2021**

Approbation de la politique

Nom et titre (Inscrire en lettres moulées)	**Signature**	**Date** (jj-mmm-aaaa)
Dr Stéphane Bolduc Directeur adjoint à la recherche clinique		05-oct-2021
Pascale Levesque-Bernier Responsable de l'assurance qualité au CHU de Québec-Université Laval		05-oct-2021

1. Objectif

La politique sur l'audit interne énonce l'importance d'assurer la qualité, l'intégrité et la confidentialité de la recherche clinique, et ce, dans toutes ses activités. Elle vise à établir les modalités relatives à l'observance des mesures optimales en matière de qualité par les équipes en recherche clinique au CHU de Québec-Université Laval (ci-après nommé « CHU »). Elle vise également à éviter les conflits d'intérêts et à protéger les participants des projets de recherche. Les éléments décrits dans cette politique sont des outils de référence pour permettre aux équipes de recherche de bien se préparer à ce type de visite effectuée par le responsable de l'assurance qualité au Centre de recherche du CHU de Québec–Université Laval (ci-après nommé « CRCHU ») L'assurance qualité en recherche clinique augmente la reconnaissance des pairs et de l'industrie, la sécurité et la performance. Les audits favorisent le transfert et le maintien des connaissances (entre autres, sur les normes et la règlementation), de même que l'uniformisation et le respect des procédures.

2. Portée

Cette politique s'applique à tout projet de recherche impliquant des sujets humains (p. ex., saisie de données, vérification de dossiers, projets sur des tissus, liquides biologiques, etc.) réalisé sous l'autorité du CHU ou sous ses auspices. Elle doit être respectée par toute personne impliquée dans la conduite de ces projets, c'est-à-dire par les membres du CHU, les chercheurs, les employés, les professionnels ou les étudiants qui œuvrent dans le CHU, afin de faciliter la visite du responsable de l'assurance qualité et d'en assurer le bon déroulement, la bonne conduite et un suivi adéquat. L'audit interne au CHU est mandaté par la Direction du CRCHU et est un processus obligatoire dans le CRCHU.

Non contrôlé si imprimé

3. Responsabilités

3.1 Le chercheur principal est responsable de :

3.1.1 permettre et de faciliter les audits internes;

3.1.2 s'assurer de la disponibilité des membres de son équipe et des autres intervenants des différents services impliqués dans le projet, en fonction de l'ordre du jour établi pour l'audit interne;

3.1.3 s'assurer d'être disponible;

3.1.4 s'assurer que la documentation essentielle de l'étude est complète, à jour et disponible;

3.1.5 voir à transmettre au responsable de l'assurance qualité, dans le délai prescrit de quatre semaines suivant la réception du rapport final d'inspection, les mesures correctives documentées par écrit;

3.1.6 aviser, en tout temps et dès que la date de l'audit est connue, le responsable de l'assurance qualité s'il reçoit la visite d'auditeurs externes ou d'inspecteurs au CHU (p. ex. : Inspectorat de Santé Canada ou compagnie privée), tel que défini dans le MON17.

Le chercheur principal peut déléguer certaines des responsabilités qui lui incombent relativement à la mise en application de cette politique. Cette délégation doit toutefois être documentée (MON03) et conservée avec la documentation essentielle liée à l'étude (MON02).

3.2 Le responsable de l'assurance qualité est responsable de :

3.2.1 compléter et de signer l'engagement de confidentialité-employé du CHU;

3.2.2 mettre en place et de maintenir un programme d'assurance qualité efficient;

3.2.3 effectuer des visites de vérification / des audits de manière intègre, indépendante, objective et compétente;

3.2.4 rédiger le rapport d'audit, de le transmettre au chercheur et son équipe, et de discuter avec ces derniers des observations et des recommandations;

3.2.5 transmettre le rapport d'audit à la Direction du CRCHU à titre informatif;

3.2.6 soutenir et d'orienter le chercheur et son équipe dans l'élaboration d'un plan d'action correctif et préventif en réponse au rapport d'audit, si applicable;

3.2.7 maintenir un registre des audits effectués;

3.2.8 fournir à la Direction du CRCHU un rapport annuel reprenant les résultats des audits internes;

3.2.9 consulter la Direction du CRCHU, dans le cas de non-conformités graves ou critiques, pour déterminer la meilleure conduite à tenir;

3.2.10 conserver de manière sécuritaire et confidentielle les documents relatifs aux audits (rapport, plan d'action correctif et préventif, communications et autres documents pertinents).

Non contrôlé si imprimé

4. Définitions

Accès direct : permission d'examiner, d'analyser, de vérifier et de reproduire tous les dossiers et les rapports nécessaires à l'évaluation d'un essai clinique. Toute partie (organismes de réglementation nationaux ou étrangers, surveillants et vérificateurs du promoteur) ayant directement accès à ces documents doit prendre toutes les précautions raisonnables, dans les limites des exigences réglementaires applicables, pour assurer la confidentialité de l'identité des sujets et de l'information appartenant exclusivement au promoteur (CIH/BPC 1.21).

Comité d'éthique de la recherche (CÉR) : groupe de chercheurs, membres de la communauté et autres personnes possédant une expertise précise (p. ex. en éthique ou dans les disciplines de recherche pertinentes) constitué par un établissement et chargé d'évaluer l'acceptabilité éthique de toute recherche avec des êtres humains menée sous l'autorité de l'établissement ou sous ses auspices (EPTC 2).

Conformité (concernant les essais) : observation de toutes les exigences liées aux essais, des bonnes pratiques cliniques (BPC) et des exigences réglementaires applicables.

Demande d'essai clinique (DEC) : demande qui doit être faite à Santé Canada, pour l'obtention de la lettre de non objection avant d'entreprendre un essai clinique impliquant un produit de recherche au Canada ou une nouvelle indication thérapeutique.

Documents essentiels : documents permettant l'évaluation, individuelle et collective, du déroulement d'une étude et de la qualité des données produites (CIH/BPC 1.23).

Formulaire d'exposé de cas (FEC) : document imprimé, optique ou électronique sur lequel sont consignés tous les renseignements sur les sujets participant à l'étude et qui, selon le protocole, doit être présenté (CIH/BPC 1.11). Le terme « **CRF** » pour Case Report Form est aussi couramment utilisé ou « **eCRF** » lorsque celui-ci est électronique.

Lettre de non-objection (LNO) : document délivré par Santé Canada, pendant la période d'évaluation, si aucune faiblesse clinique ou manque de qualité n'est repéré et si la demande d'essai clinique ou la modification à la demande d'essai est jugée acceptable (Santé Canada).

Mode opératoire normalisé (MON) : instructions spécifiques au site, entériné par le directeur adjoint à la recherche clinique et par les membres de l'établissement selon le processus interne de validation de procédures de l'établissement.

Observation critique : observation décrivant une situation qui pourrait dégénérer en conditions fatales, constituant un danger de mort ou dangereuses 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 étant ni critique, ni majeure, mais qui dénote une faute ou une dérogation par rapport au titre 5 du Règlement les aliments et les drogues (Santé Canada).

Non contrôlé si imprimé

Vérification : examen systématique et indépendant des activités et des documents liés aux essais en vue de déterminer, d'une part, si ces activités sont menées conformément au protocole, aux modes opératoires normalisés (MON) du CHU de Québec-Université Laval, aux bonnes pratiques clinique (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** ».

Pour consulter la liste complète des sigles et acronymes et de la terminologie utilisés dans cette politique, se référer à l'adresse suivante :
http://www.crchudequebec.ulaval.ca/wp-content/uploads/2019/12/Liste_sigles_acronymes_terminologie_Decembre_2019_VF.pdf

5. Procédures

5.1 Directives générales

5.1.1 La Direction du CRCHU mandate le responsable de l'assurance qualité à effectuer des audits internes. Ces derniers sont obligatoires pour toutes les équipes de recherche clinique qui devront s'y soumettre.

5.1.2 Le chercheur principal doit permettre au responsable de l'assurance qualité d'exercer ces audits internes.

5.1.3 Dans le cas d'un projet dont le promoteur n'est pas le chercheur principal au CHU de Québec-Université Laval, celui-ci doit être avisé. Pour ce faire, veuillez utiliser les annexes jointes à cette politique (annexe 1 en français; annexe 2 en anglais).

5.1.4 Il est important que :

a. Le protocole de recherche ou toute autre entente écrite mentionne la possibilité d'un accès aux données et aux documents sources à des fins de vérification et d'inspection;
b. Les participants soient informés de cette possibilité dans leur formulaire d'information et de consentement (FIC) et y aient consenti (BPC/CIH 5.15.1, 5.15.2).

Notez que ces items sont normalement validés par le CÉR et que les textes appropriés sont compris dans vos FIC.

5.2 Les audits internes

5.2.1 Les audits s'inscrivent dans le cadre du système d'assurance de la qualité mis en place par le CRCHU. Ce contrôle ne fait pas partie des fonctions courantes de surveillance. Le mandat de réalisation d'audits internes découle de la volonté de la Direction du CRCHU d'assurer une recherche de qualité et sécuritaire au sein de son institution.

5.2.2 Les audits internes servent à vérifier l'intégrité des données et les processus du projet de recherche clinique. Ils garantissent la conformité avec les exigences réglementaires et la protection des participants d'un projet de recherche clinique.

5.2.3 L'audit sera effectué par le responsable de l'assurance qualité et, au besoin, une personne qualifiée assistera le responsable durant l'audit.

Non contrôlé si imprimé

5.2.4 Le responsable de l'assurance qualité s'assurera que les assistants auditeurs ont signé l'engagement de confidentialité-employé du CHU de Québec-Université Laval et qu'ils sont compétents pour ce rôle (vérification des certifications (MON, BPC) et CV).

5.3 Sélection des projets et/ou des sites audités

5.3.1 Un audit de projet de recherche ou de site peut être effectué sans motif spécifique ou suite à l'évaluation des critères suivants :

a. Le nombre de participants recrutés (élevé/faible);
b. Le volume de travail exécuté par le chercheur principal;
c. Le ratio risques/bénéfices;
d. Le niveau de complexité du ou des projets;
e. La vulnérabilité des participants;
f. Projet(s) sans moniteur externe attitré;
g. Le chercheur agit aussi à titre de promoteur;
h. Projet susceptible d'être vérifié par une instance réglementaire externe.

5.3.2 Un audit peut aussi être effectué à la demande spécifique du CÉR, de la Direction du CRCHU, d'un directeur de l'institution ou à la demande de l'équipe de recherche.

5.3.3 Pour les projets de recherche clinique dont le risque est jugé plus que minimal et pour lesquels un chercheur du CRCHU agit à titre de promoteur ou de promoteur-chercheur, une rencontre peut d'abord être organisée avec le chercheur par le responsable de l'assurance qualité. L'objectif de cette rencontre est de préparer le chercheur aux responsabilités additionnelles liées au titre de promoteur d'un projet de recherche clinique.

a. La rencontre est organisée dès la prise de connaissance du projet par le responsable de l'assurance qualité.
b. La rencontre a lieu avant que la lettre d'autorisation à réaliser la recherche au sein de l'établissement ne soit émise, lorsque possible.
c. Entre autres, les sujets suivants sont abordés durant la rencontre :
   - La gestion documentaire;
   - Les responsabilités du promoteur et les responsabilités du chercheur;
   - Les formations requises;
   - Les ressources disponibles.
d. Suite à cette rencontre, un audit peut être prévu par le responsable de l'assurance qualité. Les critères suivant sont notamment évalués pour décider du moment de l'audit :
   - Recrutement prévu du premier participant;
   - Vitesse de recrutement prévu;
   - Vulnérabilité des participants;
   - Risques et niveaux de complexité du projet de recherche clinique.

Non contrôlé si imprimé

5.4 Planification d'une visite d'audit interne

5.4.1 Le chercheur principal est toujours informé par écrit au minimum 7 jours avant la visite d'audit. La date doit convenir aux deux parties et être établie de manière à ce que l'équipe de recherche ait suffisamment de temps pour se préparer et informer les départements ou les personnes concernés (p. ex. : laboratoire, pharmacie).

5.4.2 Les communications concernant une demande d'audit doivent être conservées dans la documentation essentielle du projet.

5.4.3 La durée moyenne d'un audit interne est d'environ deux jours, mais peut varier selon la complexité du projet.

5.4.4 En cas de force majeure, la visite d'audit interne pourrait se réaliser à distance. Pour les détails, veuillez-vous référer à l'instruction de travail du Centre de recherche du CHU de Québec-Université Laval *Procédure à respecter lors d'une activité de surveillance à distance*.

5.5 Préparation pour une visite d'audit interne

5.5.1 Les documents suivants doivent être complets, à jour et rapidement disponibles pour répondre à toute demande durant la visite :

a. La documentation essentielle conformément au MON02;
b. Les formulaires d'exposés de cas (FEC/CRF/eCRF);
c. Les preuves de formation (MON, BPC, protocole, etc.);
d. Les FIC pour tous les participants;
e. Les dossiers médicaux (papier ou électroniques) et autres documents sources;
f. Les dossiers de pharmacie (gestion des produits de recherche), s'il y a lieu;
g. Les registres d'entretien et de calibration des appareils, s'il y a lieu;
h. Tout autre document lié au projet de recherche clinique.

5.5.2 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.;
b. S'assurer qu'aucun document (original ou copie) permettant d'identifier un participant (données nominatives) ne quitte l'établissement sans que ces informations soient oblitérées ou retranchées;
c. S'assurer que le personnel de l'équipe de recherche, y compris le chercheur principal, soit disponible pour fournir des explications ou répondre aux questions au moins pour une partie de la visite;
d. S'assurer, s'il y a lieu, que les autres départements qui contribuent au projet de recherche clinique soient informés de cette visite et les informer qu'ils doivent être eux-mêmes disponibles, au besoin, pour une visite (p. ex. : pharmacie, laboratoire, etc.).

Non contrôlé si imprimé

5.6 Déroulement d'une visite d'audit interne :

5.6.1 Lors de l'arrivée du responsable de l'assurance qualité et de son équipe, s'assurer de leur identité. Le nombre d'auditeurs peut varier selon la complexité du projet.

5.6.2 Ce type de visite comporte souvent, à l'arrivée, une rencontre d'introduction préparée par le responsable de l'assurance qualité.

5.6.3 Cette rencontre est suivie de l'évaluation de la conduite du projet de recherche clinique. Voici quelques exemples de questions qui peuvent être posées :

a. Quels sont les rôles et responsabilités de chacun?
b. Est-ce que les délégations sont appropriées et consignées par écrit?
c. Quel équipement ou matériel est utilisé?
d. Qui collecte et saisit les données ?
e. Est-ce que l'essai est surveillé adéquatement?
f. Est-ce que les modes opératoires normalisés (MON) du CHU sont respectés?
g. Est-ce que la formation de l'équipe de recherche est documentée, répond au besoin de l'équipe, et est disponible?

5.6.4 La revue de la documentation est aussi effectuée pendant ce type de visite. La documentation ciblée permet d'évaluer la conformité de l'étude sur les points suivants :

a. La documentation réglementaire;
b. La documentation et les communications avec le CÉR;
c. Le respect du protocole;
d. Les instructions de travail de l'équipe de recherche;
e. Le processus d'obtention du consentement;
f. L'évidence que chaque participant existe;
g. L'éligibilité de chaque participant;
h. La comparaison des données et des documents sources aux FEC/CRF/eCRF, si applicable;
i. La vérification des obligations du chercheur principal en ce qui concerne les soumissions réglementaires.

5.6.5 Les auditeurs peuvent demander à visiter les endroits où les procédures du projet de recherche clinique sont effectuées; par conséquent il est important d'aviser les départements impliqués avant cette visite.

5.6.6 Lors de l'audit, si une observation grave ou critique est observée par les auditeurs, il pourrait être demandé au chercheur de fournir au responsable de l'assurance qualité une réponse rapide à cette déviation. Si la réponse est insatisfaisante ou incomplète, ou si le chercheur est incapable de fournir une réponse rapidement (p. ex., dans les 24h), le projet pourrait être suspendu par le CÉR.

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

Non contrôlé si imprimé

5.7 Suivi de l'audit interne

5.7.1 Le rapport d'audit sera acheminé à la Direction du CRCHU à titre informatif par le responsable de l'assurance qualité.

5.7.2 Les observations doivent être corrigées à l'aide de mesures correctives ou préventives appropriées. Ces mesures doivent être documentées par écrit dans le document fourni à cette fin et acheminées au responsable de l'assurance qualité dans le délai prescrit de quatre semaines suivant la réception du rapport final d'inspection.

5.7.3 Le rapport d'observations demeure ouvert jusqu'à résolution complète de toutes les demandes.

5.7.4 Le rapport d'audit et les mesures correctives et préventives doivent être acheminés au CÉR du CHU de Québec par l'équipe.

5.7.5 Si les réponses au rapport ne sont pas envoyées au responsable de l'assurance qualité dans le délai prescrit ou sont insatisfaisantes, le projet pourrait être suspendu par le CÉR.

5.7.6 À la suite de la résolution complète de l'audit interne, le responsable de l'assurance qualité pourrait procéder à un audit de suivi afin de vérifier l'exécution du plan d'action correctif et préventif. Dans ce cas, le responsable de l'assurance qualité procédera en accordance avec cette politique.

À noter que, selon les BPC de la CIH (section 5.19.3), pour assurer l'autonomie et la valeur de la fonction de vérification (audit), les organismes de réglementation ne doivent pas demander que des rapports de vérification soient présentés de façon systématique. Ils peuvent demander à avoir accès à un rapport de vérification de façon ponctuelle dans les cas graves de non-conformité aux BPC ou de poursuites judiciaires.

Non contrôlé si imprimé

6. Références

CHU de Québec-Université Laval, *Procédure à respecter lors d'une activité de surveillance à distance*, version 2, 05 octobre 2021.

Food and Drug Administration (FDA) *Code of Federal Regulations (CFR)*, Title 21, 24 novembre 2020

Santé Canada, *Ligne directrice de la CIH : Les bonnes pratiques cliniques : directives consolidées, CIH thème E6*, 1997.

Santé Canada, *Règlement sur les aliments et drogues, partie C, titre 5, « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains »,* 2006.

7. Historique des versions validées

Date (jj-mmm-aaaa)	Versions	Pages	Description de la modification
31-jan-2016	01	10	1ere version de la politique sur les audits internes du CHU de Québec-Université Laval.
19-déc-2019	02	09	Divers changements mineurs administratifs et mises à jour mineures.
05-oct-2021	03	11	Ajout des sections suivantes : - Responsabilités du responsable de l'assurance qualité (3.2.); - Rencontres avec les promoteurs-chercheurs en début de projet (5.3.3.); - Audits internes à distance (5.4.4) - Audits de suivi (5.7.6.). Divers changements mineurs et administratifs et mises à jour mineures.

Non contrôlé si imprimé

ANNEXE 1 – Notification d'un audit interne au Promoteur

Nom du promoteur	
Nom de l'étude / # projet	
Site où a lieu le projet	
Nom du chercheur principal	

Visite d'assurance qualité – Audit interne

Veuillez prendre note que nous aurons la visite du responsable de l'assurance qualité, mandaté par l'institution, les ____(inscrire date)____ pour un audit interne.

Il y aura mesure de l'assurance qualité pour vérifier l'intégrité des données et les processus du projet de recherche clinique afin de s'assurer que les bonnes pratiques cliniques ainsi que les modes opératoires normalisés de l'institution sont respectés.

_____

Chercheur principal

Non contrôlé si imprimé

ANNEXE 2 - Notification of an internal audit to the Promoter

Sponsor Name	
Name of Study/Project #	
Site where the project takes place	
PI Name	

Visit Quality Assurance - Internal Audit

Please note that we will be visited by the quality assurance coordinator, mandated by the institution, on ____(insert date)_____ for an internal audit.

There will be a quality assurance assessment to verify the integrity of data and the processes of the clinical research project to ensure that Good Clinical Practices as well as standard operating procedures of the institution are respected.

_____

Principal investigator

Non contrôlé si imprimé