

Forum africain pour la réglementation des vaccins (AVAREF)

GUIDE D'INSPECTION DES ESSAIS CLINIQUES

GUIDE D'INSPECTION DES ESSAIS CLINIQUES

| Version | Date | Observations |
|----------------|----------------|--|
| Version 1 | Septembre 2018 | Adoptée par le Comité directeur de l'AVAREF à Entebbe (Ouganda), |
| Version 2 | Octobre 2019 | À soumettre à l'Assemblée de l'AVAREF à Victoria Falls (Zimbabwe), pour adoption |

Table des matières

| | |
|--|----|
| Contexte et introduction..... | 5 |
| Portée | 5 |
| Glossaire | 6 |
| Acronymes | 7 |
| Équipe d'inspection..... | 8 |
| Préparation et annonce de l'inspection | 8 |
| Déroulement de l'inspection | 8 |
| Intégrité des données | 9 |
| Protocole | 9 |
| Autorisation du comité d'éthique | 9 |
| Approbation réglementaire | 10 |
| Le site de l'essai | 11 |
| La clinique..... | 11 |
| Pharmacie..... | 12 |
| Documentation | 13 |
| Système d'assurance de la qualité | 13 |
| Contrats | 13 |
| Archivage | 13 |
| Parrain, investigateur et personnel | 14 |
| Inspecteur(s) et rapports d'inspection..... | 15 |
| Assurance de la qualité | 15 |
| Patients..... | 15 |
| Formulaires de consentement éclairé | 16 |
| Randomisation..... | 16 |
| Cahiers d'observation | 17 |
| Laboratoire et analyse..... | 18 |
| Laboratoire clinique..... | 18 |
| Laboratoire de bioanalyse | 18 |
| Gestion des échantillons | 19 |
| Équipements et instruments | 19 |
| Méthodes d'analyse | 20 |
| Analyse des échantillons..... | 20 |

GUIDE D'INSPECTION DES ESSAIS CLINIQUES

| | |
|------------------------------|----|
| Analyse statistique..... | 21 |
| Rapport de l'étude | 21 |
| Essais multicentriques | 21 |
| Résumé..... | 22 |
| References..... | 22 |
| Diagramme de décision | 24 |

Contexte et introduction

Dans le but de promouvoir l'harmonisation en matière d'inspection des essais cliniques, le Forum africain pour la réglementation des vaccins (AVAREF) a initié l'élaboration d'un guide d'inspection des essais cliniques. Ce guide qui s'appuie principalement sur les directives de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et d'autres entités, est le résultat d'un processus de consultation mondiale.

Le présent guide fournit un ensemble de recommandations harmonisées pour la conduite d'une inspection des essais cliniques, à toutes les phases, notamment les études de bioéquivalence ; ci-après appelées collectivement essais cliniques. Les autres objectifs visés sont notamment de fournir une base afin de garantir l'intégrité éthique et scientifique des essais, ainsi que l'intégrité des données. Il peut être utilisé par les inspecteurs d'une autorité nationale de réglementation, par les comités d'éthique en tant qu'outil de surveillance, ou dans les inspections conjointes, suivant le cas. Il peut appuyer la reconnaissance mutuelle des inspections d'essais cliniques entre des pays appliquant les mêmes normes et procédures d'inspection. Le cas échéant, une entente, tel qu'un accord de reconnaissance mutuelle entre les inspections peut être envisagé.

Une inspection doit couvrir tous les aspects, le cas échéant, d'un essai clinique et conformément aux dispositions des diverses directives de l'OMS. S'il existe des domaines pertinents à inspecter pour lesquels l'OMS n'a publié aucune directive, on peut suivre les directives internationales en vigueur. Les domaines à inspecter sont, notamment, les données et les informations relatives aux approbations réglementaires, l'autorisation donnée par le comité d'éthique, les protocoles, les formulaires de notification de cas, les rapports sur les essais cliniques, les patients et les données sur les patients, les parrains, les investigateurs, et le personnel engagé dans l'étude et les données de laboratoire.

Ce guide peut être utilisé dans la réalisation d'une inspection, à n'importe quelle étape d'un essai clinique. Il peut aussi contribuer à l'achèvement d'un essai, c'est-à-dire une fois que les rapports ont été soumis à l'autorité nationale de réglementation, afin de s'assurer que ces rapports comportent des données et des informations vraies et exactes. Il est complété par une liste de contrôle qui peut être envisagée dans le cadre d'une inspection.

Portée

Le présent guide couvre l'inspection des essais cliniques, notamment les études de bioéquivalence. Il contient les points à examiner et les aspects à vérifier dans les domaines tels qu'une clinique ou une unité de pharmacologie clinique (CPU), les pharmacies et la documentation. Il englobe la revue des laboratoires d'analyse et des laboratoires de bioanalyse.

Glossaire

Pour les définitions des termes utilisés dans le présent guide, voir les directives de l'AVAREF, de l'OMS et de l'ICH.

GUIDE D'INSPECTION DES ESSAIS CLINIQUES

Acronymes

| | |
|----------|---|
| ALCOA | Traçables, lisibles, contemporaines, originales, exactes |
| ALCOA+ | ALCOA plus complet |
| AVAREF | Forum africain pour la réglementation des vaccins |
| CIOMS | Conseil des organisations internationales des sciences médicales |
| COA | Certificat d'analyse |
| CPU | Unité de pharmacologique |
| CRO | Organisation de recherche clinique |
| EC | Comité d'éthique |
| GCP | Bonnes pratiques cliniques |
| GxP | Bonne pratique |
| HPLC | Chromatographie en phase liquide à haute performance |
| IB | Brochure investigateur |
| ICF | Formulaire de consentement éclairé |
| ICH | Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain |
| IMP | Médicament expérimental |
| IRB | Comité d'examen institutionnel |
| LC-MS.MS | Chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse |
| NRA | Autorité nationale de réglementation |
| OMS | Organisation mondiale de la Santé |

Équipe d'inspection

Une inspection doit être réalisée par une équipe d'au moins deux inspecteurs ayant les compétences et l'expérience requises en matière d'inspection des essais cliniques. La constitution de l'équipe d'inspection incombe à l'agence responsable de l'inspection.

L'équipe devra comprendre un inspecteur principal chargé de la coordination de l'inspection, de la compilation des informations recueillies auprès des membres de l'équipe et de la finalisation du rapport d'inspection.

Préparation et annonce de l'inspection

Il faut fournir à tous les membres de l'équipe des informations pertinentes sur la portée de l'inspection et les essais cliniques à inspecter afin de leur permettre de bien s'y préparer. Chaque membre de l'équipe doit se familiariser avec tous les documents pertinents, notamment le(s) protocole(s), le(s) rapport(s) sur l'essai (les essais) clinique(s), le(s) cahier(s) d'observation, les rapports sur les effets indésirables, les informations sur le site d'essai, et d'autres documents connexes.

L'inspection peut être annoncée quelques semaines avant, ainsi que le programme d'inspection. Ce qui garantira la disponibilité de gens sur le site et permettra que les documents sources soient extraits des archives. L'équipe d'inspection doit désigner à l'avance les personnes responsables des différentes parties de l'inspection ou de la revue des données et des informations.

Déroulement de l'inspection

Les inspecteurs doivent se faire identifier au début de l'inspection. À l'ouverture de la réunion, les inspecteurs et le personnel travaillant sur le site de l'essai doivent se présenter. Les représentants du site de l'essai pourraient présenter sommairement le site, ainsi que l'essai clinique qui sera inspecté. L'équipe d'inspection doit présenter clairement le but visé par l'inspection et en préciser la portée.

Après les présentations, l'inspection peut commencer. Les inspecteurs doivent établir si l'essai a été réalisé conformément aux directives de bonnes pratiques (GxP) pertinentes, à la Déclaration de Helsinki, aux directives CIOMS, et au protocole approuvé. S'il est disponible, le rapport soumis sur l'étude clinique devrait être comparé aux données sources.

En général, les données et les informations à vérifier sont, notamment :

- les conditions relatives à la délivrance du permis au site où les essais sont effectués ;
- les exigences et les autorisations réglementaires pour la réalisation des essais cliniques ;
- l'adoption du code d'éthique ;
- le protocole et les amendements ;
- les approbations nécessaires du protocole et des amendements ;

GUIDE D'INSPECTION DES ESSAIS CLINIQUES

- les formulaires de notification de cas et les données brutes ou sources.

En général, les données et les informations sur les essais cliniques continuent à être consignées sur papier. Toutefois, il est vivement recommandé d'encourager l'utilisation de systèmes informatisés validés pour générer les données et les résultats.

Intégrité des données

Les décisions prises sur la base des essais cliniques s'appuient sur l'intégrité des résultats et des données récoltées pendant l'étude. Il est important d'examiner les données et les résultats lors de l'inspection afin de s'assurer qu'elles sont exhaustives, complètes et fiables. Les données devraient être complètes, traçables, lisibles, contemporaines, originales et exactes, communément qualifiées d'« ALCOA+ ». Ce principe s'applique à toutes les données et informations figurant dans les registres manuels et les données électroniques issues de systèmes informatisés.

Protocole

Les essais cliniques devraient être conformes aux dispositions du protocole d'étude. Étant donné que le protocole est approuvé en amont de l'inspection, il faudrait vérifier les aspects ci-après pendant l'inspection :

- le protocole approprié, tel qu'approuvé par l'autorité nationale de réglementation et le comité d'éthique (numéro et version) est respecté ;
- tous les patients engagés dans l'essai remplissent les critères d'inclusion et de non-inclusion ;
- le dosage, les repas (alimentation et jeun), la collecte des échantillons respectent les conditions fixées ;
- le respect des exigences telles que la randomisation, les informations sur les produits, la notification des effets indésirables graves, et l'élaboration des rapports ;
- tous les écarts survenus sont autorisés et justifiés ;
- la notification des violations du protocole ;
- la disponibilité de l'accord signé entre l'investigateur et le parrain confirmant que l'investigateur a lu et compris le protocole, et travaillera dans le respect dudit protocole et des bonnes pratiques cliniques ;
- la conformité de la restitution des résultats aux exigences.

Autorisation du comité d'éthique

Les comités d'éthique ou un autre comité chargé d'examiner les essais cliniques assurent la protection des droits et du bien-être des patients humains participants. Il faut vérifier les documents pertinents liés au travail ; du comité d'éthique, notamment :

- la conformité de la composition du comité d'éthique aux exigences nationales, par exemple la législation sur le nombre de personnes, les qualifications, et l'emploi ;

GUIDE D'INSPECTION DES ESSAIS CLINIQUES

- tous les membres du comité d'éthique, y compris son président et son secrétaire n'ont pas partie liée avec l'essai clinique et le parrain comme l'exige la législation nationale. Ces informations peuvent être présentées sous forme de déclaration d'intérêts affichée sur le site Web ou fournies, sur demande ;
- la conformité du fonctionnement du comité d'éthique aux procédures opératoires normalisées (MON) régissant la périodicité des réunions, la diffusion des documents, et l'élaboration et la diffusion des procès-verbaux de réunions ; ces informations peuvent être affichées sur le site web ou fournies, sur demande, en amont de l'essai. Elles sont obtenues à travers l'exploitation des fiches de présence et des procès-verbaux de réunions liées à l'essai clinique, les dates et le contenu de la lettre d'autorisation faisant référence au protocole. S'agissant du formulaire de consentement éclairé et les documents connexes, vérifier les numéros, les dates, les signatures, l'ordre du jour et les procès-verbaux des réunions du comité d'éthique ;
- la délivrance de l'autorisation pour chaque annonce ou recrutement de patients participants à l'étude, leur rémunération, les patients, et le dépistage ;
- la notification des rapports présentés au comité d'éthique comme l'exige la réglementation, ainsi que les effets indésirables graves survenus lors de l'essai.

Approbaton réglementaire

Toutes les parties à un essai clinique devraient se conformer aux exigences en vigueur prévues par la législation nationale. L'inspection consistera à comparer les procédures et les pratiques mises en œuvre par l'investigateur à celles figurant dans le protocole et aux rapports présentés à l'autorité nationale de réglementation. Il faut vérifier que :

- l'approbaton réglementaire écrite a été accordée en amont du début de l'essai. Elle comprend notamment l'examen du contenu de l'approbaton, à savoir la date de communication par rapport à la date du début de l'essai, la signature figurant sur la lettre d'approbaton, les conditions fixées, la concordance entre le numéro de référence et le numéro de l'essai clinique, le numéro du protocole, le numéro et la version du consentement éclairé, ainsi que toutes autres informations ;
- les conditions et les obligations définies par l'approbaton, et les comparer au contenu de l'accord conclu avant l'essai entre le parrain et l'investigateur (les investigateurs), notamment la demande d'approbaton, les amendements au protocole de l'essai, la notification de tous les effets indésirables ;
- tous les amendements et modifications du protocole et des documents connexes ont été approuvés en amont de la mise en œuvre de l'essai.
- les effets indésirables graves et d'autres rapports ont été notifiés à l'autorité nationale de réglementation, conformément à la législation.

Le site de l'essai

Le site doit être adapté à la réalisation des essais cliniques. Ses différentes parties doivent être inspectées et évaluées sur la base des archives des essais. Si le site a subi des modifications récentes depuis la dernière inspection, ces modifications doivent être inspectées.

Vérifier si le site est homologué, ou autorisé par d'autres moyens, à effectuer des essais cliniques conformément à la législation nationale. Cette tâche consiste notamment à vérifier l'authenticité du document délivré par l'organe compétent dans le pays où a lieu l'essai, et comporte la bonne adresse, la période de validité, c'est-à-dire vérifier s'il a été délivré avant l'essai et sera valide après la date de l'essai, ainsi que l'authenticité des signatures et des cachets. On peut aussi vérifier l'enregistrement du site, de la société, de l'organisation ou de l'entreprise conformément à la législation nationale.

Vérifier la conformité du site à la description qui figure soit dans le dossier mère de l'organisation ayant remporté le contrat d'essai ou tout autre document. En fonction des activités entreprises sur le site, les parties comme la clinique, l'unité de pharmacologie clinique (CPU), la pharmacie et les laboratoires devraient être disponibles. Il devrait y avoir suffisamment d'espace, le nombre requis de lits, des équipements et des instruments appropriés, les magasins de produits médicamenteux expérimentaux dont l'accès est contrôlé et fournissant des services appropriés.

La clinique

La clinique ou l'unité de pharmacologie clinique doit disposer d'espaces où les diverses activités liées à l'essai peuvent se dérouler. Les éléments suivants devraient être disponibles à la clinique :

- l'espace ou les espaces d'enregistrement et de dépistage ;
- un espace dédié aux examens physiques et équipé des instruments nécessaires et étalonnés ;
- le nombre de lits nécessaires ;
- les espaces de divertissement lors du séjour en clinique ;
- les espaces pour le dosage, la collecte des échantillons, la préparation des échantillons munis des équipements et des instruments nécessaires comme les centrifugeuses, les congélateurs ;
- des cuisines équipées et des salles à manger ;
- une salle des urgences équipée par exemple d'oxygène, d'un défibrillateur, et des médicaments nécessaires ;
- les médicaments d'urgence non périmés, avec les archives comptes de stock et d'administration.
- les toilettes.

Pharmacie

Généralement, les sites d'essai disposent d'une pharmacie où les médicaments expérimentaux sont stockés et administrés dans de bonnes conditions. Il faut s'assurer que :

- l'accès à la pharmacie est contrôlé et que les registres d'accès indiquent les entrées et les sorties suivant les activités de l'essai, notamment les dates de réception et de stockage des médicaments expérimentaux, leur administration, leur délivrance, les retours, et le nettoyage ;
- le contenu des modes opératoires normalisés pour les diverses activités, y compris la réception, le contrôle, le stockage, l'administration, l'étiquetage et l'établissement de la concordance entre les médicaments expérimentaux. Vérifier les archives correspondantes afin de garantir la conformité au protocole et les modes opératoires normalisés ;
- les modes opératoires normalisés et les archives afin de surveiller les conditions de conservation des médicaments expérimentaux. Vérifier le respect des exigences en matière d'étiquetage, à savoir les paramètres de la pièce et les archives. Les archives doivent indiquer les conditions telles que la température et l'humidité relative observées sur les dispositifs étalonnés. Si les valeurs ne sont pas conformes aux indications, il faut vérifier si des enquêtes ont été menées sur ces écarts et si une éventuelle incidence sur les médicaments expérimentaux a été évaluée ;
- le dossier du médicament expérimental, notamment la licence d'importation ou l'autorisation d'importation, la preuve d'achat, la lettre d'envoi, les conditions de stockage lors du transport, la réception sur le site, le(s) certificat(s) d'analyse (COA), la fiche d'inventaire, et le dossier pharmacologique comprenant notamment les dates, la quantité et les signatures ;
- Pour la délivrance du médicament, vérifier le MON et le dossier en ce qui concerne l'épuration de la chaîne, la préparation des étiquettes, l'administration, les signatures et les dates de délivrance. Vérifier dans les archives, notamment les étiquettes, la randomisation, les cahiers d'observation, et les archives de l'apurement des médicaments expérimentaux ;
- la délivrance a été faite en présence d'un autre responsable, notamment un investigateur ou un membre du personnel d'assurance de la qualité ;
- les étiquettes des médicaments expérimentaux contiennent les bonnes informations telles que le numéro de l'étude, la mention « pour essai clinique seulement », le numéro du patient, la période, la randomisation, la forme du dosage, et la voie d'administration, le cas échéant ;
- le dosage ou l'administration du médicament expérimental a été effectué conformément au protocole. Examiner la fiche de dosage ou d'administration et la comparer avec le cahier d'observation, la feuille de randomisation et le protocole ; la fiche de gestion du médicament expérimental ; par exemple la « fiche de stock » ou un autre document, en vérifiant le nombre de doses

reçues, la quantité délivrée, la quantité dosée ou délivrée, la quantité remise dans le stock, la quantité disponible, et la quantité renvoyée chez le parrain ou éliminée ;

- les modes opératoires normalisés pour l'élimination des déchets en toute sécurité.

Documentation

Système d'assurance de la qualité

L'essai devrait disposer d'un système d'assurance de la qualité. Ce système comprend divers documents décrivant les politiques, l'organisation, la gestion, les obligations, les formats, les contrats et les procédures à suivre, notamment les modes opératoires normalisés. La documentation doit être préparée et contrôlée avec soin. Le système d'assurance de la qualité couvre également la gestion des écarts, les violations, les principes de gestion du risque, ainsi que les mesures correctrices et préventives.

L'unité responsable de l'assurance de la qualité doit s'assurer que le système de gestion de la qualité est suivi et que les archives conservées.

Pour évaluer le système d'assurance de la qualité, il faut vérifier que :

- l'organigramme et les descriptions de poste indiquent les rapports hiérarchiques et les responsabilités du personnel dans le déroulement, le contrôle et la supervision de (des) l'essai (essais) ;
- le CV du personnel essentiel est à jour ;
- les modes opératoires normalisés et les dossiers des qualifications et de formation du personnel et des contractuels. Le dossier de formation doit indiquer les formations internes et externes récentes et à jour ;
- la conformité des signatures du personnel de l'étude clinique, la liste des signatures comparée aux signatures contenues dans les documents sources, par exemple les CEF, les feuilles de dosage.

Contrats

Le parrain et l'investigateur doivent être liés par un contrat à jour et valide.

Au cas où le site de l'essai emploie du personnel en sous-traitance, par exemple les attachés de recherche clinique, le personnel infirmier, les dépositaires, les phlébotomistes ou d'autres catégories de personnel, s'assurer s'il existe un contrat à jour et si le personnel de la sous-traitance a les compétences, l'expérience et la formation requises. On peut procéder par la sélection aléatoire de noms dans la liste du personnel et la vérification des dossiers des personnes ainsi retenues.

Archivage

Il faut des équipements d'archivage sur le site avec de l'espace suffisant pour assurer leur protection contre les dommages, par exemple le feu, l'eau, l'humidité et la détérioration.

Le site doit se doter de procédures et d'archives pour consigner et extraire les documents et les données sur l'essai. Lors de l'inspection, vérifier les modes opératoires normalisés et les dossiers pour l'archivage des données et des dossiers électroniques.

Parrain, investigateur et personnel

Le contrat liant le parrain et l'investigateur doit clairement définir les responsabilités de chacune des parties. Les déclarations d'intérêt doivent être signées et datées. Il faut s'assurer que :

- le contrat est valide, c'est-à-dire., daté, indique la durée de l'essai, comporte les signatures de toutes les parties, définit les responsabilités, notamment l'acquisition, le transport, la conservation, l'utilisation, l'élimination en toute sécurité ou le renvoi des médicaments expérimentaux; l'a surveillance de l'essai, l'assurance de la qualité, les rapports ;
- la portée de la couverture de l'assurance, indépendamment de la faute, est définie, effectivement couverte et à jour ;
- le parrain a fourni les informations sur le produit, en temps voulu.

Le parrain doit fournir le médicament expérimental et les informations, assurer la surveillance et la conformité aux principes juridiques, éthiques et réglementaires.

L'investigateur doit assurer que le déroulement de l'essai est conforme au protocole et aux exigences réglementaires et éthiques. Il doit vérifier :

- les qualifications, par exemple le diplôme exigé par la législation nationale ;
- l'expérience mentionnée dans le CV et les dossiers de formation ;
- le recrutement sans parti pris des patients, par exemple pas de sélection préférentielle des membres de famille, d'amis, et du personnel ;
- la déclaration signée où l'investigateur s'engage à se conformer au GCP et au protocole dans la conduite de l'essai ;
- les informations complètes relatives sur le médicament expérimental sont fournies à l'investigateur avant et pendant l'essai, y compris d'éventuelles mises à jour annuelles ;
- le rapport final a été préparé et signé.

Le personnel de l'essai doit avoir les qualifications, l'expérience et la formation adéquates. Il faut s'assurer que :

- un document indique la délégation des tâches, par exemple le journal des délégations de pouvoirs ;
- la disponibilité d'une liste de signatures. Comparer les signatures et la source des données pour l'essai inspecté, notamment les signatures qui figurent dans les dossiers de formation de l'essai, les enregistrements dans le cahier d'observation, les tableaux posologiques, et les formulaires de collecte des échantillons ;

GUIDE D'INSPECTION DES ESSAIS CLINIQUES

- le nombre d'employés est adapté pour la réalisation de l'essai, notamment le nombre de phlébotomistes par rapport au nombre de patients et les points de collecte des échantillons
- la disponibilité des profils, des dossiers de formation et des CV.

Inspecteur(s) et rapports d'inspection

Un parrain doit s'assurer que le site d'essai est capable de réaliser l'essai et que l'essai est réalisé de manière adéquate. Un inspecteur doit préparer les rapports après une visite du site d'essai.

Vérifier si les rapports de surveillance indiquent la visite du site et l'évolution de l'essai. Le rapport devrait comprendre un examen de la conformité au protocole, l'intégrité des données, les formulaires de compte rendu sur les cas, et la gestion du médicament expérimental.

Assurance de la qualité

Les essais doivent se dérouler conformément aux principes d'assurance de la qualité. Il faut s'assurer que le personnel chargé de contrôler la qualité est Independent de la direction l'essai.

Tous les rapports sur l'assurance de la qualité faisant suite à l'examen des données et des informations avant, pendant et après l'essai devraient être disponibles sur le site.

Patients

Les patients devraient être protégés contre la blessure au moment du recrutement, pendant la participation à l'essai, et après conformément aux principes de BPC, à la Déclaration de Helsinki, et aux directives CIOMS. Il faut s'assurer que :

- une procédure adéquate de recrutement, et la procédure et d'éventuels moyens de recrutement, par exemple les annonces, ont été approuvés par le comité d'éthique. Noter les dates et les numéros des différentes versions.
- il existe une procédure approuvée de conservation des archives, par exemple les versions électronique et imprimée, de tous les patients, et qu'il existe un système permettant d'assurer que les patients ne participant pas à d'autres études, au même moment, ou successivement, par exemple l'une après l'autre, pendant la période définie dans le protocole ;
- un numéro unique est affecté à chaque patient pour permettre son identification et que la participation à un essai est archivée. Un dossier complet de participation à chaque essai devrait être constitué ;
- les groupes vulnérables ne sont pas engagés dans un essai, sauf si c'est justifié ;
- la disponibilité des détails suivants : preuve de la date de naissance, par exemple acte de naissance, adresse, informations de contact ;
- Pour une étude de bioéquivalence, s'assurer que la justification du nombre de patients engagés dans l'essai est fournie ;

GUIDE D'INSPECTION DES ESSAIS CLINIQUES

- comparer les signatures des patients, par exemple celles de ceux qui reçoivent les paiements et celles qui figurent dans le formulaire de consentement éclairé.

Formulaires de consentement éclairé

Les patients doivent être informés des avantages et des inconvénients liés à la participation à un essai. On doit leur fournir notamment les informations sur le médicament expérimental, les potentiels effets indésirables, l'assurance et d'autres questions. Il faut s'assurer :

- de l'existence d'archives pour confirmer que les informations requises ont été fournies aux patients, oralement et par écrit, par exemple les directives ICH ;
- de la signature du formulaire de consentement éclairé par chaque patient avant de s'engager dans l'étude. Le formulaire de consentement peut être général ou spécifique à une étude. En tous cas, vérifier les dates et les signatures ;
- de l'exhaustivité des informations contenues dans les formulaires de consentement qui devraient être communiquées au patient d'une manière et dans une langue qu'il comprend. En général, ces informations et ces détails comprennent :
 - les objectifs, les avantages, les risques et les inconvénients liés la participation à un essai ;
 - les détails du médicament expérimental qui sera administré ;
 - le droit du patient à se retirer de l'essai à tout moment ;
 - les détails sur la rémunération, notamment la rémunération au prorata, le cas échéant ;
 - la portée de la couverture offerte par l'assurance ;
 - la déclaration de confidentialité ; par exemple les informations seront confidentielles, mais elles pourraient être partagées avec les autorités de réglementation
 - la fourniture de l'accès au traitement, en cas de besoin ;
 - la faculté de l'investigateur de mettre fin au contrat, s'il le faut.
- la bonne version du formulaire de consentement a été signée et datée avant la participation à l'essai. Si le patient a consenti oralement ou par empreintes digitales à participer, le formulaire de consentement devrait être signé par un témoin indépendant ;
- les informations de contact de l'investigateur ou du secrétariat ont été fournies aux patients ;
- des dispositions sont prises permettant aux patients de poser des questions sur l'étude avant de donner leur consentement.

Randomisation

Les essais comprennent souvent plusieurs types de traitement. Ce qui pourrait nécessiter un processus de randomisation afin de garantir qu'il n'y a aucun biais dans la délivrance des médicaments expérimentaux à administrer au patient. Il faut s'assurer que :

GUIDE D'INSPECTION DES ESSAIS CLINIQUES

- il existe une procédure de description du processus de randomisation. Il faut confirmer si la randomisation s'est suivie suivant le protocole de l'essai clinique et les modes opératoires normalisés correspondants à l'inspection de l'essai en cours. Les dossiers doivent comporter la date, l'heure, le logiciel, et la version utilisée ;
- les médicaments expérimentaux ont été administrés aux patients et dosés conformément au programme de randomisation pour l'essai. Comparer la liste de randomisation avec les fiches d'administration, les étiquettes posologiques, et les formulaires de notification de cas.

Cahiers d'observation

Les données relatives à l'essai et les informations correspondantes doivent être consignées dans le cahier d'observation. Il faut s'assurer que :

- les résultats et les données consignés sont les mêmes que ceux qui figurent dans les documents sources, par exemple les rapports de laboratoire. Si des corrections ont été apportées au moment de saisir les données, il faut s'assurer que les résultats sont exacts et fiables, et que le motif des corrections a été indiqué, signé et daté ;
- les mesures suivantes ont été prises telles que définies dans le protocole d'étude : prélèvements d'échantillons de sang ou d'urine, entre autres ; la radiographie de la poitrine ou d'autres tests ont été effectués. Vérifier si les résultats de ces tests ou analyses tombent dans les intervalles spécifiés. Évaluer les observations de l'investigateur sur tous les résultats qui ne tombent pas cet intervalle ;
- le protocole a été respecté au cas où il recommande que l'essai soit effectué à jeun ou non. Si des repas ont été fournis, vérifiez s'ils ont été préparés et servis aux heures indiquées, avec l'apport calorifique indiqué et la quantité ou si les volumes consommés par chaque volontaire ont été consignés ;
- d'autres sources de données consignées sur le formulaire de notification de cas, notamment, mais sont limitées :
 - aux critères d'inclusion et de non-inclusion ;
 - l'âge ;
 - l'administration du médicament expérimental indiqué ;
 - l'heure de collecte des échantillons ;
 - les valeurs de la pression artérielle, la fréquence du pouls, la respiration, la température ;
 - l'enregistrement des effets indésirables des médicaments ;
 - l'enregistrement des traitements concomitants ;
 - l'enregistrement du nombre d'échantillons prélevés par rapport au nombre d'échantillons transférés à la préparation, le stockage et l'analyse.

Laboratoire et analyse

Les laboratoires devraient être en mesure d'analyser les échantillons comme prévu dans le protocole. Au cas où le dépistage est externalisé, les contrats devraient définir les responsabilités et la portée de chaque partie, notamment le transport, le stockage, la préparation des échantillons, les méthodes à utiliser et la notification des résultats. Les laboratoires doivent travailler dans la conformité avec les GxP. Examiner les contrats lors de l'inspection.

Laboratoire clinique

Lors de la revue des données et des résultats du laboratoire clinique, vérifier :

- les compétences du fournisseur et les procédures d'achat, par exemple la liste approuvée des fournisseurs est constituée suivant les modes opératoires normalisés ;
- les compétences du personnel de laboratoire à réaliser les tests nécessaires ;
- les procédures et les archives des compétences et l'étalonnage des équipements et instruments de laboratoire sont conservées ;
- les livres journaux des équipements sont tenus ;
- les intervalles normaux et les valeurs en vigueur des mesures sont précisés ;
- l'existence de procédures de réception, de stockage et de manutention du matériel de référence certifié, des produits chimiques et des réactifs. S'assurer que le stock expiré n'est pas utilisé et que les conditions de stockage sont maintenues ;
- la disponibilité des certificats d'analyse des matières ;
- l'existence de procédures de gestion des matières dangereuses, par exemple les virus vivants ;
- la surveillance environnementale des zones de l'essai ;
- les méthodes de dépistage vérifiées et validées convenablement ;
- l'existence de procédures de dépistage de confirmation, selon les besoins ;
- les versions imprimées des résultats de dépistage sont conformes aux principes ALCOA ;
- les procédures et les fiches pour l'élimination sans risque des déchets de laboratoire sont respectées.

Laboratoire de bioanalyse

Le laboratoire devrait disposer des ressources nécessaires pour réaliser les analyses nécessaires, y compris, l'espace, le personnel, les équipements, les instruments et la documentation. Au cas où la législation nationale exige une licence, vérifier la validité de la licence, par exemple le nom, l'enregistrement, la date et la portée des activités approuvées.

S'assurer qu'il existe des espaces dédiés à la collecte, le stockage, la préparation, l'analyse des échantillons, ainsi que d'autres activités, suivant les besoins. Toutes les pièces doivent être propres et bien entretenus, leur accès contrôlé, et fonctionner suivant

les conditions prévues pour l'étude, par exemple la température, la lumière, et l'humidité relatives.

Vérifier les qualifications, l'expérience et la formation du personnel.

Vérifier si les équipements et les instruments nécessaires sont disponibles. Et si oui, s'ils sont aux normes et étalonnés. On peut citer notamment les congélateurs, les balances, les centrifugeuses, les pH-mètres, les micropipettes, les chromatographes liquides de haute performance, les équipements de chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS).

Contrôler les aspects mentionnés ci-dessus autant qu'ils concernent l'essai. Examiner les données sources spécifiques à l'essai et l'analyse des échantillons. Suivre le flux des échantillons de la réception au stockage, le traitement, l'analyse, le dépouillement des résultats et l'établissement des rapports.

Gestion des échantillons

Les procédures et les dossiers devraient être disponibles afin de retracer le transfert des échantillons de l'unité de pharmacologie clinique jusqu'à la réception au laboratoire de bioanalyse. Il faut vérifier :

- les détails de la procédure et des dossiers, par exemple les dates et les numéros des échantillons transférés vers le laboratoire de bioanalyse, par rapport aux données et aux informations contenues dans le formulaire de notification de cas, les fiches des congélateurs, et les fiches de transfert (nombre de patients, périodes, nombre d'échantillons collectés et les échantillons traités) ;
- si les échantillons ont été stockés à des températures définies dans le protocole d'essai, par exemple entre -20 et -70 degrés Celsius, jusqu'à leur analyse. Vérifiez les températures consignées pendant la période de stockage. En cas d'excursion, examiner l'analyse des enquêtes et de l'incidence ;
- les congélateurs utilisés pour le stockage des échantillons étaient indiqués. Vérifier la disponibilité des protocoles et des rapports, ainsi que des procédures d'installation, d'exploitation et de performance des congélateurs, la cartographie des températures, les données sources et les certificats d'étalonnage, par exemple les capteurs ;
- les procédures et les archives de placement et de retrait des échantillons dans les congélateurs sont exactes.

Équipements et instruments

Noter les numéros d'identification et de référence des instruments consignés dans le rapport et les rapports sur les données sources. Vérifier ensuite les archives concernant ces instruments et équipements. S'assurer si l'état de qualification et d'étalonnage est valide au moment de l'utilisation pour la validation de la méthode et les analyses des échantillons utilisés dans l'étude en ce qui concerne : les balances, les pipettes, les

micropipettes, et les chromatographes liquides de haute performance et les équipements de chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse.

Méthodes d'analyse

Toute méthode utilisée pour l'analyse des échantillons doit être validée au préalable. Par exemple, pour les échantillons de plasma sanguin, examiner la méthode de bioanalyse utilisée, et vérifier sur la méthode a été validée avant d'être utilisée pour l'analyse des échantillons. Vérifier les éléments suivants :

- l'élaboration de la méthode : procédure, publications scientifiques, archives ;
- validation de la méthode : procédure et archives de tous les paramètres, notamment la validation complète, validation partielle et validation croisée. Examiner les données brutes par rapport au rapport, y compris l'authenticité des résultats électroniques, de la piste d'audit, de la date, des changements et de l'intégrité des données, par exemple les chromatogrammes ;
- les procédures et les archives des échantillons et de la stabilité des solutions ;
- les outils de référence utilisés : certificats d'analyse, historique d'utilisation, numéro de série utilisé par rapport aux données, date d'expiration, poids, préparation des solutions, dilutions et calculs.

Analyse des échantillons

Comparer les données tirées des rapports avec les données sources. Vérifier si tous les échantillons ont été analysés par rapport au nombre de patients. À cet effet, comparer le nombre de patients engagés dans l'essai, toutes les périodes, les temps d'échantillonnage, les échantillons transférés de l'unité de pharmacologie clinique au laboratoire de bioanalyse, les échantillons préparés, les échantillons de sauvegarde et sélectionner des résultats dans le rapport aux fins de vérification par rapport aux données électroniques. En ce qui concerne les données électroniques, vérifier à tout le moins les éléments ci-après :

- confirmer si les instruments utilisés ont qualifiés et étalonnés au moment de l'analyse des échantillons, par exemple les chromatographes, les spectromètres de masse ;
- sélectionner les versions imprimées des enregistrements de données, par exemple les chromatogrammes, et les comparer aux données électroniques pour l'ensemble de l'échantillon. Vérifier l'exactitude et la fiabilité (ALCOA+) de la date, de l'heure d'analyse, de l'identification de l'analyste, de la piste d'audit du système, des modifications, des surfaces de pic, de l'intégration et d'autres informations connexes ;
- vérifier si l'ensemble des échantillons remplit les critères, par exemple courbe d'étalonnage, contrôle de la qualité des échantillons ;
- confirmer si des analyses ont été reprises. Et si oui, la reprise a-t-elle été conforme à un mode opératoire normalisé ?
- confirmer si l'analyse d'un échantillon reçu a été faite suivant un mode opératoire normalisé et si les résultats étaient acceptables.

Analyse statistique

Vérifier les qualifications des experts en biostatistiques recrutés avant et pendant l'intégralité de la procédure de l'essai clinique, comme l'indique le protocole. Il s'agit notamment de la conception de l'étude, de la randomisation, des formulaires de notification des cas, de l'achèvement du rapport final ou de la publication des résultats. Examiner les données chaque fois que c'est possible.

Rapport de l'étude

Le parrain doit préparer un rapport décrivant le déroulement et les résultats de l'étude une fois que celle-ci est achevée, et le mettre à disposition pour les inspections. Si possible, le format du rapport devrait être conforme aux directives ICH, par exemple la directive ICHE3.

Lors de l'inspection, examiner le rapport afin de s'assurer que les résultats, les données et les informations qui y sont présentées reflètent fidèlement l'essai.

Vérifier si :

- toutes les données démographiques, les critères, les résultats, les écarts, les violations du protocole, et les événements indésirables sont bien documentés dans le rapport ;
- le rapport est signé et daté par tout le personnel compétent de l'étude, y compris l'investigateur ;

Essais multicentriques

Un essai multicentrique est généralement effectué simultanément par plusieurs investigateurs sur plusieurs sites en suivant le même protocole. Lors de l'inspection, examiner les procédures et les dispositions d'ordre administratif en place afin d'assurer que l'étude a été planifiée et réalisée conformément aux BPC et au protocole.

Vérifier les éléments suivants lors de l'inspection :

- la preuve écrite de l'acceptation du protocole, notamment les annexes et les amendements, par tous les investigateurs ;
- le protocole et ses éventuels amendements ont-ils été approuvés ?
- les comptes rendus d'éventuelles réunions des parties engagées dans l'essai ;
- les archives de la randomisation, la distribution et le stockage des médicaments expérimentaux et la formation ; comme on le fait avec les essais à centre unique ;
- la normalisation des méthodes d'évaluation et d'analyse des données de laboratoire et de diagnostic ;
- le respect du protocole, des outils de surveillance et des rapports ;
- s'il existe un moyen de gestion et d'analyse centralisé de données ;
- la conformité aux procédures, par exemple élaboration du rapport final ;
- si les résultats de l'essai ont été publiés ;

GUIDE D'INSPECTION DES ESSAIS CLINIQUES

- si les rapports de sécurité ont été fournis aux investigateurs sur tous les sites impliqués dans un essai multicentrique.

Résumé

À la fin de l'inspection, les inspecteurs devraient avoir vérifié, à tout le moins, la conformité aux aspects suivants :

- les principes GxP ;
- la Déclaration de Helsinki et les directives CIOMS ;
- le protocole de l'étude clinique ;
- les exigences du comité éthique ;
- les exigences de l'autorité nationale de réglementation ;
- les principes d'intégrité des données.

À la fin de l'inspection, les éléments ci-après devraient avoir été examinés :

- les listes principales de patients ;
- la documentation relative aux médicaments expérimentaux, notamment les certificats d'analyse, la transparence, l'apurement et la délivrance des médicaments ;
- les résultats de laboratoire et les données sources, notamment les électrocardiogrammes et les clichés radiologiques ;
- les fiches, les registres, et les archives ;
- les procédures et dossiers de formation ;
- les listes du personnel de chaque étude ;
- les fiches de dépistage, y compris les formulaires et les données de dépistage en général ;
- les listes principales de volontaires comportant leurs signatures ;
- les archives des repas, y compris les échanges entre le diététicien et le restaurateur, le cas échéant ;
- les rapports des dépositaires ;
- les dossiers de transfert des échantillons ;
- les rapports sur les effets indésirables des médicaments ;
- les fiches sur les médicaments administrés concomitamment ;
- les formulaires de consentement éclairé ;
- justification documentée du nombre de volontaires de l'étude ;
- les données démographiques par rapport à celles qui ont été notifiées ;
- les dossiers d'administration des médicaments expérimentaux ;
- les fiches d'administration ou de dosage des produits
- les fiches de collecte des échantillons de sang ;
- les cahiers d'observation.

Références

1. Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products, World Health Organization WHO Technical Report Series, No. 850, 1995, Annex 3

GUIDE D'INSPECTION DES ESSAIS CLINIQUES

2. Guidelines for the preparation of a contract research organization master file, World Health Organization WHO Technical Report Series, No. 957, 2010 Annex 7
3. Guidance on good data and record management practices, World Health Organization WHO Technical Report Series, No. 996, 2016 Annex 5
4. Good Laboratory Practices. Handbook. World Health Organization. 2009. <http://www.who.int/tdr/publications/documents/glp-handbook.pdf>
5. Integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2), International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), 2016
6. Guideline on bioanalytical method validation, EMA, 2012
7. Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Veterinary Medicine (CVM) May 2018

