

19 ème journée annuelle du réseau OncoCentre
Espace Malraux 37300 Joué Les Tours 8 décembre 2022

AUDIT ET INSPECTION

Comment s'y préparer
Retour d'expérience

Roselyne DELEPINE

Coordinatrice FILO CHRU de TOURS

Audit et inspection

Sommaire

Audit et Inspection

Contexte

Déroulement

Comment s'y préparer

Promoteur/partenaires, prestataires

Centre Investigateur

Retour d'expérience

Audits FILO

Inspection

Conclusion

Questions

2

Audit et inspection en recherche clinique

Contexte 1/3

▶ Principaux référentiels:

- Code de la santé publique/Règlement Européen 536/2014
- Bonnes pratiques cliniques (Nouvel addendum ICH E6(R2))

▶ Définition et objectif principal d'un audit ou d'une inspection :

- Contrôle de manière indépendante la conformité des recherches cliniques
- Vérification du respect des exigences réglementaires en rapport avec la réalisation de la recherche.
- Vérification de la protection et de la sécurité des personnes qui s'y prêtent

- **Audit en recherche clinique**
Contexte 2/3

- ▶ **Par qui:** Organisme indépendant
- ▶ **Qui:** Promoteur, collaborateurs, sous-traitants, sites Investigateurs

L'**audit interne** peut être réalisé par un membre compétent de l'équipe promotion

L'**audit d'étude** permet de vérifier que l'étude est conduite selon le protocole, les Bonnes Pratiques Cliniques et la réglementation en vigueur, il permet d'en garantir la qualité.

L'**audit système:** contrôle du système de management de la qualité basé sur le risque à la fois global et spécifique à une recherche.

- **Audit en recherche clinique**
Contexte 3/3

▶ **But:**

- Evaluer les pratiques des acteurs de la recherche à tous les niveaux
- Mettre en place des actions correctives ou préventives afin d'améliorer la qualité de la recherche et la sécurité des patients

▶ **Suite:**

- Rapport d'audit précis et documenté qui se clôture à la validation des actions préventives, correctives (CAPAs) mises en place par les audités.

Audit en Recherche Clinique

Promoteur/partenaires, prestataires

- ▶ Organisation de la promotion de la recherche/ gestion du Trial Master File (dossier Promoteur)
- ▶ Documents : autorisations ANSM, Avis CPP, Assurances....
- ▶ Organigramme et compétences des personnels (CV actualisés, certificat formation BPC)
- ▶ Sélection des moniteurs (Arcs), procédures et activités de monitoring: Pos, guides et plans de monitoring
- ▶ Modalités d'information et recueil des consentements, conformité des documents, respect de l'anonymat, archivage dans les classeurs Investigateurs..
- ▶ Sélection et suivi des centres Investigateurs, gestion des contrats avec les directions...

Audit en Recherche Clinique

Promoteur/partenaires, prestataires

- ▶ Gestion de la pharmacovigilance, collection et gestion des données de sécurité et d'efficacité : gestion du circuit des déclarations des EIG, envois aux autorités, rapports de sécurité, contrats de sous-traitance ...
- ▶ Gestion du produit (ME) ou du dispositif médical : étiquetage, stockage, approvisionnement des centres Investigateurs, traçabilité...
- ▶ Gestion des systèmes informatisés (documents, e crf: accès, audit trail, signatures...)
- ▶ Analyses de laboratoire et bio-banques : contrats, accréditation, normes...
- ▶ Respect de l'anonymat (RGPD), méthodologie de référence CNIL
- ▶ Archivage des dossiers et documents/ POS, lieu, durée

Audit en Recherche Clinique

Site Investigateur

- ▶ Organisation de la recherche sur le site Investigateur:
 - Service clinique procédures dossiers patient, courriers ...
 - Locaux (ou armoires) dédiés
 - Personnel de recherche : qualification, formation, délégation de tâches
 - + le PI et Co-investigateurs : CV actualisés, attestation formation BPC
 - Signatures des documents actualisés des études cliniques
 - Pharmacie : stocks, locaux ou armoires dédiés, relevés température, modalités de dispensations...
 - Laboratoire local : accréditations et normes de laboratoire
 - Archivage des dossiers et documents

Inspection

Contexte

▶ Par qui:

- Inspecteurs membres des Autorités compétentes : **ANSM** (France), **EMA** (Europe), **FDA** (USA).

▶ Contexte:

- Programme annuel d'inspections
- Signalement ou saisine

▶ But:

- L'inspection a pour but de vérifier la qualité et l'authenticité des données d'un essai ainsi que le respect des Bonnes Pratiques Cliniques, de la loi et règlements en vigueur

▶ Suite:

- Rapport final détaillé
- Possibilité de sanctions administratives, financières, ordinales ou pénales

Audit et Inspection

Comment s'y préparer

Ne pas attendre d'avoir la notification d'un audit ou inspection: mais mettre en place des procédures de conduite des essais cliniques et les mettre à jour régulièrement

► Préparation :

Lorsque le promoteur ou le centre Investigateur a l'information, de l'audit/inspection (1 à 3 mois):

- Information de tous les intervenants
- Réunion de préparation avec mise en place d'un comité de pilotage afin de répartir les points à vérifier et/ou mettre en conformité et planification de points réguliers avant la date prévue.
- Vérification de la disponibilité d'une salle, matériels, rdv intervenants
- Vérification et mise à jour des documents demandés selon la planification de la visite faire des fiches de non conformités, file notes
- A noter: ne fournir que les éléments demandés !

Audit et Inspection

Comment s'y préparer (1/2)

► Déroulement de la visite:

- Suivre le planning donné par les auditeurs/ inspecteurs
- Répondre aux demandes:
 - Se montrer disponible à tout instant et collaborer avec les auditeurs, inspecteurs de l'AC en répondant aux questions posées de manière brève et concise
 - Se montrer transparent, discret et professionnel sans cacher des incohérences, erreurs ou oublis.
- S'assurer de la présence des intervenants : Investigateur coordonnateur, Investigateurs, chef de projet, CRO, PV, Laboratoire centralisé, secrétariat .. (rdv planifiés)
- Avoir une bonne maîtrise de l'anglais (médical) et/ou se faire aider d'un interprète

Audit et Inspection

Comment s'y préparer(2/2)

► Documents:

- Préparation d'un **power point détaillé** de présentation du Promoteur ou Centre Investigateur:
- Introduction
- Activités: nombre d'études cliniques
- Organigramme: RH , qualification, formations
- POS et actualisations
- Contrats partenaires, prestataires
- Système informatisé
- Locaux, équipements..
- Archivage
- Etude concernée: TMF (Trial Master File), documents, avancement, données de PV ...

Audit et Inspection

Retour d'expérience Audit

▶ **Audit Interne FILO:**

En appui avec une société prestataire qualifiée : audit système qualité du FILO

- POS et Mises à jour (réunions 2 fois/an)
- Audit des partenaires et Prestataires :

Traitement de la pharmacovigilance

Prise en charge et distribution des médicaments expérimentaux

Laboratoires centralisés

Contrats : Directions des sites Investigateurs

Biothèques...

Audit et Inspection

Retour d'expérience Audit

► **Audit d'étude clinique :**

Réalisé par un organisme indépendant

Présence d'un représentant du promoteur sur site le jour des audits : 4 jours

Contexte : Etude clinique européenne , Promoteur en Allemagne, délégation de la gestion en France avec plusieurs centres du Filo et un coordonnateur.

Suite à des problèmes de **Pharmacovigilance** en Allemagne déclenchement d'un audit en France dans les **2 principaux centres recruteurs** du FILO.

Réalisation de **visites sur site** pour vérification de tous les dossiers de l'étude, classeur Investigateur, dossiers médicaux, e crf, consentements éclairés, EIG déclarés, circuit du médicament expérimental ...Coordonnateur, Chef de Projet, Arc en collaboration avec le PI du centre, les Investigateurs, Arc hospitalier, pharmacie...

Rapport d'audit contenant quelques remarques de non-conformité:

Délais entre les visites de monitoring sur site, retard de déclaration d'EIG, aucune conséquence pour la poursuite de l'étude en collaboration avec le promoteur allemand

Audit FILO

Agenda Audit /Study/ dates

Audit scheduled	Exact date to be defined June 2015
Key contact on-site	Prof. Dr. Coordinating Investigator for study Hematology and Cell Therapy Department Clermont-Ferrand University Hospital, CHU Estaing 1, place Lucie Aubrac 63000 Clermont-Ferrand, France
Key contact sponsor/client Co-Auditor	Mrs FILO Coordinator Mrs FILO study manager
Dr. Klinische Studien adress/ e mail/tel	
Lead Auditor	Dr. General Manager, Auditor Consulting & Project Management adress/ e mail/tel
Co Auditor	Mrs adress/ e mail/tel

Audit FILO

Time	Topic	Participants
Tbd	DAY 1	
09:00-10:00	Opening Meeting: Introduction of study team by the NCI for Study Presentation of the audit scope and schedule by the Lead Auditor Round Tour (facility and equipment)	All
10:00-12:30	Organisational aspects and personnel: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Contract study dated Sep 201 (Sponsor delegation) ✓ Delegation log/key roles: National Coordinating Investigator ✓ Qualification study teams/site ✓ Local QA/SOP System study ✓ Job description, qualifications and training (incl. Subcontractors i.a.) ✓ Study specific SOPs/Quality documents, Quality Management ✓ Correspondence ANSM relevant for study ID ✓ Correspondence with other Pis/sites within FR 	Auditor BS/AR Auditee: to be defined
12:30-13:00	Lunch	
13:00-14:30	Legal and administrative aspects <ul style="list-style-type: none"> ✓ IEC, RA, others (study site file), Contract (Site/Sponsor) Interface laboratory and others	Auditor BS/AR Auditee: to be defined
14:30-15:30	Facility and equipment	Auditor BS/AR Auditee: to be defined
15:30-17:00	Management of IMP, Drug accountability	Auditor BS/AR Auditee: to be defined

Audit FILO

Agenda Audit /Study/ dates

Time	Topic	Participants
Tbd	DAY 2	
9:00 -11:30	Documentation: IC, CRF, Review of trial subjects IT (if applicable, eCRF, e-diaries)	Auditor BS/AR Auditee: to be defined
11:30-13:00	Monitoring and auditing	Auditor BS/AR Auditee: to be defined
13:00-13:30	Lunch	
13:30-14:30	Safety Management	Auditor BS/AR Auditee: to be defined
14:30-16:00	Document Review and preparation of closing meeting	BS/AR
16:00-17:00	Closing meeting	All

Inspection

Retour d'expérience FILO(1/3)

- ▶ Programme national d'inspections de l'ANSM, ciblé sur une étude clinique mais globalement sur la qualité de la promotion
- ▶ Annonce 2 mois auparavant avec planning de la visite et éléments demandés
- ▶ Mise en place d'un groupe de travail, déclenchement de visites de monitoring sur site, revue de tous les documents de l'étude, des POS générales, des Qualifications des personnels, éléments et rapports de sécurités....
- ▶ Selon agenda fixé par l'autorité envoi de documents demandés
- ▶ Salle dédiée, réunion d'initiation de la visite d'inspection, présentation par un diaporama, fourniture des documents demandés, entretiens avec les Inspecteurs durant les 4 jours, réunion de clôture.

Inspection

Retour d'expérience FILO (2/3)

- ▶ Réception du rapport provisoire sous forme de tableaux à compléter dans un délais très court
- ▶ Demandes de clarifications, remarques, écarts mineurs, majeurs... sous forme de tableaux à compléter dans un délais très court
- ▶ Réponses à toutes les questions posées et énoncés des mesures envisagées
- ▶ Pas de critiques, remarques, écart mineurs :
 - Petites erreurs entre le résumé et le protocole, les n° de version
 - Tests de cohérence de l' e crf non clairs
 - 1 erreur dans la gestion du médicament expérimental

Inspection

Retour d'expérience FILO (3/3)

- ▶ Pas de sanction de l'ANSM : poursuite de l'étude clinique et des procédures de promotion du FILO en tenant compte des remarques et en les appliquant
- ▶ Réception du rapport définitif de l'inspection archivée au FILO dans le dossier TMF et administratif
- ▶ Parution de ce rapport sur le site de L'ANSM ainsi que sur la base de donnée européenne (EMA)

Audit et Inspection

Conclusion

Promoteurs Industriels, institutionnels, CHU, CH, sites Investigateurs ... doivent, selon leurs moyens, mettre en place des procédures qualité afin de participer à une activité de recherche clinique.

Les contrôles sont menés selon les recommandations des bonnes pratiques cliniques et la réglementation en vigueur.

Ils demandent un surcroît de travail et de stress non négligeables mais doivent être vécus comme des moyens d'amélioration du système qualité, de la qualité de la prise en charge et des droits des personnes se prêtant aux recherches, de la qualité des données scientifiques recueillies.

Les audits et inspections permettent une surveillance constante des recherches sur la personne humaine afin de s'assurer que la balance bénéfice/risque est positive.

Audit et Inspection

Merci pour votre attention

A votre disposition pour questions