

AUDIT DES ESSAIS CLINIQUES :

Ce qu'un ARC qui va « monitorer » des essais doit savoir sur les audits qui seront réalisés sur ces essais.

DEFINITION DE L'AUDIT EN RECHERCHE CLINIQUE

Examen indépendant et méthodique des activités et des documents relatifs à la recherche clinique en vue de déterminer si les activités liées à la mise en place et au suivi de cette recherche clinique ont été réalisées, si les données ont été recueillies, analysées et rapportées dans le respect du protocole, de procédures opératoires standardisées (POS ou SOP), des bonnes pratiques cliniques (BPC) et des dispositions législatives et réglementaires en vigueur (ICH - Bonnes Pratiques Cliniques GCP-1996)

PREPARATION

Se préparer à l'audit, c'est se préparer à l'inspection

Objectif et format identiques (l'audit est moins formel que l'inspection),

Les acteurs sont différents entre l'audit et l'inspection.

OBJECTIFS DE L'AUDIT

Sur le centre : en vue du contrôle du monitoring, l'audit et l'inspection cherchent à répondre aux mêmes questions :

Le patient existe t-il?

A t-il été informé loyalement sur les objectifs, les contraintes, les risques et bénéfices potentiels de l'étude, a t-il accepté ?

L'investigateur respecte t-il le protocole approuvé par le comité d'éthique ?

Les événements indésirables sont-ils rapportés correctement ?

Les médicaments d'essai sont-ils utilisés conformément au protocole ?

Généralités

Le contrôle de qualité assure la qualité des essais cliniques. Les audits cliniques évaluent l'adéquation et l'efficacité du contrôle de qualité.

Programme d'audit

Il doit être flexible pour répondre aux besoins (perçus ou non) du développement clinique.

Les audits (étude ou système) doivent être d'une taille raisonnable et facilement géré avec les ressources à disposition (pouvant être managé).

Les audits doivent être organisés et conduits de façon à ce qu'ils génèrent dans un délai acceptable des résultats utiles.

Attention à ne pas saturer un programme d'audit, il faut laisser des «fenêtres» pour les audits non programmés.

Classification des audits

Audits d'étude

Audit de système

Audit de routine

Audit sur demande

Audit pour cause (*for cause*)

Suspicion de fraude (ex : pas d'accès aux documents sources, pas de disponibilité de l'investigateur, résultats incohérents ...)

Centres à problèmes révélés dans audit ou inspection antérieurs (ex : déviations répétées au protocole, manquements à l'éthique)

L'investigateur ou son centre fait l'objet d'un article dans la presse, de plaintes (patient, promoteur), de poursuites judiciaires...

Audits spécifiques

Audit de la brochure investigateur

Audit du protocole et du CRF

Audit du consentement éclairé et de son processus d'obtention

Audit du TMF (Trial Master File)

Audit sur site

Audit du data management

Audit de l'analyse statistique et du rapport statistique

Audit du rapport d'étude clinique

Critères de sélection

Importance de l'étude ou du système, Soumission pour AMM

Préparation à inspection par autorités de tutelle, Demande du département clinique, Programmation par l'AQ

Audits relatifs aux organisations

Audit de sous traitants (CRO)

Audit de laboratoire de biologie centralisée

Audit d'imagerie centralisée

Audit de systèmes

monitoring (notamment processus de *Risk based Monitoring*),

pharmacovigilance,

formation,

data management,

fabrication d'unités thérapeutiques

PLAN DE L'AUDIT

Quand ?

Avant chaque audit (interne ou externe)

Pour qui ?

Audit (s) et hiérarchie

Flexibilité dans l'agenda

Contenu

- Date(s) et lieu(x)
- Auditeur(s)
- Objectifs et but de l'audit
- Référentiels
- Langue utilisée
- Documents requis pendant l'audit
- Agenda des réunions et des activités pendant l'audit

AUDIT D'ETUDE

Audit spécifique d'étude

Critères de sélection de l'étude

Concentré sur l'étude sélectionnée et le personnel correspondant.

Une ou une série d'activités dans cette étude spécifique.

Résultats d'un audit spécifique d'étude

Évaluation d'une activité particulière d'une étude précise.

Les conclusions ne s'appliquent qu'à cette activité pour cette étude.

Les actions correctrices ne s'appliqueront qu'à cette étude.

Faiblesses

Résultats d'une activité précise plutôt que du système dont elle provient.

Niveau de responsabilités des audités.

Le management ne va pas «spontanément» faire appliquer les actions correctrices sur le système.

Nombre d'audits limité par les ressources en AQ.

AUDIT DE SYSTEME

Système = activité ou groupe d'activités réalisé par une équipe de personnes travaillant ensemble pour atteindre un objectif commun en suivant des procédures (écrites) communes.

Exemples

Monitoring (dont RBM),

Reporting des effets secondaires

Formation, Data Management

Analyse statistique, Écriture de rapport d'étude cliniques

Archivage des documents de l'étude

But de l'audit

S'assurer que le système est correctement défini, contrôlé, maintenu et documenté pour répondre en totalité aux objectifs pour lesquels il a été créé.

S'assurer de la conformité du système aux exigences réglementaires

S'assurer de la formation et de la «compliance» du personnel

Identifier les améliorations possibles

Audit du système sur plusieurs études et différentes personnes

AUDIT DE SYSTEME (AVANTAGES)

- Résultats de forte puissance grâce à une méthode de sélection statistique
- Résultats non influencés par les spécificités d'une étude
- Résultats extrapolables à toutes les études suivant le même système
- Identification des orientations et des tendances
- Développement d'indicateurs de qualité
- Observations générales : actions correctrices pour du long terme.
- Audit non limité à une conformité à visée réglementaire (soumission)
- Conséquences sur les SOPs, guidelines et working instructions
- Identification des conflits entre les documents de l'entreprise : polices, SOPs, procédures, job descriptions, tec...
- Identification des besoins en formation
- Connaissance de l'expérience et de la façon de travailler «sur le terrain» du personnel.
- Bénéfices partagés sur une large échelle et à un haut niveau de management.

AUDIT DE SYSTEME (INCONVENIENTS)

Durée : de plusieurs semaines à plusieurs mois.

Ressources humaines en AQ

Ne peut pas être réalisé fréquemment

Pas l'audit le plus facile à faire, quand on audite une nouvelle organisation

Nécessite de la connaissance parfaite de l'entreprise, de sa culture et de la façon d'y travailler (« *company way of working* »)

Obtention du soutien du senior management (l'audit peut remettre en cause certaines politiques d'entreprise).

AUDIT DE LA BROCHURE INVESTIGATEUR

Les vérifications à faire :

Contenu en accord avec ICH GCP (chapitre 7)

SOP d'écriture, de relecture et d'approbation qui sont suivies

Cohérence du contenu

Conformité à la SOP de révision :

- dès qu'une nouvelle information critique est disponible
- ou au moins une fois par an

Version transmise au CE et aux autorités de tutelle.

Version disponible sur site

AUDIT DU PROTOCOLE

Les vérifications à faire :

Documents chez le promoteur et l'investigateur (ICH GCP Note for Guidance CPMP/ICH/135/95)

Avant le début de l'essai : protocole et amendement(s) signé(s) + annexes + contrats signés

Toute révision au protocole (amendement) et au CRF

Contenu : le contenu du protocole est défini dans le chapitre 6

Signatures : Promoteur et investigateur doivent s'accorder sur le protocole et le signer.

AUDIT INTERNE DU PROTOCOLE ET DU CRF

Conformité du protocole à ICH GCP et aux SOPs

Consistance du protocole et des amendements

Consistance entre protocole / CRF / journal du patient

Consistance des traductions

Revue et approbation interne

AUDIT SUR SITE DU PROTOCOLE ET DU CRF

Quelle version est utilisée par l'investigateur ?

Quelle version a été approuvée par le CE ?

Quand le protocole/les amendements ont-ils été signés ?

Qui a signé le protocole ?

Tous les amendements sont-ils approuvés et présents ?

Date de mise en application des amendements ?

AUDIT DU CONSENTEMENT (ICF) INITIAL

Quel est le processus pour la préparation, la revue et l'approbation ?

Est ce que l'ICF contient toutes les informations requises (ICH GCP # 4.8.10) ?

Est-ce que l'étude, le(s) médicament(s), les procédures spécifiques à l'étude (en particulier invasives), les bénéfices et risques attendus sont parfaitement décrits ?

Le langage utilisé est-il compréhensible ?

La longueur du texte est-elle raisonnable ?

Est-ce que les dates et signatures appropriées sont requises ?

AUDIT DU CONSENTEMENT (ICF) INITIAL

TRADUCTION

Qui a fait la traduction et comment a-t-elle été validée ?

Des parties du texte original ont-elles été «perdues» ?

Les exigences réglementaires locales sont elles incluses ?

Processus de revue des changements demandés par les EC locaux ?

AUDIT DES CONSENTEMENTS (ICF) UTILISES SUR SITE

Est-ce la version approuvée par EC qui est utilisée ?

ICF signé et daté par chaque patient ?

Concordance de l'écriture du patient avec d'autres documents (questionnaire patient) ?

Délégation obtention du consentement ? Si oui, est-elle documentée ?

Signature de la personne qui a obtenu le consentement identifiable (*study team member* ?) et autorisée ? CV ?

Quand le consentement est-il obtenu ?

Comment le consentement est-il obtenu ?

AUDIT DES CONSENTEMENTS (ICF) UTILISES SUR SITE

OBTENTION DE L'ICF

Qualification de la personne obtenant le consentement ?

Population spéciale impliquée dans l'étude ?

Est-ce un essai non interventionnel ?

Procédure de transmission de toute nouvelle information aux patients ?

Utilisation de courriers aux patients, d'annonces ou d'encarts publicitaires ?

AUDIT DU TMF (TRIAL MASTER FILE)

SOP ou Guideline pour la création et la mise à jour du TMF

Personne responsable/étude

Contenu en conformité avec chapitre 8 d'ICH GCP

Chez le promoteur (*global, country specific, site specific*) et sur site (*site specific*)

Qui garde les originaux / des copies ?

Document «vivant» (actualisés)

Attention aux «Notes to File»

Sections non applicables présentes (homogénéité)

AUDIT DU TMF (TRIAL MASTER FILE) SUITE

Préparer une check-list fondée sur la liste des documents essentiels ICH GCP (# 8.2, 8.3 & 8.4)

Vérifier que tous les documents sont disponibles au bon endroit.

Regarder les dates / les versions / les signatures.

Vérifier la présence des documents requis localement.

Sources d'information : rapports de monitoring et correspondance

Documents avec info confidentielle sur patient : sur site uniquement

Certains documents ne doivent / peuvent être que chez le promoteur

Une revue détaillée avant un audit sur site donnera des informations utiles et permettra de préparer des questions précises pour l'audit sur site.

AUDIT SUR SITE

Type d'audit le plus fréquemment réalisé par un département d'Assurance Qualité dans le cadre du développement clinique.

Etape 1 : Planification / Initiation

Etape 2 : Préparation

Etape 3 : Audit en interne

Etape 4 : Audit sur site

Etape 5 : Rapport d'audit

AUDIT SUR SITE

Etape 1 : Planification

Sélection de l'étude

Sélection du (des) centre(s)

Nombre de centres à auditer

Quand

- Avant le début de l'étude
- Pendant le déroulement de l'étude
 - => Période de recrutement
 - => Au cours du suivi long terme
- Après la fin de l'étude

Calendrier

Envoyer le plan d'audit

Proposer un déroulement de l'audit sur site

S'assurer de la disponibilité des personnes et documents

AUDIT SUR SITE

Etape 2 : Préparation

Critères / référentiels de l'audit

Obtenir les informations de base nécessaires et indispensables

Revue du protocole

Informations réglementaires et sur médicament(s) testé(s)

Etape 3 : En interne :

Audit de CRFs (bureau de l'auditeur)

Audit documentation étude (ICH essential documents for study/site)

Entretiens avec le personnel concerné

Réunion de clôture (si nécessaire)

Etape 4 : Audit sur site

Réunion d'ouverture

Entretiens avec le personnel impliqué

Audit de la documentation

Audit de CRFs / documents sources

Visite des locaux incluant la pharmacie

Réunion de clôture

Etape 5 : Rapport clinique

Écrire et diffuser le rapport dans un délai raisonnable

Assurer le suivi des actions correctrices (très important)

AUDIT DE MONITORING (OBSERVATIONS)

Étude non monitorée

Moniteur «inadapté»

Pas de réunion avec le(s) investigateur(s) et/ou l'équipe

Visites à intervalles trop espacés

Visites de courtoisie

Visites de monitoring trop brèves

Pas de SDV ou accès indirect

Rapport de monitoring insuffisamment détaillé

Pas de suivi des anomalies détectées et des corrections nécessaires

Mauvaise ou absence de transmission de l'information

Comptabilité produit imprécise

OBSERVATIONS DE L'AUDIT

Catégories :

Erreurs involontaires

Violations du protocole

Fraudes et malversations

Manque aux principes éthiques

Gravité

Non important, rectifiable, non rectifiable, sans conséquences

Non rectifiable avec conséquences, Sécurité du patient mise en jeu

Causes :

Humaines, Matérielles, Techniques utilisées

Types

Donnée fausses, Erreurs de date, Violation du protocole

AUDIT FOR CAUSE (FRAUDES)

Causes (Investigateur)

- Débordé de travail
- Pression pour publier
- Réputation
- Promesses irréalistes
- «Gentillesse», collusion avec le moniteur
- Cupidité

Types de fraudes

- Sur les données
- Sur les résultats
- Circonstances aggravantes

AUDIT FOR CAUSE (FRAUDES) SUITE

Détection des Fraudes

- Visite du site / laboratoire / pharmacie
- Entretiens avec l'investigateur et le personnel
- SDV et revue des CRFs (chez promoteur)
- Retour du matériel de l'étude
- Analyse des données
- Revue du rapport final

Fraudes les plus fréquentes

- Consentement éclairé
- Violations / déviations au protocole
- Documents sources non disponibles / inadéquates / incomplets
- Comptabilité produit imprécise / incomplète

AUDIT DU RAPPORT CLINIQUE

Les items sélectionnés doivent être audités à 100 %.

Auditer vs le protocole

Auditer vs les réglementations (ICH)

Auditer vs le modèle interne de rapport

Faire un croisement avec les observations précédentes

Vérifier la consistance, la clarté et l'organisation générale du document, la pagination, l'indexation, la numérotation des chapitres et l'orthographe.

PLAN DU RAPPORT D'AUDIT

Format standard et défini dans une SOP spécifique

Numérotation de référence unique / page de garde standard

Information générale

Conditions de confidentialité

Résumé pour le management (*executive summary*)

Table des matières

Texte descriptif et détaillé

- ✓ Nature et but de l'audit

- ✓ Méthodologie employée

- ✓ Résultats

Liste des observations (*audit findings*) avec gravité, référence et recommandations

Instructions pour les réponses

Annexes

RAPPORT D'AUDIT OBSERVATIONS ET ACTIONS CORRECTRICES

Description

Observations factuelles et prouvées.

Nombre illimité; description précise.

Reliées à des exigences : ICH GCP, réglementation locale, SOPs

Suggestion d'actions correctrices

Pour ce cas particulier

Pour des cas/situations similaires

Pour de futures études

Plan des actions correctrices

Date de mise en place

Action correctrice détaillée

Personne(s) responsable(s)

Date estimée de fin

Suivi par AQ des actions correctrices

LES EXIGENCES DU RAPPORT D'AUDIT

C'est le produit final de l'audit et du département AQ.

Il doit être de la meilleure qualité possible.

Il doit être l'image exacte de l'audit.

Il doit être compréhensible par les audités et leur hiérarchie.

IL doit apporter une valeur ajoutée.

CERTIFICAT D'AUDIT

Format spécifique

Destiné à être inséré dans la documentation de l'étude

Contenu simple indiquant qu'un audit a été réalisé, pas ses conclusions

- Titre de l'étude

- Numéro de l'étude

- Type d'audit réalisé

- Numéro de référence interne de l'audit

- Identité de(s) l'auditeur(s)

- Date et lieu de l'audit

- Date de distribution du rapport d'audit

- Date du certificat

- Signature par le management de l'AQ