

AUDIT D'UNE CRO
PAR UN LABORATOIRE PROMOTEUR

Document synthétique réalisé par le Comité de pilotage de l'ANAT / 2022

LES PRESTATIONS D'UNE CRO EN ESSAIS CLINIQUES

- ✓ Monitoring (sur site, à distance, risk based monitoring)
- ✓ Data management
- ✓ Biostatistiques
- ✓ Randomisation centralisée (IVRS)
- ✓ Laboratoire centralisé
- ✓ Rédaction médicale
- ✓ Gestion des unités thérapeutiques
- ✓ Essais de phase 1
- ✓ Audits
- ✓ Conduite de projet

AUDIT D'UNE CRO

- Pourquoi auditer les sociétés de services « CRO » ?
- Quelles CRO auditer ?
- Quand les auditer ?
- Les prestations couramment confiées à des CRO.
- Exemples de référentiels utiliser en l'audit
- La notification de l'audit.
- La préparation de l'audit.
- La réunion d'initiation d'audit.
- L'organisation.
- Le personnel
- La politique qualité
- Les procédures opératoires standards
- Les documents de références
- Les locaux
- Les équipements
- Le dossier de l'essai
- Points particuliers à vérifier lors d'un audit de data management
- La fin de l'audit
- Le rapport d'audit

POURQUOI AUDITER LES CRO ?

- **Le promoteur d'un essai clinique est tenu de réaliser des audits pour l'ensemble des activités en recherche clinique afin de garantir la qualité des données de l'essai :**

ICH GCP E6 – 5.1.1 :

« The sponsor is responsible for implementing and maintaining quality assurance and quality control systems with written SOPs to ensure that trials are conducted and data are generated, documented (recorded), and reported in compliance with the protocol, GCP and the applicable regulatory requirements »

- **Le promoteur d'un essai clinique est responsable de la qualité des activités sous-traitées à des sociétés de services :**

ICH GCP E6 – 5.2.1 :

« A sponsor may transfer any or all of the sponsor's trial related duties and functions, but the ultimate responsibility for the quality and integrity of the trial data always resides with the sponsor ».

POURQUOI AUDITER LES CRO ? (Suite)

- **Les sociétés de services impliquées dans des activités de recherche clinique sont tenues de mettre en place un système d'assurance qualité garantissant la fiabilité des processus en place.**

ICH GCP E6 – 5.2.1 :

« The CRO should implement quality assurance and quality control »

- **Les sociétés de services impliquées dans des activités de recherche clinique sont tenues de suivre le guideline ICH E6
« Good Clinical Practice »**

ICH GCP E6 – 5.2.4 :

« All references to a sponsor in this guidance also apply to a CRO to the extent that a CRO has assumed the trial-related duties and functions of a sponsor ».

OBJECTIFS DE L'AUDIT D'UNE CRO

Garantir que les standards de la société de services sont à un niveau au moins équivalent à ceux du promoteur.

S'assurer du respect des standards internationaux et obligations réglementaires en matière de recherche clinique.

Garantir que le coût de la prestation est en rapport avec les standards proposés par la société de services.

S'assurer du respect des engagements définis dans le cahier des charges de prestations.

LES CRO A AUDITER

CRO impliquées dans la gestion de données clés.

CRO impliquées dans la gestion de processus clés ou nouveaux.

CRO spécialisées en phases précoces (I/ II).

Essai(s) pivot(s).

Essai(s) pour enregistrement.

CRO n'ayant jamais fait l'objet d'audit

Audits « for cause »

QUAND AUDITER UNE CRO ?

Plan d'audits

- *En général 2 auditeurs pendant 2 jours*
- *Possibilité d'impliquer une personne spécialiste du domaine audité (par exemple Data Manager)*
- *Possibilité de collaboration auditeurs BPC, BPF, BPL*

Avant le démarrage de la prestation : qualification.

Pendant la prestation : à un moment compatible avec la mise en place d'actions correctives.

En fin de prestation : pour évaluer la prestation dans son ensemble et définir une liste de « *preferred vendor* ».

Audits « For cause »

Préparation d'une inspection.

REFERENTIELS UTILISES (EXEMPLES)

Guidelines ICH

- ICH E6 « GCP » : Toutes activités de recherche clinique (CPMP/ICH/135/95)
- ICH E2 « Clinical Safety Data Management » : gestion des Adverses Events
- ICH E9 « Statistical Principles For Clinical Trials » : Statistiques

Directives 2001/20/CE et 2003/94/CE

Norme ISO 9000 version 2000 : « système de management de la qualité »

Bonnes Pratiques de Fabrication Européennes (Annexe 13)

Guide de Bonne Exécution des Analyses

Code of Federal Regulations (CFR title 21) : essais sous IND

NOTIFICATION DE L'AUDIT A LA CRO

Définir une date prévisionnelle de l'audit dans le plan d'audit

Affiner la date de l'audit avec l'Equipe Projet Interne au fur et à mesure de l'avancement de l'essai

Notification de l'audit à la CRO par l'Equipe Projet et détermination des dates définitives

Courrier de confirmation de l'audit précisant :

- Qui conduira l'audit et les dates retenues ?
- Les raisons de l'audit
- Les documents qui devront être mis à la disposition de l'auditeur
- Les personnes de la CRO dont la présence est souhaitée
- Les horaires des réunions : présentation, en cours d'audit, debriefing
- Les locaux qui seront visités
- Les coordonnées de l'auditeur « Lead » pour toute question complémentaire

LA PREPARATION DE L'AUDIT

Réunion avec l'équipe projet » pour connaître « l'historique » de la prestation et les éventuels problèmes rencontrés

Lire le contrat et surtout le cahier des charges de prestation

Lire les comptes-rendus de réunions et tout document disponible chez le promoteur et faisant état de l'avancement de la prestation

Le cas échéant, prendre connaissance des procédures opératoires standards utilisées par la CRO dans le cadre de la prestation

Relire les référentiels réglementaires en rapport avec la prestation

- *Textes légaux: Directives Européennes, lois locales, etc.*
- *Standards ICH : E6, ...*
- *Bonnes Pratiques de Fabrication Européennes (annexe 13)*
- *Normes ISO 9000 version 2000*

LA PREPARATION DE L'AUDIT (SUITE)

Lire les documents généraux de l'essai : protocole, cahier d'observation, etc.

Lire les documents de l'essai spécifique à la prestation : plan de monitoring, descriptif de la base de données, convention de saisie des données, liste des programmes de cohérence automatiques, etc.

Lire les éventuels rapports d'audits précédents

Lire la procédure d'audit de CRO et la check-list d'audit associée

REUNION D'INITIATION DE L'AUDIT

Expliquer la raison de l'audit

Se mettre d'accord sur le calendrier de l'audit et les personnes de la CRO qui devront être disponibles

S'assurer que l'ensemble des documents requis pour l'audit sont bien disponibles

Présentation de la CRO :

- *Historique*
- *Domaines d'activités et départements associés*
- *Taille de la société : chiffre d'affaire, personnel*
- *Locaux et de l'équipement*
- *Certifications officielles – Accréditations*
(ex : ISO 9000, contrôles qualité externes)

ACTIVITES DE L'AUDIT VERIFICATION DE L'ORGANISATION

Engagement qualité de la Direction

- *Politique et objectifs qualité*
- *Satisfaction des exigences client et respect des exigences réglementaires*
- *Mise en place d'un SMQ documenté*
- *Mise à disposition des ressources nécessaires à la conduite des activités*
- *Réalisation de revue de direction*

Organigrammes détaillés et à jour

Mission de chaque département

Objectifs de chaque département

- *Y compris objectifs qualité*

Descriptif des interfaces entre départements

ACTIVITES DE L'AUDIT

VERIFICATION DES RESSOURCES HUMAINES

Ressources en adéquation avec les types d'activités proposées et leur volume

Définitions de fonctions

- *Reflétant l'organisation en place*
- *Communiquées aux intéressés*

Curriculum Vitae du personnel impliqué dans le projet sous-traité

- *Mis à jour et signé*
- *Qualification du personnel*

Formations internes et externes

- *Documentées en totalité*
- *En adéquation avec la fonction*
- *Formations spécifiques au projet sous-traité : pathologie à l'essai, protocole, procédures du promoteur, etc.*

ACTIVITES DE L'AUDIT

VERIFICATION DE LA POLITIQUE QUALITE

Assurance Qualité

- *Département ou consultant indépendants*
- *Mission : audits et gestion des procédures*
- *Politique qualité*

Manuel qualité

Réalisation d'audits internes et de prestataires

Procédures d'audits

Plan d'audits

Politique qualité communiquée et comprise de tous

Evaluation régulière des paramètres qualité par la direction

Résultats des audits internes portant sur un essai communiqués au promoteur concerné

ACTIVITES DE L'AUDIT

VERIFICATION DES PROCEDURES OPERATOIRES STANDARD (SOPs)

Existence des SOPs

Mises à jour des SOPs

Couvrant toutes les activités clés de la société de services

Ne pas oublier :

- *Procédure des procédures : rédaction, validation, approbation, revue régulière, communication, retrait des procédures périmées*
- *Formation du personnel y compris aux procédures*
- *Validation et maintenance des logiciels et équipements*

Conformes aux standards du promoteur

Communication au personnel

- *Papier, Intranet*
- *Mise à disposition des procédures nécessaires à leurs activités*

Archivage

ACTIVITES DE L'AUDIT

VERIFICATION DES DOCUMENTS DE REFERENCES

Mise à disposition du personnel des textes réglementaires, standards, ouvrages scientifiques et techniques nécessaires à leurs activités

Maintien d'une liste de référentiels

Mise à jour de ces référentiels

Veille réglementaire

ACTIVITES DE L'AUDIT VERIFICATION DES LOCAUX

Accès sécurisé

Registre des visiteurs : heure d'entrée et de sortie

Protection contre l'incendie et les inondations

Contrôle de la température et de l'hygrométrie

- *Archives*
- *Salles informatiques*
- *Laboratoires*

Adéquation des locaux pour les activités réalisées

ACTIVITES DE L'AUDIT

VERIFICATION DES EQUIPEMENTS

Adéquation des équipements pour les activités réalisées

Accès sécurisé : mots de passe

Validation des installations

Exemple : - système de télémétrie

- logiciel de gestion des données

Validation des applications informatiques développées en interne

Maintenance des équipements

- Maintenance interne

- Contrats de maintenance

Calibration des équipements

- Procédure

- Enregistrements des calibrations

Manuels opératoires disponibles à proximité de chaque poste de travail

« Disaster recovery » procédure

Sauvegardes informatiques

- Internes

- Externes

ACTIVITES DE L'AUDIT VERIFICATION DU DOSSIER DE L'ESSAI

Confidentialité des documents assurée pendant et en fin de prestation

- *Dossiers non visibles par des visiteurs*

- *Accès limité au management et personnel impliqué dans le projet*

Sécurité des documents

Organisation conforme aux standards du promoteur

Modalités de transfert au promoteur

Durée d'archivage

ACTIVITES DE L'AUDIT VERIFICATION DU DATA MANAGEMENT

Conception de la base de données

- Validation du système sur lequel la base est développée
- Structure de la base documentée
- Tests de la base spécifique à l'essai et validation documentés
- Approbation de la mise en production
- Contient toutes les données du CRF
- Caractères alphanumériques compatibles avec les données du CRF
- Taille des champs de la base appropriés
- Documentation des modifications apportées en cours de processus

ACTIVITES DE L'AUDIT VERIFICATION DU DATA MANAGEMENT (SUITE)

Saisie des données

- Convention de saisie documentée
- Tests de saisie réalisés à partir de « CRF tests » et documentés
- Réalisation de double saisie
 - 2 opérateurs de saisies indépendants
 - Double saisie interactive
- Mises à jour des conventions de saisie
- Formation des opérateurs de saisie
- Audit trail
- Documentation sur les pages de CRF des opérateurs de saisie
- Processus de comparaison des bases 1 et 2
- Pas d'interprétation des données !!!!

ACTIVITES DE L'AUDIT

VERIFICATION DU DATA MANAGEMENT (SUITE)

Tests de cohérence automatiques

- Suffisant pour déceler l'ensemble des incohérences possibles
- Tests et validation avant mise en production
- Documentation des tests réalisés
- Adaptation des tests au fur et à mesure de l'avancement du projet
- Change control
- Validation des questions posées aux investigateurs dans les Data Clarification Forms (DCF)

Codage des données

- *Dictionnaires utilisés compatibles avec ceux du promoteur ou utilisés pour des essais antérieurs*
- *Formation des personnes chargées du codage*
- *Validation des systèmes de codage automatique (« Interactive Coding »)*

ACTIVITES DE L'AUDIT VERIFICATION DU DATA MANAGEMENT (SUITE)

Circuit des CRFs et des demandes de corrections (DCF)

- Traçabilité des DCFs envoyés
- Contrôle qualité à réception des CRFs et DCFs : pages manquantes, données illisibles...
- Documentation des contrôles qualité
- Tracking et documentation des CRFs/DCF/pages reçues

Validation finale de la base de données et gel

- Processus de validation de la base par la CRO
- Validation finale par le promoteur
- Pré requis pour le gel de la base
- Validation du transfert de base de la CRO au promoteur

FIN DE L'AUDIT

Réunion de fin d'audit

- *Management de la société de services*
- *Personnel en charge du projet*

Présentation des points positifs et des actions correctives à mettre en place

Clarification des points pour lesquels des réponses complémentaires sont nécessaires

Engagement de la direction sur les actions à mettre en œuvre

RAPPORT D'AUDIT

Reporting immédiat au management du promoteur, des points concernant la sécurité des patients ou la validité des données.

Réunion de debriefing avec l'Equipe Projet interne

Rapport d'audit destiné à l'Equipe Projet interne : dégager aussi les points positifs.

Prévoir un extrait de rapport destiné à la CRO

Les réponses apportées par la CRO au rapport d'audit sont à transmettre à l'Equipe Projet qui consolide ces réponses avec ses propres réponses

Envoi des réponses consolidées à l'assurance qualité

Rédaction d'une note de synthèse destinée au management du promoteur