



GIRCI

Groupement Interrégional
de Recherche Clinique et d'Innovation

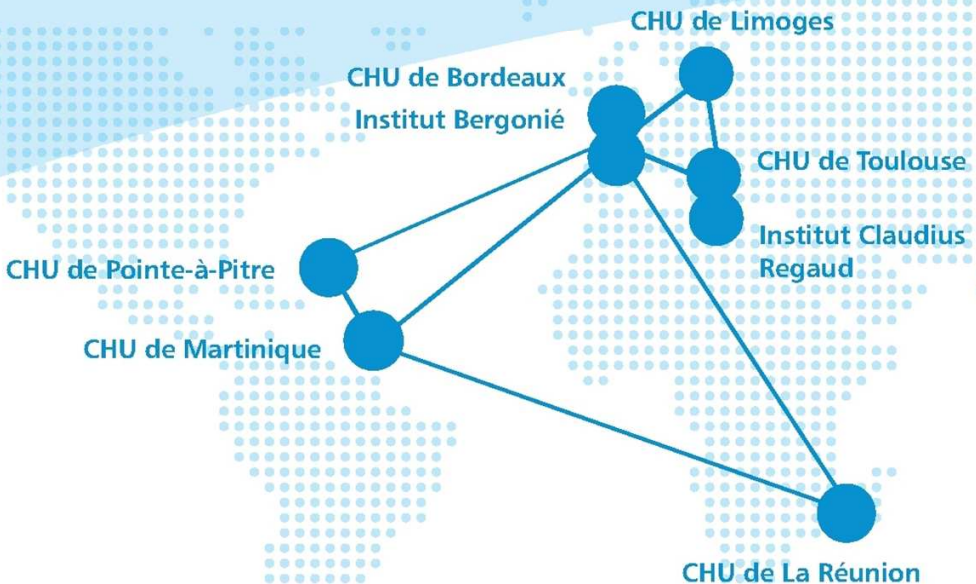
SOOM Sud-Ouest Outre-Mer



Les guides du GIRCI SOOM

Comment se préparer...

à un audit





PREAMBULE

Ce guide est la production du groupe de travail « **De la Démarche Qualité au Management par la Qualité** » du Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation Sud-Ouest Outre-Mer (GIRCI SOOM).

Ce guide non-exhaustif a pour buts de :

- Définir et présenter les objectifs et les étapes d'un audit ou d'une inspection du promoteur (Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation « DRI/DRCI ») ou d'un site investigateur (services cliniques, pharmacie,...).
- Proposer une marche à suivre aux personnels des DRI/DRCI et des sites investigateurs du GIRCI SOOM afin d'assurer le bon déroulement d'une inspection ou d'un audit.

L'inspection est un contrôle officiel réalisé par les inspecteurs d'une autorité compétente « AC » (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), European Medicines Agency (EMA – Agence Européenne du médicament), Food and Drug Administration (FDA – Agence Américaine du médicament), alors que l'audit est un contrôle indépendant réalisé par des auditeurs internes (au sein de la structure auditée) ou par des auditeurs externes (laboratoire pharmaceutique, financeur, société prestataire de service, etc.).

L'objectif principal d'un audit ou d'une inspection est : « **la vérification du respect des exigences réglementaires en rapport avec la réalisation d'une recherche clinique et la vérification de la protection et de la sécurité des personnes qui s'y prêtent** ».

Ce guide ne se substitue pas aux référentiels applicables ainsi qu'aux procédures propres à chaque établissement.

Sources : ansm.fr et afnor.org

SOMMAIRE

1.	Définition d'un audit	4
2.	Contexte d'un audit	4
3.	Objectifs d'un audit	5
4.	Types d'audit	5
5.	Déroulement d'un audit - Conduite à tenir par le personnel audité	6
6.	Exemples d'écart observés lors des audits d'études cliniques ..	9
	6.1. Documentation essentielle.....	9
	6.2. Consentements	9
	6.3. Produits à l'étude	9
	6.4. Vigilance	9
	6.5. Autres écarts	9
7.	Conclusion	9

ABRÉVIATIONS

AC : Autorité Compétente
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARC : Attaché(e) de Recherche Clinique
BPC : Bonnes Pratiques Cliniques
CRF : Case Report Form
CRO : Contract Research Organisation
CSP : Code de la Santé Publique
DRCI : Délégation de la Recherche Clinique et de l'Innovation
DRI : Direction de la Recherche et de l'Innovation
EIG : Effet Indésirable Grave
EMA : European Medicines Agency
EudraCT : European Clinical Trials database
FDA : Food and Drug Administration
VRB : Volontaires Recherches Biomédicales



1. DÉFINITIONS D'UN AUDIT

Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) chap.1.4 : « Examen systématique et indépendant des activités et des documents relatifs à une étude clinique, pour déterminer si les activités ont été conduites et les données, enregistrées, analysées et reportées selon le protocole, les procédures opératoires, les BPC et la réglementation applicable ».

ISO 9000 : « Processus méthodique, indépendant et documenté permettant d'obtenir des preuves d'audit et de les évaluer de manière objective pour déterminer dans quelles mesures les critères d'audit sont satisfaits ».

Les audits peuvent être classés comme suit :

- **Audit Interne** : réalisé par le référent qualité de la DRI/DRCI (auditeur avec une compétence appropriée pour conduire correctement les audits).
- **Audit Externe** : réalisé par un partenaire extérieur (laboratoire pharmaceutique, financeur, société prestataire de service,...).

2. CONTEXTE D'UN AUDIT

Un audit est un outil d'amélioration continue au sein d'une structure.

Un audit peut être prévu dans le plan annuel d'audit (audit de routine) ou déclenché suite à des anomalies constatées ou suite à des remontées des ARCs moniteurs.

Un prestataire extérieur peut aussi solliciter un audit pour une étude en cours ou pour la mise en place d'une étude.

- **Critères de choix de l'étude à auditer**
 - * Audit de routine selon la politique qualité en vigueur.
 - * Etude devant faire l'objet d'un dossier d'enregistrement.
 - * Etude dont certaines données recueillies sont douteuses (suspicion de fraude, non-conformité majeure relevée par l'AR).
 - * Etude complexe (logistique).
- **Critères de choix du centre investigateur à auditer (en cas d'étude multicentrique)**
 - * Audit de routine (sondage par tirage au sort).
 - * Audit des centres qui ont le plus recruté ou qui ont des difficultés à inclure.
 - * Audit en fonction des résultats des précédents audits/visites de monitoring.



3. OBJECTIFS D'UN AUDIT

Un audit est un outil d'amélioration continue ; il permet de :

- Vérifier le respect des exigences réglementaires et législatives.
- Vérifier le respect de la protection des personnes qui se prêtent à une recherche clinique.
- Vérifier la qualité des données recueillies.
- Vérifier les systèmes qualité mis en place (indicateurs qualité, plan qualité, tableau des actions correctives).
- Vérifier la réalisation du contrôle qualité (monitoring) et de son efficacité.

4. TYPE D'AUDIT

1.1. Audit d'étude : qui peut être réalisé chez un promoteur (DRI/DRCI) et/ou chez un investigateur.

Exemples d'éléments vérifiés lors d'un audit d'étude

Audit étude chez un <u>promoteur</u> (DRI/DRCI)	Audit étude chez un <u>investigateur</u>
Qualification du personnel	Qualification du personnel
Documents essentiels, « dossier central de l'étude »	Documents essentiels, classeur « investigateur »
Aspects technico-réglementaires	Circuit du patient (modalités d'information et de recueil du consentement, inclusion, suivi,...)
Vigilance (circuit de traitement et de déclaration aux autorités des événements indésirables)	Vigilance (notification des événements indésirables au promoteur)
Gestion des données (data-management, analyses statistiques)	Gestion des données (dossiers sources, CRF,...)
Gestion des unités de traitement	Gestion des unités de traitement (en lien avec la pharmacie)
Monitoring	Gestion des échantillons biologiques/imagerie
Aspects financiers (construction du budget, suivi des dépenses,...)	Insu, randomisation, confidentialité, anonymat

1.2. Audit du système qualité

Ce type d'audit peut être réalisé à différents niveaux :

- Audit de l'ensemble du système qualité (dans une démarche de certification type ISO9001 par exemple),
- Audit de processus (audit d'une partie du système) : évaluation des indicateurs de performance liés au processus audité et des actions mises en place pour l'atteinte des objectifs.
- Audit de procédure : vérification de l'application et de la véracité d'une procédure du système qualité.

5. DÉROULEMENT D'UN AUDIT CONDUITE À TENIR PAR LE PERSONNEL AUDITÉ

Le processus classique d'un audit se déroule en 3 phases :

1. Phase de pré-audit
2. Phase d'audit sur site
3. Phase post-audit



5.1. Phase de pré-audit :

Programmation de l'audit : l'auditeur (interne ou externe) notifie par mail au responsable de la structure auditée:

- la date d'audit (après accord des deux parties),
- le type d'audit (étude, système) qui va être réalisé,
- le plan de l'audit (liste des documents à préparer/à transmettre + liste des personnes à rencontrer).

Pour être habilité à réaliser des audits, l'auditeur doit :

- a) Être indépendant de la recherche et des systèmes audités ;
- b) Avoir une compétence appropriée pour conduire correctement les audits. Cette compétence est documentée. (Cf. chapitre. 5.19.2 BPC)

Conduite à tenir avant audit : le responsable de la structure auditée prépare l'audit en fonction du plan transmis par les auditeurs comme suit :

- S'assurer que toutes les personnes concernées ont été bien informées du déroulement d'un audit.
- Répartir les tâches aux personnes concernées suivant le plan d'audit.
- Préparer l'audit :
 - * faire un état des lieux des différents aspects qui vont être audités ;
 - * s'assurer que toute la documentation est disponible ;
 - * réserver si besoin 1 ou 2 ordinateurs portables et, en cas d'audit externe, prévoir des droits d'accès « temporaires » aux bases de données pour les auditeurs (en lien avec le service informatique de l'établissement). Si cela n'est pas possible, accéder aux bases de données avec son propre compte mais en gardant toujours la main lors de la consultation des documents et des données ;
 - * régler, dans la mesure du possible, toutes les annotations en suspens présentes sur les dossiers (CRF en particulier) avant l'arrivée des auditeurs ;
 - * mettre en place les actions correctives nécessaires et possibles aux écarts constatés.
- S'assurer (la veille de l'audit) que les locaux soient propres, éclairés, rangés et veiller à ce que tous les placards des salles soient fermés à clé.



5.2. Phase d'audit sur site

Durée d'audit : 1 à 2 jours en moyenne

Intervenants : 1 ou 2 auditeurs en général + personnel audité (suivant le programme de l'audit).

Étapes d'un audit :

- Réunion d'ouverture : les auditeurs rappellent au personnel concerné le plan et les objectifs de l'audit.
- Entretiens des auditeurs avec le personnel audité sur les activités et le fonctionnement de leur secteur.
- Analyse par les auditeurs (en fonction du type d'audit) des éléments cités dans le plan d'audit : système documentaire, classeur investigateur, classeur promoteur, etc.
- Réunion de clôture : les auditeurs exposent et échangent avec le responsable de la structure et les personnes auditées les principales observations relevées lors de l'audit.

Conduite à tenir pendant l'audit :

Le personnel audité doit :

- se montrer disponible à tout instant et collaborer avec les auditeurs en répondant aux questions posées de manière brève et concise (si besoin ne pas hésiter à demander de répéter une question si elle n'est pas comprise).
- se montrer transparent, discret et professionnel (maîtrise du champ de compétences).
- accepter les observations émanant de la part des auditeurs (tout en argumentant son point de vue et restant dans le sujet ou l'objet de l'observation). Il ne doit pas incriminer autrui et doit rester neutre. Il ne doit pas paniquer (si besoin reformuler).

Le personnel audité est incité à prendre des notes autant que possible tout en adoptant une position d'écoute.

Aspects logistiques :

- Prévenir les autres membres de l'équipe de la présence d'auditeur(s) dans les locaux.
- Mettre à disposition des auditeurs un ordinateur portable /photocopieuse/téléphone/accès internet + autres demandes des auditeurs (si besoin).
- La documentation doit être disponible, bien rangée et d'accès facile.
- L'organigramme, le classeur personnel, les procédures qualité, les procédures propres à chaque secteur, les documents sources, les consentements (selon le lieu d'audit) doivent être disponibles au moment de l'audit.





5.3. Phase post-audit :

Rapport d'audit : les auditeurs transmettent l'ensemble des observations évoquées lors de la réunion de clôture sous forme de rapport d'audit au responsable de la structure auditée (environ 2 semaines après l'audit). Le rapport d'audit est accompagné d'un certificat d'audit.

Classification des écarts relevés lors d'un audit :

La classification des écarts est formalisée dans le système qualité de la structure responsable de la conduite de l'audit. Ci-dessous, un exemple de classification des écarts relevés lors d'un audit :

Non-Conformité : non-satisfaction d'une exigence du référentiel touchant l'organisation, l'application ou la formalisation du Système de Management et entraînant un risque avéré (c'est-à-dire fondé sur des éléments objectifs) de non-respect, récurrent ou unique en cas de risque très important, d'une exigence spécifiée.

Remarque : non-satisfaction d'une exigence du référentiel n'entraînant pas de risque important de non-respect d'une exigence spécifiée.

Point Sensible : élément du Système de Management sur lequel des preuves d'audit montrent que l'organisme, actuellement conforme, risque de ne plus atteindre les exigences du référentiel à court ou moyen terme. Un point sensible sera réévalué à l'audit suivant.

Piste de Progrès : voie identifiée sur laquelle l'organisme peut progresser :

- soit pour dépasser les exigences du référentiel d'audit pour un élément de son Système de Management de la Qualité,
- soit d'améliorer la performance d'un élément de son Système de Management sans toutefois dépasser les exigences du référentiel d'audit.

Conduite à tenir après un audit :

- Le responsable de la structure auditée organise (dans la semaine qui suit la fin de l'audit) une réunion avec les membres de son équipe afin de :
 - * Remercier le personnel pour son implication dans la préparation et la conduite de l'audit.
 - * Communiquer sur les observations énoncées lors de la réunion de clôture et qui ont été relevées lors de l'audit (points forts ou écarts).
 - * Désigner (en attendant l'émission du rapport d'audit) les personnes responsables de répondre et mettre en place les mesures correctives concernant les écarts,
 - * Revoir (si nécessaire) le fonctionnement (organisation) interne de la structure auditée.
- Les personnes auditées répondent au rapport d'audit (environ 1 mois après réception de celui-ci) avec des réponses (mesures correctives) par rapport aux écarts relevés lors de l'audit avec un calendrier pour la mise en place de ces actions.
- Le certificat d'audit est rangé dans la documentation essentielle de l'étude. Quant au rapport d'audit, il est conservé par le Responsable Qualité. Il sera fourni aux inspecteurs si demandé.



6. EXEMPLES D'ÉCARTS OBSERVÉS LORS DES AUDITS D'ÉTUDES CLINIQUES



6.1. Documentation essentielle

- Insuffisance dans la traçabilité (dates, versions,...) des documents de référence (Protocole, Brochure Investigateur).
- Documents essentiels manquants dans le Classeur Investigateur, Classeur Promoteur.
- Absence de mise à jour des informations dans la brochure investigateur.
- Délégation de tâches par l'investigateur principal aux membres de son équipe non documentée.

6.2. Consentements

- Consentement absent/perdu sur site.
- Consentement non complété par l'un des titulaires de l'exercice de l'autorité parentale.
- Erreur de version du consentement signé.

6.3 Produits à l'étude

- Echange de traitement.
- Date de conservation expirée.
- Ordre d'allocation non respecté.
- Chaîne du froid non respectée.
- Comptabilité du produit imprécise.

6.4. Vigilance

- EIG non notifié au promoteur.
- Brochure investigateur non actualisée sur les données de sécurité.

6.5 Autres écarts

- Inclusions avant avis favorable CPP/autorisation ANSM.
- Présence de données nominatives chez le promoteur.
- Monitoring sur site inexistant ou insuffisant.
- Calendrier de suivi des patients non respecté.
- Réalisation d'une analyse intermédiaire qui n'était pas initialement prévue (en dehors d'une alerte de sécurité majeure).
- Non-respect de la réalisation des comités de surveillance / commissions médicales
- Non-respect de ce qui est écrit dans le protocole

7. CONCLUSION

Malgré les contraintes liées à la préparation et à la réalisation d'une inspection ou d'un audit, ces processus représentent un moment important dans la vie d'une étude ou d'une structure de recherche (certification, organisation des activités...); il s'agit d'une opportunité indispensable d'amélioration.

Un audit, voire même une inspection, permet de faire un point sur l'organisation d'une équipe, sur les pratiques et sur les méthodes de travail; il s'agit d'une étape constructive.

On ne doit pas avoir peur; mais on doit appréhender un audit ou une inspection avec un esprit positif, ouvert et disponible!

