



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER

Version 2.0—Octobre 2018

LE GUIDE



COMMENT
SE PRÉPARER...

À UNE INSPECTION

OU À UN AUDIT



GROUPEMENT INTERRÉGIONAL DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION SUD-OUEST OUTRE-MER HOSPITALIER



**Comment se préparer à une inspection
en recherche clinique**

page 3

**Comment se préparer à un audit
en recherche clinique**

page 15



COMMENT SE PRÉPARER...

À UNE INSPECTION
EN RECHERCHE CLINIQUE



Comment se préparer... à une inspection en recherche clinique

PREAMBULE

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** ».*

**Sources : ansm.fr et afnor.org*



Ce guide est la production du Groupe de travail « Management de la qualité » du Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation Sud-Ouest Outre-Mer Hospitalier (GIRCI SOHO).

Non exhaustif, il a pour buts de :

- ◆ Définir et présenter les objectifs et les étapes 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 SOHO afin d'assurer le bon déroulement d'une inspection.

Destiné à tout personnel de recherche clinique, il ne se substitue pas aux référentiels applicables ainsi qu'aux procédures propres à chaque établissement.

SOMMAIRE

Définition d'une inspection.....	6
Contexte d'une inspection.....	7
Objectifs d'une inspection.....	7
Déroulement d'une inspection - Conduite à tenir par le personnel inspecté.....	8
Exemples d'écarts observés lors des inspections d'études clinique.....	12
Check-list de documents à préparer pour une inspection (dans un service clinique ou dans une Direction de la Recherche).....	13
Conclusion.....	13

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

RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données 23.05.2018

VRB : Volontaires Recherches Biomédicales

1 - DEFINITION D'UNE INSPECTION

Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) chap.1.28 : « Contrôle officiel par les autorités compétentes des documents, des locaux et matériels, des enregistrements et de toutes les autres ressources considérées par ces autorités comme étant en rapport avec la recherche biomédicale. Ceux-ci peuvent se trouver dans les lieux de recherches, dans les locaux du promoteur ou de l'organisme prestataire de services ou dans tout autre lieu impliqué dans l'essai [...] ».

Les inspecteurs d'une autorité compétente « AC » peuvent par exemple provenir de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), de l'European Medicines Agency (EMA – Agence Européenne du médicament), de la Food and Drug Administration (FDA – Agence Américaine du médicament),...

Les référentiels applicables (textes opposables dans le champ d'application d'une inspection) sont les suivants :

- La loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, modifiée par la loi n°2012-300 du 5 mars 2012
- La loi « informatique et libertés » n°78/17 du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004
- Le rectificatif au règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE (règlement général sur la protection des données)
- La décision du 5 janvier 2006 portant homologation d'une méthodologie de référence pour les traitements de données personnelles opérées dans le cadre des recherches (impliquant la personne humaine) –méthodologie de référence MR-001, modifiée par délibération n°2016-262 du 21 juillet 2016
- La décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur les médicaments à usage humain
- Les bonnes pratiques de fabrication (décision du 13 janvier 2011)
- L'arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux.
- Le protocole en cours
- Le système qualité de l'organisation

2 - CONTEXTE D'UNE INSPECTION

- Dans le cadre du programme annuel d'inspections
- A la suite d'un signalement ou d'une saisine
- L'inspection peut être à l'origine du déclenchement de suites administratives, pénales ou ordinales, mais aussi d'injonctions

3 - OBJECTIFS D'UNE INSPECTION

- Vérification du respect des exigences règlementaires et législatives
- Vérification de la protection des personnes qui se prêtent à une recherche clinique
- Evaluation de la fiabilité des données
- Appréciation de la conformité des pratiques des opérateurs (industriels, établissements de santé, cliniciens, promoteurs d'essais...) aux bonnes pratiques ou aux référentiels en vigueur pour une activité, un produit ou un essai clinique ou non-clinique, pour s'assurer de la capacité de l'opérateur à produire des données et/ou des produits de santé de qualité
- Réalisation d'investigations techniques à la suite du signalement d'un défaut qualité, d'un incident ou d'un événement particulièrement significatif
- Recueil des faits nécessaires à la conduite d'actions administratives telles que des avis techniques, certificats (établissement, renouvellement ou retrait), décisions de police sanitaire sur des produits de santé, mises en demeure, voire suspensions d'une activité à l'origine d'un risque

4 - DEROULEMENT D'UNE INSPECTION CONDUITE A TENIR PAR LE PERSONNEL INSPECTE

Le processus classique d'une inspection se déroule en 3 phases :

4.1. Phase de pré-inspection

4.2. Phase d'inspection sur site

4.3. Phase post-inspection

4.1. Phase de pré-inspection

Premier contact :

Il a lieu entre l'inspecteur de l'AC et le responsable de l'entité inspectée, pour convenir d'une date d'inspection (sauf s'il s'agit d'une inspection inopinée).

Article L5313-1 du CSP

« L'agence désigne, parmi ses agents, des inspecteurs qui contrôlent l'application des lois et règlements, notamment l'application des règles de bonnes pratiques définies par décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ou par arrêté du ministre chargé de la santé en application du présent code, ainsi que des normes concernant les dispositifs médicaux, transposant les normes européennes harmonisées dont les références ont été publiées au Journal officiel de la République française, relatifs aux activités et aux produits mentionnés à l'article [L. 5311-1](#). Ils sont également chargés de procéder au recueil des informations nécessaires à l'exercice des missions de l'agence définies aux articles L. 5311-1 et L. 5311-2, ainsi qu'aux contrôles mentionnés à l'article L. 5311-2. Les dispositions des articles [L. 1421-2](#), [L. 1421-3](#), [L. 5127-2](#) et [L. 5425-1](#) sont applicables à l'exercice de cette mission. Les inspections sont réalisées conformément aux bonnes pratiques définies par le directeur général de l'agence. Ils peuvent être assistés par des experts désignés par le directeur général de l'agence et procéder à des inspections conjointes avec des agents appartenant aux services de l'Etat et de ses établissements publics. »

Notification officielle de la date d'inspection :

La notification de la date et du plan d'inspection (liste des documents à transmettre + liste des personnes que les inspecteurs souhaitent rencontrer), est envoyée par courrier par le responsable de l'AC, au responsable de l'entité inspectée.

Conduite à tenir avant l'inspection :

Le responsable de la structure inspectée doit informer le promoteur de l'étude et sa Direction de la Recherche et de l'Innovation. Il prépare l'inspection (en collaboration avec le personnel concerné) en fonction du plan transmis par les inspecteurs de l'AC comme suit :

- S'assurer que toutes les personnes concernées ont été bien informées qu'il y aura une inspection, et les sensibiliser au déroulement de l'inspection
- Prévoir le cas échéant un traducteur pour fluidifier les échanges avec les inspecteurs (langue anglaise)

Constituer un groupe de travail qui prépare l'inspection, coordonné si possible par un référent qualité :

- Faire un état des lieux des différents sites qui vont être inspectés
- S'assurer que toute la documentation est disponible
- Régler, dans la mesure du possible, toutes les annotations en suspens présentes sur les dossiers (CRF en particulier) avant l'arrivée des inspecteurs
- Mettre en place les actions correctives nécessaires et possibles aux écarts constatés
- Tout mettre en œuvre pour répondre aux questions des inspecteurs (solicitation des personnes concernées)

Régler les aspects logistiques :

- Réserver une salle pour installer les inspecteurs
- Mettre à disposition boissons et café dans la salle de pause
- Réserver si besoin un ou deux ordinateurs portables et prévoir des droits d'accès « temporaires » aux bases de données pour les inspecteurs (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
- S'assurer que les inspecteurs ont accès au dossier médical informatique des patients et à tout document nécessaire
- La veille de l'inspection, s'assurer que les locaux soient propres, éclairés, rangés et veiller à ce que tous les placards des salles soient fermés à clé

4.2. Phase d'inspection sur site

Durée d'inspection :

2 à 3 jours sur site, en moyenne.

Intervenants :

Un ou plusieurs inspecteurs de l'AC en général + personnel de l'entité inspectée concernée par l'inspection (suivant le programme de l'inspection).

Etapes d'une inspection :

- Réunion d'ouverture : les inspecteurs de l'AC rappellent au personnel concerné le plan et les objectifs de l'inspection
- Visite des locaux
- Entretiens des inspecteurs de l'AC avec le personnel inspecté sur les activités et le fonctionnement de leur secteur
- Analyse par les inspecteurs de l'AC (en fonction de la nature de l'inspection) des éléments cités dans le plan d'inspection (sauf si inspection inopinée) : système documentaire, logiciel, classeur investigateur, dossiers médicaux, etc
- Réunion de clôture : les inspecteurs de l'AC exposent et échangent avec le responsable du site et les personnes inspectées les principales observations relevées lors de l'inspection

Aspects logistiques :

- Prévenir les autres membres de l'équipe de la présence d'inspecteur(s) dans les locaux
- Mettre à disposition des inspecteurs un ordinateur portable, une photocopieuse, un téléphone, un accès internet + autres demandes des inspecteurs
- La documentation doit être disponible, bien rangée et d'accès facile, l'accès au dossier médical informatique des patients est explicite
- L'organigramme, le classeur personnel, les procédures qualité, les procédures propres à chaque secteur, les documents sources, les consentements (selon le lieu d'inspection), doivent être disponibles au moment de l'inspection
- Respecter les droits des inspecteurs de l'AC en leur donnant accès aux installations

Attitude à adopter par le personnel pendant l'audit :

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

Il doit :

- Se montrer disponible à tout instant et collaborer avec les inspecteurs de l'AC 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 inspecteurs de l'AC, 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)

Droits des inspecteurs :

Quel que soit le type d'inspection, programmée ou inopinée, les inspecteurs de l'AC ont plusieurs droits, notamment :

Droit d'entrée et de visite des locaux inspectés, qui leur permet de réaliser une inspection du site à tout moment.

Droit d'enquête, qui leur permet d'interroger n'importe quel personnel du site inspecté, qui est obligé de coopérer.

Droit d'accès aux données, qui leur permet de :

- Demander/copier tout document nécessaire à l'accomplissement de leurs missions
- Accéder à toute donnée individuelle nécessaire à leurs missions
- Accéder aux bases de données (VRB, EudraCT...)

Tout délit d'obstacle aux fonctions des inspecteurs de l'AC est passible de 1 an d'emprisonnement et de 75000 euros d'amende (art. L.1427-1 du CSP)

4.3 Phase post-inspection

Conduite à tenir après une inspection :

Le responsable de l'entité inspectée organise (dans la semaine qui suit la fin de l'inspection) une réunion avec l'ensemble du personnel pour :

- Remercier le personnel pour son implication dans la préparation et la conduite de l'inspection
- Communiquer les observations énoncées lors de la réunion de clôture et qui ont été relevées lors de l'inspection (points forts ou écarts)
- Désigner (en attendant l'émission du rapport final d'inspection) les personnes responsables de répondre et de mettre en place les mesures correctives concernant les observations
- Revoir (si nécessaire) le fonctionnement (organisation) interne de l'entité inspectée

Rapport préliminaire de l'inspection :

Le rapport d'inspection ne contient que les points évoqués lors de l'inspection. Il est transmis par les inspecteurs de l'AC au responsable de l'entité inspectée avec la liste de l'ensemble des observations relevées lors de l'inspection

Classification des observations relevées lors d'une inspection :

- **Ecart** : observation constatée par rapport à un référentiel opposable.
- **Ecart critique** : conditions, pratiques ou processus **qui portent atteinte aux droits**, à la sécurité ou au bien-être des participants et/ou à la qualité et à l'intégrité des données. Les observations critiques sont considérées comme inacceptables. Conséquences possibles : les données sont refusées et/ou des sanctions administratives ou des poursuites pénales sont engagées
- **Ecart majeur** : conditions, pratiques ou processus **qui peuvent porter atteinte aux droits**, à la sécurité ou au bien être des participants et/ou à la qualité et à l'intégrité des données. Conséquences possibles : les données peuvent être refusées et/ou des sanctions administratives ou poursuites pénales peuvent être engagées.
- **Ecart mineur** : conditions, pratiques ou processus qui ne sont pas susceptibles de porter atteinte aux droits, à la sécurité ou au bien être des participants ni à la qualité et à l'intégrité des données. Conséquence possible : Indique le besoin d'améliorations des conditions, pratiques et processus.
- **Remarque** : observation qui ne peut être caractérisée par un référentiel opposable
- **Demande de clarifications**

Discussion du rapport préliminaire de l'inspection :

Dans le cadre de la procédure contradictoire, le responsable de l'entité inspectée transmet par courrier dans un délai de 15 jours à l'AC une liste des mesures correctives décidées pour répondre aux observations relevées lors de l'inspection avec un calendrier pour la mise en place de ces actions. Il est rappelé de ne pas chercher à se justifier dans les réponses.

Rapport final de l'inspection :

Après analyse du plan d'actions proposé par le responsable de l'entité inspectée, les inspecteurs de l'AC élaborent et transmettent le rapport final d'inspection à celui-ci.

Le rapport final d'inspection peut être accompagné de conséquences juridiques (émission d'un avis technique à la poursuite ou non des activités inspectées).

L'AC se charge également du suivi de la mise en œuvre des mesures correctives décidées par le responsable de l'entité inspectée.

Le rapport final d'inspection est envoyé directement à l'entité inspectée ; si un site investigateur est inspecté, le promoteur peut demander le rapport à l'investigateur pour information.

5 - EXEMPLES D'ÉCARTS OBSERVÉS LORS DES INSPECTIONS D'ÉTUDES CLINIQUES

5.1. 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
- Absence de formations aux BPC (ou formation trop ancienne)
- Utilisation de signature scannée

5.2. Consentements

- Consentement absent/perdu sur site
- Mineurs : consentement non complété par l'un des titulaires de l'exercice de l'autorité parentale
- Erreur de version du consentement signé, non signature de la dernière version du consentement
- Consentement non signé

5.3 Produits à l'étude

- Echange de traitement
- Date de conservation expirée
- Ordre d'allocation non respecté
- Chaîne du froid non respectée
- Erreur de comptabilité du produit
- Conditions de transports mauvaises

5.4. Vigilance

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

5.5. Autres écarts

- Sélection de centres investigateurs non qualifiés ou n'ayant pas les moyens disponibles (charge de travail, moyens, formation)
- Inclusions avant avis favorable CPP/autorisation ANSM
- Présence de données nominatives chez le promoteur
- Monitoring sur site inexistant, insuffisant, inadapté au risque, absence d'audits internes et des fournisseurs
- Archivage mal géré (papier et électronique)
- 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
- Accès au système informatique des dossiers médicaux non disponible
- Absence de validation des systèmes informatisés (eCRF, Bases de données Vigilance)

6 - CHECK-LIST DES DOCUMENTS A PREPARER POUR UNE INSPECTION (liste non exhaustive)

6.1. Pour un service clinique

- Liste des études en cours dans le service
- Liste du personnel recherche du service (CV et fiches de poste à jour et signés)
- Attestations de formations aux BPC
- Modalités d'accès aux données sources
- Vérification des actions corrigées suite aux visites de monitoring
- Vérification du classeur pharmacie et les informations à la pharmacie
- Vérification de la mise à jour des dossiers sources

6.2. Pour une Direction de la Recherche

- Classeur promoteur à jour (intégrant les attestations de formation aux BPC et les CV des investigateurs)
- CV daté et signé du personnel de recherche, attestations de formation aux BPC
- Moyens disponibles (humains et financiers), coordination des activités inter-départements
- Monitoring : plan, adaptation au risque, revue des compte-rendus,...
- Modalités de validation des systèmes informatisés
- Système qualité et audits : procédures en cours, audits internes, audits des fournisseurs principaux,...
- Archivage

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, permettent 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 !



COMMENT SE PRÉPARER...

À UN AUDIT EN
RECHERCHE CLINIQUE



Comment se préparer...

à un audit en recherche clinique

PREAMBULE

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.), alors que 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).

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** ».*

**Sources : ansm.fr et afnor.org*



Ce guide est la production du Groupe de travail « Management de la qualité » du Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation Sud-Ouest Outre-Mer Hospitalier (GIRCI SOHO).

Non exhaustif, il a pour buts de :

- ◆ Définir et présenter les objectifs et les étapes d'un audit 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 SOHO afin d'assurer le bon déroulement d'un audit.

Destiné à tout personnel de recherche clinique, il ne se substitue pas aux référentiels applicables ainsi qu'aux procédures propres à chaque établissement.

SOMMAIRE

Définition d'un audit.....	18
Contexte d'un audit.....	18
Objectifs d'un audit.....	19
Types d'audits.....	19
Déroulement d'un audit - Conduite à tenir par le personnel audité.....	20
Exemples d'écart observés lors des audits d'études cliniques.....	23
Conclusion.....	23

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 - DÉFINITION 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 19011 : « 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 ou un personnel compétent formé aux techniques de l'audit (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

Dans le cadre d'une démarche de certification ISO 9001, un plan d'audit doit être établi afin d'évaluer les différentes activités couvertes par l'organisme (Direction de la Recherche ou service clinique).

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'ARC moniteur) : audit pour cause
 - ◆ Etude complexe (logistique)
 - ◆ Etude à risques

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 au sein d'une structure. 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 - TYPES D'AUDITS

4.1. Audit d'étude

Il 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)
Procédures de monitoring	Gestion des échantillons biologiques/imagerie
Aspects financiers (construction du budget, suivi des dépenses,...)	Insu, randomisation, confidentialité, anonymat

4.2. 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 :

- 5.1. Phase de pré-audit
- 5.2. Phase d'audit sur site
- 5.3. Phase post-audit

5.1. Phase de pré-audit

Programmation de l'audit :

Une structure peut demander d'elle-même à être auditée – identification du besoin d'audit par le demandeur.

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 :

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

Conduite à tenir avant l'audit :

Le responsable de la structure auditée prépare l'audit en fonction du plan transmis par les auditeurs comme suit :

- Faire un état des lieux des différents aspects qui vont être audités
- S'assurer que toutes les personnes concernées dans les différents services ont été bien informées du déroulement d'un audit (ex : pharmacie, laboratoire, radiologie,...) et se rendent disponibles
- Répartir les tâches aux personnes concernées suivant le plan d'audit
- S'assurer que toute la documentation est disponible
- 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

Régler les aspects logistiques :

- Réserver une salle pour installer les auditeurs, mettre à disposition thé et café dans la salle de pause
- 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
- La veille de l'audit, s'assurer 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)

Etapes 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 est incité à **prendre des notes autant que possible tout en adoptant une position d'écoute.**

Il 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)

Aspects logistiques :

- Prévenir les autres membres de l'équipe de la présence d'auditeur(s) dans les locaux
- Mettre à disposition des auditeurs une photocopieuse/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 (utilisée par le personnel du GIRCI SOHO) 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 pour 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 peut organiser (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** (délai généralement d'environ 1 mois après réception de celui-ci) en mentionnant les mesures correctives adoptées par rapport aux écarts relevés lors de l'audit, ainsi qu'avec un calendrier pour la mise en place de ces actions
- Le certificat d'audit est rangé dans la documentation essentielle de l'étude

6 - EXEMPLES D'ÉCARTS OBSERVÉS

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
- Absence de formations aux BPC (ou formation trop ancienne)

6.2. Consentements

- Consentement absent/perdu sur site
- Mineurs : consentement non complété par l'un des titulaires de l'exercice de l'autorité parentale
- Erreur de version du consentement signé, non signature de la dernière version du consentement
- Consentement non signé

6.3 Produits à l'étude

- Echange de traitement
- Date de conservation expirée
- Ordre d'allocation non respecté
- Chaîne du froid non respectée
- Erreur de comptabilité du produit

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, permettent 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 !



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER



www.girci-soho.fr

GROUPEMENT INTERRÉGIONAL DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION SUD-OUEST OUTRE-MER HOSPITALIER