

Audit na klinické hodnocení: co čekat a jak se připravit

Michaela Hanáková

3. celostátní setkání studijních sester a koordinátorů, Brno 12.6.2018



Jak jde čas - s auditem

Audit/ Inspekce

Oznámení auditu



V MOÚ 18
auditů a 2
inspekce
(FDA, SÚKL)
od roku 2006

Před auditem

*Na jaká témata se
připravit?*



Během auditu

Jak to bude probíhat?



V ČR 40 inspekcí na KH
od roku 1998 (nejvíce 7
v roce 2015), z toho 23
bez nálezu (no action
indicated)

Po auditu

*Typy nálezů a co s nimi?
Výhody a rizika auditů.*



Audit (a inspekce): seznamte se

	AUDIT	INSPEKCE
Proč?	Nezávislý kontrolní prvek kvality KH, dodržování protokolu GCP, dle Vyhlášky 226/2008 Sb.	
Kdo iniciuje?	Zadavatel studie	Regulační autorita (SÚKL, FDA, EMA)
Kdo vás varuje?	Zadavatel/monitor, případně přímo auditor	Ohlásí se zkoušejícímu, povinnost informovat zadavatele
Proč a kdy přijde?	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Rutinně dle plánu ➤ Nařízené, při podezření z non-compliance či podvodu Před inspekcí 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Kdykoliv (ohlášen rutinně, neohlášen na podnět) ➤ Většinou během registračního řízení
Z pohledu centra:	<i>Za „odměnu“ za dobrý nábor pacientů</i>	

GCP audit může probíhat v kterékoliv fázi KH, u zadavatele, CRO, dodavatele služeb, ale nejčastěji u zkoušejícího – **on-site audit**.

Anketa na úvod

Byl ohlášen audit na vaši klinickou studii. Co nejvíce charakterizuje reakci vašeho centra?

A: aktivní příprava: ve spolupráci s monitorem znovu procházíme zdrojovou dokumentaci, Investigator Site File, informujeme a připravujeme členy studijního týmu

B: pasivní rezistence: plníme požadavky monitora k auditu, ale jinak vše dle hesla „co se má stát, ať se stane“, vždyť jde hlavně jen o „papíry“ a hlavu nám neutrhnu

C: bojkot!: cítíme se trochu ukřivděně a uraženě, určitě děláme vše dobře, nijak se nepřípravujeme a auditorovi náš názor náležitě „vysvětlíme“

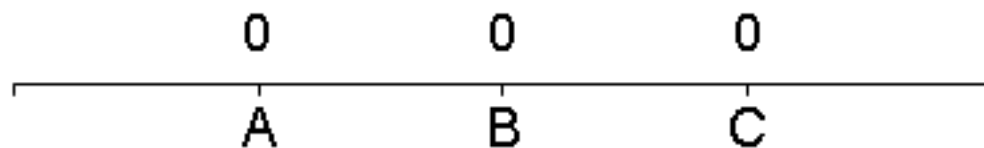
Byl ohlášen audit na vaši klinickou studii. Co nejvíce charakterizuje reakci vašeho centra?

A. aktivní příprava

B. pasivní rezistence

C. bojkot!

00:10



Oznámení auditu



- Informace od monitora či přímo auditora
- Nepřehlédnout v emailu, neotálet se zdvořilou odpovědí, domluvit se na vyhovujícím termínu a průběhu pro obě strany

Dear Dr. XY:

This letter is to confirm the date of the audit of trial XXX, as arranged with your site through your monitor of this trial, Jana Monitorova from CRO XY, Czech Republic. I will be accompanied by my colleague Mrs. Auditor 2.

My name is Mr. Auditor and as the lead auditor of the Global Research & Development Quality Department (RDQ) of SPONSOR, I will meet you and your study team, on tuesday, 07.11.2017 at 8:00 am. The audit will continue through Thursday, 09.11.2017, and will end in the afternoon.

*The **objective of the audit** is to confirm independently that the trial is conducted in accordance with the clinical trial protocol, local regulatory requirements and the ICH-GCP guidelines.*

*I would like to assure you that I will proceed as efficiently as possible to minimize any disruption to your daily clinic operations and patient consultation schedule. Therefore, I would like to **suggest the following audit agenda**:*

- Opening Meeting (~30-45 minutes)
- Reviewing all informed consent forms
- Verifying eCRF data with original subject medical records (please have all original subject medical records available for the audit)
- Visiting and interviewing the site study staff, pharmacist and radiologist.
- Exit Meeting (~30-45 minutes)

*Please **arrange and provide a suitable workspace for the Sponsor Audit Team** and the CRO Study Monitor at your site preferably with either wired or wireless internet connection during the three-day audit.*

*You and your staff members are welcome to observe the conduct of the audit at any time, but are not required to be with us at all times during the entire duration of the audit. However, please **ensure your availability and/or your staff members involved in the trial conduct for individual interview sessions, and to answer questions that may arise during the audit.***

The order of the audit steps is not fixed and will be arranged to suit you. Should you have any questions, please contact me. Please file this Audit Announcement Letter in your Investigator Site File, specifically in the Correspondence section/tab.

Čím vyplnit čas před auditem?

- Varovat PI (jeho AKTIVNÍ přítomnost nutná při zahájení a ukončení auditu) a ostatní členy týmu, ideálně vypracovat „manuál“ (FAQ a správné odpovědi)
- Dle intenzity a kvality monitora domluvit **dodatečné monitorovací návštěvy**
- Praktické úkoly: místo, přístupy, dokumentace, přesný plán **Facility Tour** dle přání auditora (lékárna, radiologie, laboratoř, místo aplikace/podání HLP (sestry), ambulance, archiv) a dotčené pracoviště edukovat
- Zjistit jednací jazyk

Interview s hlavním zkoušejícím

(kde ho ani koordinátor nezachrání...)

- Ví, kolik má (on a centrum obecně) **aktivních studií** a v kolika figuroval, ví, kolik má za sebou auditů
- Měl by si připravit **stručné povídání o nemocnici** - odkud se berou pacienti
- Umí popsat organizaci studií v centru, detailně průchod studiového pacienta
- **Znát jmenovitě členy týmu** dle Delegation Logu a vědět, co má kdo delegované
- Musí dokázat, že na studii osobně participuje (má svoje pacienty nebo je mít může, komunikuje s monitorem - zná jeho jméno apod.) a popsat, jak ji dozoruje (**PI oversight**)
- Má **přehled o zařazených pacientech**
- Ví, do jakých systémů a portálů má **přístup** (vždy eCRF + safety), ví, kdy a jak měl naposledy GCP
- Měl by si projít **ISF** (jeho zodpovědnost), jak k němu má přístup?
- Měl by vědět, jaké byly ve studii SAE + obecně **safety komunikace**

Top témata auditů

Delegování činností	Všichni ví, co mají a můžou dělat (v souladu s GCP)
Vyškolení a tréninky	Nejprve vyškolit, poté delegovat, všichni ví, jak se školili (iniciace, meeting, online tréninky, monitorem) a kde je to zdokumentováno, kam mají přístup. Training Logy.
Informované souhlasy	Detailní popis celého procesu a jeho správné zdokumentování (kým, kdy, kde). Role koordinátora/sestry?
Kontrola in/ex kritérií	Jakékoliv výjimky, např. povolené medical monitorem, doložit
AE, SAE	Byla všechny SAE nahlášena včas?

Top témata auditů

Kontrola ZD a CRF	Vždy se něco najde, ale diskrepancí by nemělo být příliš
Centrální laboratoře	Detailní průchod studijního vzorku: odběr, zpracování, odeslání - dle manuálu, proškolení
Zacházení s HLP	Veškerá agenda lékárny - vždy součást auditu
Zařízení a přístroje	Akreditace, Note to File, SOP X certifikáty
Zdrojová dokumentace	Papírová? Elektronická? Viz Source Data Checklist v ISF Popsat její tvorbu, tisk, podpisy a uložení.
Uložení dokumentů	Kdo má k dokumentaci přístup? Jak je archivována?

Audit z pohledu studijního koordinátora

- Organizace a koordinace průběhu, přítomnost u auditu, informační podpora pro ostatní členy týmu
- Umět popsat roli ve studii a ověřit si rozsah delegovaných činností na Delegation Logu: dle GCP a kvalifikace
- Jak a kým byla proškolená a jak je to zdokumentováno (iniciační návštěva, training logy, formuláře centra - edukační záznamy, Delegation Log)
- Poslední GCP, případně IATA tréninky
- Jak se provádí ošetřovatelské měření, kdy a kam se zaznamenává (např. ihned na počítače)
- Validace použitých přístrojů a měřidel



Během auditu

1-3 dny

Představení (minimálně PI, ideálně celý tým) – Interview (PI) – Facility Tour – audit (ISF, zdrojová dokumentace, eCRF) – close-out meeting (PI)

Co vždy pomůže:

- Vstřícný a slušný přístup
- Přátelské přijetí na odděleních, celkově dobrý dojem z přístupu zaměstnanců
- Znalost studie, profesionalita
- Přítomnost QA/QC manažera
- **SOP, směrnice** (Dohled hlavního zkoušejícího, Zdrojová dokumentace, Informovaný souhlas, Validace přístrojů, Biologické vzorky apod.)
- **Umět si všechny postupy obhájit a podložit** (různý výklad GCP)
- Drobné chyby nevadí, důležitý je funkční systém



Během auditu

Záludné otázky a zrádné odpovědi

„Kolik studií máte starost?“

„To u nás dělá koordinátorka, ona je moc šikovná!“

„Nevím, to je u nás perfektně zajištěné studiovým oddělením!“



Není to příležitost pochlubit se, kolik toho zvládáte a postěžovat si, že práce je moc!

Není to ideální čas pochválit práci koordinátorek „navíc“



Po auditu

- Závěrečná diskuse o průběhu auditu a zjištěných nedostatcích
- Zpráva auditora
- Vyhodnocení nálezů:

Nezávažné (minor):

Nezávažné odchytky, které neovlivní kvalitu dat ani neohroží bezpečnost subjektů hodnocení
(*chybí CV*)

Závažné (major):

Závažné odchytky, bezprostředně neovlivňují kvalitu ani bezpečnost, ale mohly by, pokud by nebyly odstraněny
(*pozdě nahlášené SAE*)

Kritické (critical):

závažné odchytky, které by mohly ovlivnit validitu dat a ohrožují bezpečnost SH a náprava již obvykle není možná
(*špatně zařazený pacient*)



Po auditu

Sepsat si postřehy a komentáře

Nápravná opatření (okamžitá + systémová, SOP apod.)

Dát zpětnou vazbu studijnímu týmu a kolegům

Audity - jak hodnotit?

ZÁPORY

- Stres a přesčasy, AJ
- Válka SOP
- Papír je často víc než pacient

KLADY

- Zkušenost pro lékaře i centrum - výstraha authority
- Někdy zajímavá zpětná vazba a poučení do provozu i do budoucna
- Možnost říci svůj názor směrem k zadavateli



“Personally, I think a question like that says a lot more about YOU than it does about me.”

Děkuji za pozornost.

michaela.hanakova@mou.cz
studie@mou.cz