

Surveillance, Vérification et Inspection



Manon Couture
Coordonnatrice B.A.R.
CR-CIUSSS-NÎM
1^{er} novembre 2018

Monitoring, Audit, Inspection Surveillance, Vérification et Inspection

Dans quelles sections du ICH-GCP traite-t-on de l'accès aux dossiers pour permettre la surveillance, la vérification et les inspections?

1. glossaire.
- 2 principes des BPC.
3. CÉR.
4. Investigateur.
5. Promoteur.
6. Protocole.
7. IB.
8. Doc essentiels.

4.1.4 ... autoriser le promoteur à exercer une surveillance, vérification et inspection ...

5.1.2 ... pour assurer l'accès direct (voir 1.21) à tous les lieux où se déroule l'essai...

5.15.1 ... précise que l'investigateur/établissement autorise l'accès direct ...

5.15.2 ... tous les sujets ont autorisé, par écrit, l'accès direct à leur dossier ...

6.10 Accès direct aux documents/données de base

... investigateurs/établissements autoriseront la surveillance, vérification et inspection...

8.1 dernier paragraphe

... peuvent faire l'objet d'une vérification de la part du vérificateur du promoteur et d'une inspection de la part des organismes de réglementation; ils doivent être disponibles à cette fin.

Surveillance: quel est le but?

Activité qui consiste **à surveiller le déroulement** d'un essai clinique en temps réel:

- conformément au protocole, aux modes opératoires normalisés (MON), aux bonnes pratiques cliniques (BPC) et aux exigences réglementaires applicables,
- et que les données s'y rattachant soient consignées et présentées conformément à ces mêmes directives.

Qui est responsable de la surveillance?

Le promoteur

Vérification (audit): quel est le but?

Examen systématique et indépendant, à un temps donné, des activités et documents liés aux essais en vue de déterminer,

- si ces activités ont été menées conformément au protocole, aux modes opératoires normalisés (MON) du promoteur, aux bonnes pratiques cliniques (BPC) et aux exigences réglementaires applicables et,
- si les données ont été enregistrées, analysées et présentées conformément à ces mêmes directives.

Qui est responsable de la vérification?

Le promoteur

Le promoteur doit confier les tâches de vérification à des personnes n'ayant **aucun lien avec les essais/systèmes cliniques**.

Inspection: quel est le but?

Examen officiel, des documents, **des installations**, des dossiers et de **toute autre ressource** liée à l'essai clinique et **pouvant se trouver sur les lieux de l'essai**, dans les installations du promoteur ou de l'organisme de recherche sous contrat (ORC) ou, encore, **dans tout autre établissement jugé approprié**.

Notez bien: **dans tout autre établissement jugé approprié**.

Que signifie: examen officiel?

Action d'examiner minutieusement, par une autorité constituée.

Qui est responsable de la vérification?

Les agences réglementaires: Organisme doté du pouvoir de réglementation. Dans les lignes directrices concernant les BPC de l'ICH, l'expression « organisme de réglementation » comprend les organismes chargés de l'examen des données cliniques présentées et ceux qui sont chargés des inspections (voir 1.29). On désigne parfois ces organismes sous le nom d'autorités compétentes.

Inspection de Santé Canada

Santé Canada **émet une cote** à chaque inspection (conforme ou de non-conforme) et tient un registre de ses rapports d'inspection. La cote globale en fonction du **nombre d'observations** et de leur **niveau de risque**

Cote de conformité

- indique que **le promoteur** a démontré que les activités d'essai clinique sont conformes à la loi.
- Un site d'essai peut recevoir une cote de conformité, malgré certaines observations. Le promoteur devra prendre des mesures correctives pour éliminer les risques observés.

Cote de non-conformité

- indique que le promoteur n'a pas démontré que les activités d'essai clinique sont conformes à la loi.
- mesure corrective (**CAPA**) immédiate peut s'avérer nécessaire.
- l'autorisation d'effectuer un essai clinique peut être suspendue ou annulée : pour l'ensemble de l'essai ou à un site précis.

Suivi continu

- Pour toute observation: plan écrit de mesures correctives, échéancier et si nécessaire suivi des CAPAs
- Si nous constatons un risque pour la santé et la sécurité des Canadiens, nous suspendrons ou annulerons l'essai clinique.

Sommaires des rapports d'inspection en ligne

2017 n = 33

Quebec n= 7

(Biogen, Pearl, TRB x 2, Esperion, Dalcor et Gilead)

FDA inspection

FDA inspects manufacturers or processors of FDA-regulated products to verify that they comply with relevant regulations.

FDA conducts several types of inspections to help protect consumers from unsafe products (foreign and local) :

- pre-approval inspection after a company submits an application to FDA to market a new product
- routine inspection of a regulated facility
- “for-cause” inspection to investigate a specific problem that has come to FDA’s attention
- FDA makes available to the public certain frequently requested records of inspections in an [electronic reading room](#).

2017: n = 21507

US: n = 17692

eX-US: n = 3815

Can: n = 125 dont 35 au Québec (22 produits et 13 instruments)

Nb: Inspections conducted by States, pre-approval inspections, inspections waiting for a final enforcement action, and inspections of nonclinical labs are not included.

Surveillance à distance - pourquoi?

Risk Based approach to quality management (partie de l'addendum du ICH GCP E6(R2))

Évaluation du risque se fait sur la base de la **probabilité d'occurrence**, de l'impact sur la **sécurité** des participants et **l'intégrité des données** et la possibilité de **détection à distance**.

- 100% SDV – risk approach (**critical data**)
 - (e.g. 3 premiers patients 100% ensuite une sélection, certains centres + grand %...)
- **Essais plus grands** - nécessité de développer des méthodes pour la surveillance
- Utilisé principalement pour Phases III et IV mais pas seulement
- **Doivent avoir justificatifs dans la soumission réglementaire**
- **Le plan de surveillance doit être détaillé** et ne doit pas compromettre la protection des participants ni l'intégrité des données
- Peut inclure une **combinaison de visites sur place et à distance** en plus de monitoring du CRF et des analyses stats régulières (ici on peut vous demander plus)
 - Trends, identification of errors, data manipulation, integrity problems, inconsistent data collection practices
- S'il implique une participation plus grande du centre doit être déterminé au départ, **dans le contrat** et expliqué en détail à la visite d'initiation
- **Utilisation de la technologie** et des algorithmes pour aider à l'identification, évaluation, contrôle, mitigation, communication, action, révision et mise à jour sur le risque, au niveau des données, des patients, des champs, des sites, etc.
- **Visites plus fréquentes si:** vous avez des données incohérentes, risque de déviations, risque de non-intégrité, grande variabilité ou à l'inverse peu de variabilité, données aberrantes (outliers) qui peuvent informer le sponsor, on viendra mais on ne vous demandera pas de faxer ou courrieller quoi que ce soit

Surveillance à distance – E6 (R2)

Depuis la création de la ligne directrice concernant les BPC de l'ICH, **l'ampleur, la complexité et le coût des essais cliniques ont augmenté**. Les évolutions technologiques et les processus de gestion des risques offrent de nouvelles façons d'accroître l'efficacité et de se concentrer sur les activités pertinentes. Au moment où le texte de l'E6(R1) de l'ICH a été rédigé, le processus selon lequel les essais cliniques étaient réalisés reposait largement sur le papier. Les progrès de l'utilisation et de l'enregistrement des données électroniques ont facilité la mise en œuvre d'autres approches. Par exemple, la surveillance centralisée confère aujourd'hui un avantage plus grand à un éventail plus large d'essais que ce que suggérait le texte original. Par conséquent, ces lignes directrices ont été modifiées pour **encourager la mise en œuvre d'approches améliorées et plus efficaces** en matière de conception, de réalisation, de surveillance, d'enregistrement et de communication des essais cliniques, et ce, tout en continuant à assurer la protection des sujets humains et la fiabilité des résultats des essais.

Les méthodes servant à assurer et à contrôler la qualité de l'essai doivent être proportionnées aux risques inhérents de l'essai et à l'importance de l'information recueillie. Le promoteur doit veiller à ce que tous les aspects de l'essai soient **réalisables sur le plan opérationnel**, et éviter les complexités, la collecte de données et les procédures inutiles.

Les activités d'atténuation peuvent être intégrées à la conception et à la mise en œuvre du protocole, aux plans de surveillance, **aux ententes entre les parties servant à définir leurs rôles** et leurs responsabilités, aux mesures de protection systématiques visant à assurer le respect des modes opératoires normalisés, et à la formation au sujet des processus et des procédures.

Surveillance à distance – être proactif

Avant d'entreprendre un essai, le promoteur doit **définir, établir et répartir** toutes les tâches et fonctions liées à l'essai.

- Abordez la situation de front dès que vous êtes approchés pour réaliser une étude. Y aura-t-il de la surveillance à distance.
- Demandez le plan

Le promoteur doit documenter les activités de gestion de la qualité. Le promoteur doit **faire part de ces activités à ceux qui sont impliqués** ou affectés par de telles activités en vue de faciliter l'examen des risques et l'amélioration continue pendant que des essais cliniques sont réalisés.

- Documentez vos conversations
- Assurez-vous que c'est dans le contrat ou dites ces informations à la personne qui révise le contrat
- Évaluez le temps et les ressources nécessaires
- Évaluez le risque en terme de bris de confidentialité

Inspection non-conforme de Santé Canada

Le cas de Ste-Justine

Clinical trial inspections – site profile

Sponsor information

Sponsor name: Centre Hospitalier Universitaire Ste-Justine
Address: 3175 Chemin de la Côte-Ste-Catherine
Montreal, Quebec
Canada, H3T 1C5
Control number: 177835
Region: Quebec
Drug name: Decitabine, Genistein
Trial phase: Phase 1/2

Inspection information

Inspection:	Inspection start date	Rating	Type of Inspection
	2016-11-01	Non-compliant	Regular Inspection - GCP

Rapport préliminaire

Initial inspection deficiencies

[Inspection report card](#)

This report provides an overview of the initial deficiencies found during our inspection. We post this report within 3 days of an inspection as part of our commitment to openness and transparency. Within 30 days of the inspection, we post a more detailed final report card.

Sponsor name	Control number	Inspection start date	Inspection end date	Type of inspection
Centre Hospitalier Universitaire Ste-Justine	177835	2016-11-01	2016-11-08	Regular Inspection - GCP

Categories of inspection deficiencies

Filter items Showing 1 to 2 of 2 entries | Show **10** entries

Regulation	Deficiencies
C.05.010 - Sponsor's Obligations - Good Clinical Practices	<ul style="list-style-type: none">Deficiencies were noted in conducting the clinical trial in keeping with good clinical practices.
C.05.012 - Records	<ul style="list-style-type: none">Deficiencies were noted in the completeness, accuracy or availability of the required records.

Sommaire des observations

Rapport final

Summary of observations

Filter items

Showing 1 to 10 of 12 entries | Show 10 entries

No ↑↓	Regulation ↑↓	Summary of observation ↑↓
1	C.05.010 - Sponsor's Obligations - Good Clinical Practices	<ul style="list-style-type: none">The sponsor did not implement systems and procedures to ensure the quality of the clinical trial.
2	C.05.012 - Records	<ul style="list-style-type: none">The clinical trial records had errors and/or missing information that did not allow for complete and accurate reporting, interpretation, and verification.
3	C.05.010 - Sponsor's Obligations - Good Clinical Practices	<ul style="list-style-type: none">The sponsor did not implement systems and procedures to ensure adverse reactions or events were documented and reported.
4	C.05.010 - Sponsor's Obligations - Good Clinical Practices	<ul style="list-style-type: none">The clinical trial was not conducted according to the protocol.
5	C.05.010 - Sponsor's Obligations - Good Clinical Practices	<ul style="list-style-type: none">The sponsor did not implement systems and procedures to ensure accurate and complete transcription of data.
6	C.05.010 - Sponsor's Obligations - Good Clinical Practices	<ul style="list-style-type: none">The sponsor did not implement systems and procedures to ensure adequate monitoring of the clinical trial.
7	C.05.010 - Sponsor's Obligations - Good Clinical Practices	<ul style="list-style-type: none">The sponsor did not implement systems and procedures to ensure the quality of the clinical trial.

Sommaire des observations

Rapport final

8	C.05.010 - Sponsor's Obligations - Good Clinical Practices	<ul style="list-style-type: none">The sponsor did not implement systems and procedures to train study staff.
9	C.05.010 - Sponsor's Obligations - Good Clinical Practices	<ul style="list-style-type: none">The sponsor did not implement systems and procedures to ensure the quality of the clinical trial.
10	C.05.007 - Notification	<ul style="list-style-type: none">The sponsor did not notify Health Canada within 15 days of making a change to the protocol that does not alter the risk to the health of a clinical trial participant.

Summary of observations

Filter items

Showing 11 to 12 of 12 entries | Show 10 entries

No ↑↓	Regulation ↑↓	Summary of observation ↑↓
11	C.05.012 - Records	<ul style="list-style-type: none">The clinical trial records had errors and/or missing information that did not allow for complete and accurate reporting, interpretation, and verification.
12	C.05.010 - Sponsor's Obligations - Good Clinical Practices	<ul style="list-style-type: none">The sponsor did not implement systems and procedures to ensure the tasks were appropriately delegated to study staff.

Des exemples – Mise en garde

Les exemples suivants sont tirés de mes expériences personnelles avec des inspections. Ils n'ont rien à voir avec le cas de Ste-Justine. Ce sont des exemples tirés de vrais rapports d'inspections. Aucun n'a été jugé non-conforme.

La conformité est évaluée comment?

Par l'inspecteur, en fonction du nombre d'observations, combinée au niveau de risque qu'elles comportent.

1 C.05.010 - Sponsor's Obligations - Good Clinical Practices

The sponsor did not implement systems and procedures to ensure the quality of the clinical trial.

Risk I Risque : 2

Good Clinical Practice | Bonne pratique clinique

Sponsor's obligations | Obligations du promoteur - C.05.010

C.05.010(C)- SYSTEMS and PROCEDURES- The sponsor did not implement systems and procedures to ensure the quality of the clinical trial.

1-Assessment of eligibility by Opelaye Great solution for the ZYX procedure was not reviewed by the qualified investigator for the subjects listed below. In addition, those subjects did not meet inclusion criterion #7 and were excluded without any evidence that the qualified investigator reviewed results of the ZYX procedure.

- a. Subject 999999 had the procedure on 27 APR2016
- b. Subject 999998 had the procedure on 15JUN2016
- c. Subject 999997 had the procedure on 12APR2016

2- The clinical trial personnel called subjects to inform them that they did not meet eligibility requirements prior to their files being reviewed by the qualified investigator or the sub-investigator. For example:

- a. Subject 999999 was called on 03MAY2016 while the qualified investigator signed on 18MAY2016 the inclusion/exclusion criteria form to indicate eligibility of the subject in the clinical trial.
- b. Subject 999998 was called on 08AUG2016 while the qualified investigator signed the inclusion/exclusion criteria form on 09AUG2016.

1 C.05.010 - Sponsor's Obligations - Good Clinical Practices

The sponsor did not implement systems and procedures to ensure the quality of the clinical trial.

Risk I Risque : 2

Good Clinical Practice | Bonne pratique clinique

Sponsor's obligations | Obligations du promoteur - C.05.010

C.05.010(C)- SYSTEMS and PROCEDURES- The sponsor did not implement systems and procedures to ensure the quality of the clinical trial.

3- The system in place for the signature of Informed Consent Form (ICF) was not efficient: At his screening visit, Subject 999996 signed the ICF version dated 15JUN2016 while he should have signed version dated 05JUL2016 which was already implemented at the clinical site. In addition, the ICF quality check was performed only on 23AUG2016 more than a month after the subject signed.

2 C.05.012 - Records

The clinical trial records had errors and/or missing information that did not allow for complete and accurate reporting, interpretation, and verification.

Risk / Risque : 3

Good Clinical Practice / Bonne pratique clinique

Sponsor's obligations/ Obligations du promoteur - C.05.012

C.05.012(3)(e) - RECORDS - ***The sponsor did not keep records for the shipment, receipt, use, return and/or destruction of the drug.***

The following occurred for shipments of bottles of vehicle for the reconstitution of the investigational product:

The clinical site received the material that should be stored between 2-8°C on 19APR2016, 17MAY2016, 14JUN2016, 11JUL2016 and on 8AUG2016. However, no documentation was filed at the clinical site to support the temperature condition during transportation of bottles of vehicle for the reconstitution of BlaBlaDrug. The inspector was told during the inspection that a temptale was used during transportation and temperature logs were provided to the third party responsible to provide material to clinical sites. A copy of each log was provided to the clinical site and filed during the inspection.

There was no waybill filed with the documentation of the shipment received at the clinical site on 17MAY2016.

The waybill for the material received at the clinical site on 14JUN2016 was not signed and dated nor the time of receipt recorded.

3 C.05.010 - Sponsor's Obligations - Good Clinical Practices

The sponsor did not implement systems and procedures to ensure adverse reactions or events were documented and reported.

Risk I Risque : 3

Good Clinical Practice / Bonne pratique clinique

Sponsor's obligations/ Obligations du promoteur - C.05.010

C.05.010 (c) - SYSTEMS AND PROCEDURES - ***The sponsor did not implement systems and procedures to ensure the quality of the clinical trial.***

SOP MachinChouette Adverse Event Reporting version 6 implemented on 17MAY2012, SOP P-DM-002 Safety Review to detect Unreported Adverse Events version 2 implemented on 03AUG2016 and the Safety management Plan, version 1 dated 28JUL2016, did not specifically refer to the Health Canada reporting process of any serious unexpected adverse drug reaction in respect of the drug that has occurred inside or outside Canada and within delays of 7 and 15 days as required in Division 5 of the Food and Drugs Regulations.

4 C.05.010 - Sponsor's Obligations - Good Clinical Practices
The clinical trial was not conducted according to the protocol.

Risk I Risque : 3

Good Clinical Practice / Bonne pratique clinique

Sponsor's obligations | Obligations du promoteur - C.05.012

C.05.012(1) - *RECORDS- The clinical trial records had errors and/or missing information that did not allow for complete and accurate reporting, interpretation, and verification.*

1- Informed Consent Form version dated 15JUN2016 revised on 05JUL2016 was erroneous as it referred to protocol version 2.0 on the subject's signature page while it was related to protocol version 3.0 for both French and English version.

2- It was not evident to know the exact topic of the training the clinical staff received on 26FEB2016 by the study coordinator as the training subject on the signature form was entitled "HC, Part C, Division 5" while the summary of the training referred to "Test Quiz ZYX et QOL test".

5 C.05.010 - Sponsor's Obligations - Good Clinical Practices

The sponsor did not implement systems and procedures to ensure accurate and complete transcription of data.

Risk I Risque : 3

Good Clinical Practice | Bonne pratique clinique

Sponsor's obligations | Obligations du promoteur - C.05.012

C.05.012 (2)- RECORDS- *The sponsor did not keep complete and accurate records to show the clinical trial was conducted in keeping with Good Clinical Practices and the Regulations.*

1- It was not evident that questionnaires Oulalatest and Ouppelaye Rating Scale were answered by subjects themselves as; the questionnaires have not been signed and dated by the subjects to indicate who completed them.

2- There was no inventory of the PK samples for each subject randomised in the clinical trial.

6 C.05.010 - Sponsor's Obligations - Good Clinical Practices

The sponsor did not implement systems and procedures to ensure adequate monitoring of the clinical trial.

Risk I Risque : 3

Good Clinical Practice | Bonne pratique clinique

Sponsor's obligations/ Obligations du promoteur- C.05.010

C.05.01 O(c) - MONITORING - The sponsor did not implement systems and procedures to ensure adequate monitoring of the clinical trial.

For example:

1- The first monitoring visit at the site did not comply with the timeline requirement of the monitoring plan (Version #1 version date: 27-Jul-2016). As per section 8.1: "the first interim monitoring visit (IMV) should be scheduled immediately following the enrolment of the site's first subject (approximately 2 weeks after the Day 1 Visit)". The first subject randomized at the clinical site, had the Day 1 visit on 28JUN2016 and the first IMV was performed on 02-03AUG2016.

2- The site initiation visit report was sent to the clinical site on 08APR2016 while the visit was conducted on 23-24FEB2016 .

3- The letter for the visit performed on 18MAY2016 was dated to the clinical site on 04AUG2016.

7

C.05.010 - Sponsor's Obligations - Good Clinical Practices

The sponsor did not implement systems and procedures to ensure the quality of the clinical trial.

Risk | Risque : 2

Good Clinical Practice | Bonne pratique clinique

Sponsor's obligations | Obligations du promoteur - C.05.010

C.05.010 (c) - *SYSTEMS & PROCEDURES- Systems and procedures to ensure quality of every aspect of the clinical trial were not all implemented.*

There was no system in place to obtain medical charts from external sources to confirm medical history and review of eligibility criteria. Almost all subjects screened at the clinical site were not known by the qualified investigator since they were recruited from advertisement

8

C.05.010 - Sponsor's Obligations - Good Clinical Practices

The sponsor did not implement systems and procedures to train study staff.

Risk | Risque : 2

Good Clinical Practice | Bonne pratique clinique

Sponsor's obligations | Obligations du promoteur - C.05.010

C.05.010(c) - TRAINING - The sponsor did not implement systems and procedures to **train study staff**.

For example:

1- There was no documentation to support that the study personnel with initials Z.Z. and two of the three pharmacists **were trained on protocol version 1.0** (dated NOV2015). The site started the study with this protocol version and those individuals were assigned with study responsibilities from the start of the study.

2- There was no documentation to support that the sub-investigator and study personnel with initials A.A., B.B.B. and two of the three pharmacists **were trained on protocol version 2.0** (dated APR2016). In addition, two clinical staff and the other pharmacist were not trained until 23-24AUG2016.

8

C.05.010 - Sponsor's Obligations - Good Clinical Practices

The sponsor did not implement systems and procedures to train study staff.

Risk I Risque : 2

C.05.010(c) - TRAINING - The sponsor did not implement systems and procedures to **train study staff**.

3- There was no documentation to support that study personnel with initials J.J. and one pharmacist **were trained on protocol version 3.0** (dated MAY2016). In addition, the Sub-Investigator and three clinical staff were not trained on the protocol until 20JUL2016 and until 23-24AUG2016 respectively.

4- There was no documentation to support that clinical staff with initials F.F.F. was trained on the **YZX procedure while he was delegated to perform this study procedure since his involvement in the clinical trial on 23FEB2016**.

5- The training certificate of the Opelay procedure for the research nurse with initials G.G. was **issued only during the inspection on 30AUG2016** while she was delegated to perform this task since 23FEB2016.

6- **The sub-investigator had not yet access to the EDC system while she was delegated to CRFs signature since 23FEB2016.**

Tiré de la dernière capsules Q-CROC

Exemples d'observations d'inspecteurs de Santé Canada

- Il y avait plus d'un chercheur qualifié responsable de l'étude au centre
- Le chercheur qualifié n'était pas un médecin
- Il n'y avait pas de supervision médicale des sujets pendant les absences prolongées du chercheur qualifié



|| •

Tiré de la dernière capsules Q-CROC

Exemples d'observations d'inspecteurs de Santé Canada

- Aucune preuve de la formation des médecins et résidents au sujet des responsabilités qui leur ont été déléguées dans le cadre de l'étude
- Aucune documentation de la formation de l'infirmière de recherche responsable du consentement des sujets sur la MON qui traite du processus de consentement
- Aucune documentation de la formation du personnel de recherche sur la réglementation applicable

