

Audits en Inspecties

Margreet van Marwijk: *Quality Assurance Manager/ Staf Adviseur RvB*
Bureau Kwaliteit en Veiligheid AMC



Audits en Inspecties

- Theorie
 - Algemeen
 - Type audits
 - Het proces
- De praktijk – ‘ready for some action’
- Dilemma's



"It went pretty well. The auditor took one look at my files and retired!"



Audits and Inspections

Kwaliteitsbewaking: veiligheid van de proefpersonen en data integriteit

Kwaliteitshandboek en beleid:

Quality Assurance (QA) Kwaliteitsborging - auditing

Quality Control (QC) kwaliteitsbeheersing - monitoring/ procedures / training

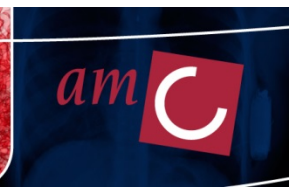
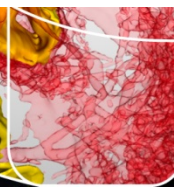
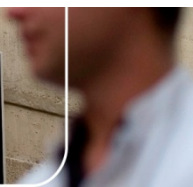
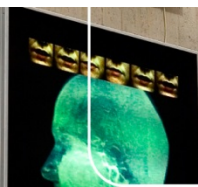
Audit (definitie GCP 1.6) alle geplande en systematische behandelingen die zijn ingesteld om te waarborgen dat het onderzoek wordt uitgevoerd en dat de gegevens worden gegenereerd, gedocumenteerd en gerapporteerd in overeenstemming met GCP en de relevante wettelijke eisen.



In praktijk:

Hoe is het proces van kwaliteitsbewaking georganiseerd/ worden taken en verantwoordelijkheden naar behoren ingevuld / evaluatie van de uitvoering van onderzoek en naleving protocol, SOP's, GCP, beleid sponsor en de relevante wet- en regelgeving.

**** Onafhankelijk van het klinisch onderzoek en gescheiden van monitoring**



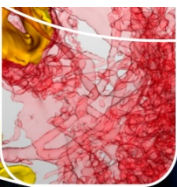
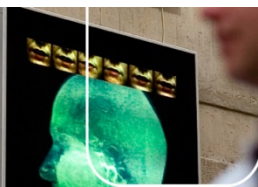
Audits and Inspections

Grondregels voor een auditor

- Ethische werkwijze (integriteit en vertrouwelijkheid/ niet laten beïnvloeden)
- Onpartijdige rapportage
- Naar waarheid - accuraat

En tijdens het auditproces:

- Onafhankelijk (geen 'conflict of interest')
- Gebaseerd op bewijs (evidence)



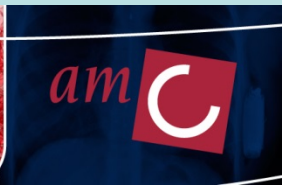
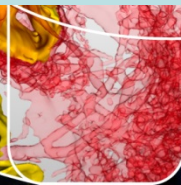
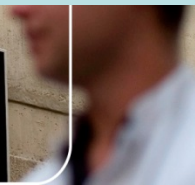
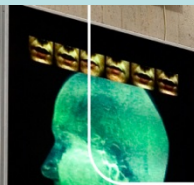
»SMOESJES«

ZEI MIJN LERAAR

**MAAR HIJ
KON HET NIET
ONDERBOUWEN**

Loesje

Postbus 1045
6801 BA Arnhem
www.loesje.nl



Audits and Inspections: Types

Type audits

- Routine programma (random)
- Studie audit ('pivotal study' / registratie studie)
- Systeem audit (meerdere studies)
- For-cause audit (vermoeden van problemen in de studie - o.a. QA afdeling farmaceut/ management/ op verzoek METC/ PI, of n.a.v. monitor rapportages) – root cause (bijv. 5 whys)
- Vendor audits
- 'Toezicht' audit wordt inspectie genoemd
 - IGJ Inspectie Gezondheid en Jeugd in oprichting /
 - EMA European Medicine Agency
 - FDA Food Drug Administration



Audits and Inspections

Planning basis auditjaarprogramma:

- Audit jaarprogramma (goedgekeurd)

Selectie criteria voor audits (basis jaarprogramma)

- Registratie studie
- Type en complexiteit van de studie/ speciale training vereisten
- Hoog risico (bijv. fase 1/ kwetsbare populatie)
- Nieuwe/ risico producten
- (Kritische) Vendors; CRO, Monitoring groep, Apotheek, Laboratorium, Statistiek groep,...

Note: dit jaar bestaat het thematische onderzoek van IGJ o.a. uit systeem inspecties bij WMO-plichtig onderzoekers geïnitieerde studies en Medische hulpmiddelen studies (Universitaire Medische Centra en het NKI-AVL).



Audits and Inspections

Selectie criteria voor sites

- Opvallende protocol deviaties
- Aantal subjects/site
- Bekende compliance issues
- Hoge drop-out
- Aantal proefpersonen: sites met opvallend hoge 'enrollment'
- Onderzoeker/site met weinig ervaring



Audits en Inspecties: Proces

Aankondiging van de Inspectie

- email (+ officiële brief) + Programma (4-5 weken)
- + verzoek om kopie documenten o.a.*
 - ABR formulier inclusief brief met positief oordeel van de METC;
 - recente studieprotocol, inclusief een overzicht van de amendementen;
 - proefpersooninformatie en toestemmingsformulier, inclusief overzicht van de verschillende versies
 - Case Report Form (CRF);
 - overzicht sites – overzicht bijwerkingen - produkt info
 - monitorplan en rapporten enzovoorts
- Bevestiging ontvangst documenten en Concept agenda (c 2weken)

‘Acces rights to all eSource’!



Audits en Inspecties: proces



Vorbereiding voor de Inspectie (I) en audit

- Informeer alle betrokkenen bij de studie(s) / proces
- PI/ Co-I / monitor/ apotheker/ labhoofd enzovoorts aanwezig?
- Extra check Trial Master File / Investigator Site File up-to-date
- SOPs op orde?
- (I) Regel een afsluitbare kamer met computer aansluitingen
- (I) Regel toegang tot alle eSOURCE (brondocumenten zoals *electronic* patientendossier/ eTMF en eISF/ eCRF/ SOP systeem)
- (I) Organiseer overleg: Inspectie voorbereiding

- Faciliteiten op orde: route patient/ medicatie/ data collectie / monsters en metingen.

TIP: maak een checklist met *do's and don'ts*



Audits en Inspecties: Proces



Vorbereiding van de Auditor:

- Contact auditee - email uitleg en draft audit plan en audit agenda data voorstellen (c 4 w)
- Verzoek om documenten (protocol/amendments/ PIF-ICF, ABR , monitor rapporten (CRO) enz/ of vendor info)
- Bestudering documenten – opstellen checklist
- Bevestiging- Finale auditplan en agenda
 - Doel/ onderwerp/ scope/ timing / document referenties/ timelines/ contact details/ auditor
- Verzoek om overzicht enrollment (1-2 w)

‘Assistance to eSource’

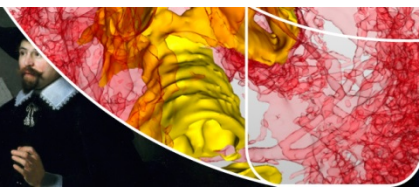
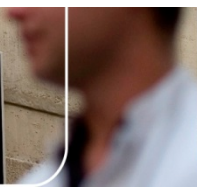
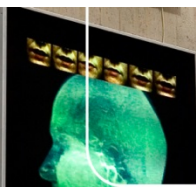


Audits en Inspecties: proces



De Inspectie (team meerdere dagen)/ audit dag(en)

- Openings bijeenkomst: introductie, doel en werkwijze / afstemming programma
- **Interviews!:** onderzoekers – co-onderzoekers- studieteam – betrokken monitor – apotheek – laboratorium – specifieke afdelingen – archief
- Rondgang faciliteiten (route van de patient – route van data collectie/ sampling en metingen)
- Source Data verification/Source Data Review - ALCOAC
- Slot gesprek: bespreking en verificatie/bevestiging van bevindingen
- Uitleg hoe de rapportage zal gaan (en tijdslijn)



ICH E6 GCP (R2)

ALCOAC

Atributable:

who? (ini,signature,user ID, electronic sign.)

Legible:

readable and identifiable, changes traceable, audit trail, back-up-archival

Contemporaneous:

correct time frame, no back dating, prompt saving after data capture, locked time/date stamps

Original:

first records, PI should have the original source
/Electronic back up copy source

Accurate:

accurate, consistent en real presentation of facts
validation, equipment calibration and maintenance

Complete:

complete



Audits en Inspecties: proces



Rapportage

Opstellen CAPA (corrective Action plan- Preventive Action) plan
(binnen 3-4 weken)

Overzicht en gradering van bevindingen (critical, major, minor)
(Verwijzing naar de betreffende paragraaf in de WMO/ICH-GCP/...)

VOORBEELD

Item	Observation (classification and references)	Correctiive and preventive action	Responsible Person (name and function)	Planned date	Check (6 months)



Gradering van bevindingen*

Kritische bevindingen **Critical finding**

Conditie, praktijken of processen die een gevaar vormen voor de rechten, veiligheid en het welzijn van de proefpersonen en/of de kwaliteit en integriteit van de verkregen gegevens.

Mogelijke consequenties: verwerpen van (een deel van) de onderzoeksgegevens, corrigerende maatregelen.

Opmerking: Bevindingen die geclassificeerd worden als kritisch kunnen een patroon van ernstige afwijkingen, slechte kwaliteit van onderzoeksgegevens en afwezigheid van brongegevens inhouden. Fraude behoort hiertoe.

Ernstige bevindingen **Major finding**

Conditie, praktijken of processen die een gevaar kunnen vormen voor de rechten, veiligheid en het welzijn van de proefpersonen en/of de kwaliteit en integriteit van de verkregen gegevens.

Mogelijke consequenties: verwerpen van (een deel van) de onderzoeksgegevens, corrigerende maatregelen kunnen hiervan het gevolg zijn.

Opmerking: Bevindingen die geclassificeerd worden als ernstig kunnen een patroon van kleinere afwijkingen inhouden.

* Werkdefinities 'ad hoc GCP inspectors working group" European Medicines Agency EMA Londen



Gradering van bevindingen*

Bevinding **Minor finding**

Conditie, praktijken of processen die afwijken van de norm maar die niet direct een gevaar vormen voor de rechten, veiligheid en het welzijn van de proefpersonen en/of de kwaliteit en integriteit van de verkregen gegevens.

Mogelijke consequenties: deze bevindingen geven aan waar verbetering in de condities, praktijken of processen moeten worden aangebracht.

Opmerking: Veel kleine bevindingen wijzen op een slechte kwaliteit van het uitgevoerde onderzoek en kunnen gelijk zijn aan een ernstige bevinding en derhalve dezelfde consequenties met zich meebrengen.

Opmerking

Bevindingen die leiden tot suggesties voor verbetering van de kwaliteit en voor vermindering van potentieel gevaar voor afwijkingen in (toekomstige) klinische onderzoeken.



Bevindingen (IGJ*/FDA.gov site en audits)

- Borging en beheersings beleid niet vastgelegd
- Geen monitoring –auditing programma (inclusief vendors)
- Niet alle studie gerelateerde taken op de delegation log
- Monitor bevindingen werden niet tijdig door PI opgevolgd
- Studie-specifieke training niet gedocumenteerd
- TMF/ISF niet compleet/ geen verwijzingen naar opslag source elders
- Afspraken onvoldoende vastgelegd (extern contract/ intern op schrift)
- Informed Consent issues – afwezig/ verkeerde versies/ handtekeningen
- Niet (tijdig) gerapporteerde SAE's – persoonsgegevens sites
- Data Management: SPSS – Excell – persoonsgegevens in CRF
- PI onvoldoende overzicht in zijn/haar studie: zie ook voorbeeld!

* Bron: presentatie IGZ tijdens de Dutch Clinical Research foundation 5OKT16) + aanvullingen



Investigator's lack of oversight has tragic results

A lack of adequate trial oversight can have tragic consequences for study subjects.

Despite the prompt response of a US investigator to the findings of an FDA inspection in October 2009, almost a year later, the investigator issued a formal warning to three clinical trials.

When an investigator signs a Statement of Investigator (Form FDA 1572), he or she is agreeing to take on the responsibilities of a clinical investigator. The investigator is also agreeing to ensure that the trial is conducted according to the signed investigator statement, the investigational plan and the applicable regulations; to protect the rights, safety and welfare of subjects; to ensure the control of study drugs; and to personally conduct the trial or supervise suitably qualified individuals to whom tasks are formally delegated.

Study dates often expose problem areas. A subject was screened for entry into an oncology trial on 10 March 2009 but did not sign the IRB-approved informed consent form until 24 March 2009. Source records show that the subject underwent several study-related tests and procedures prior to 24 March:

- a screening blood sample was taken on 12 March
- the trial drug was prescribed on 20 March
- the subject was randomised on 23 March
- study-qualifying electrocardiography and an eye examination were performed on 23 March.

Soon after being presented with the inspectional observations, the investigator acknowledged in writing that he had failed to obtain written consent from the subject prior to conducting screening procedures. However, he claimed that he had documented the subject's verbal consent in the study records. Nevertheless, he offered no corrective action to prevent the future recurrence of this violation and did not indicate that he properly understood the regulations for obtaining legally effective informed consent.

Patient death

The protocol required blood samples to be taken for chemistry and haematology tests, and stated that the

results were to be reviewed within the 24 hours prior to dose administration. Specifically, liver function test (LFT) results were to be reviewed for dose modification and withholding of treatment, as appropriate. For the above subject, there was no documentation indicate that the LFT results had been reviewed by investigator or other research staff for dose modification/withholding of treatment; the subject was administered on 3 April 2009. Subsequently, the subject required emergency medical care for vomiting and fever, and later died from cardiac arrest due to severe metabolic acidosis and multi-organ failure. In a follow-up case report form, the investigator stated that the subject died of liver failure and that death was not due to a gastrointestinal stromal tumour; he also indicated that the relationship of death to the study drug was "probable". The investigator acknowledged that the subject had been treated on 3 April 2009 despite having elevated LFT results, although the protocol specified that the dose should have been withheld.

The protocol also stated that the study drugs were to be prepared by a pharmacist or a designee trained in the safe handling and administration of cytotoxic agents. The infusion preparation log for the above subject indicated that study drugs were prepared on four occasions in March/April 2009 by an individual identified only by his/her initials. There was nothing to indicate that this individual was the pharmacist or a designee, or that s/he had been trained in the safe handling and/or administration of cytotoxic agents.

The investigator acknowledged that a number of procedures were not appropriately followed, that the abnormal laboratory results were not reviewed by staff prior to treatment and that the study drug was not withheld as specified by the protocol. He also indicated that he failed to maintain an accurate delegation of authority log identifying the individual involved in preparing drugs and their delegated

Patient death

The protocol required blood samples to be taken for chemistry and haematology tests, and stated that the

results were to be reviewed within the 24 hours prior to dose administration. Specifically, liver function test (LFT) results were to be reviewed for dose modification and withholding of treatment, as appropriate. For the above subject, there was no documentation to indicate that the LFT results had been reviewed by the investigator or other research staff for dose modification/withholding of treatment; the subject was administered on 3 April 2009. Subsequently, the subject required emergency medical care for vomiting and fever, and later died from cardiac arrest due to severe metabolic acidosis and multi-organ failure. In a follow-

2. GEEN Controle Lever functie voor doseren!
3. Bereiding studie medicatie: alleen initials - niet gedelegeerd – training/kennis cytotoxic agents

an FDA inspection in October 2009,

1. Screening parameters voor consent



Audits en Inspecties: proces

Na ontvangst en review van de ingevulde CAPA

Opstellen auditrapport

Samenvatting audit inclusies overzicht bevindingen

Conclusie en aanbevelingen

CAPA's

Audit certificate

Verzendlijst:

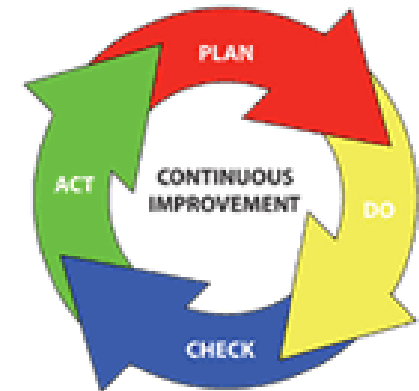
PI, sponsor (afdelingshoofd), auditee

Jaarlijkse terugkoppeling:

Management/ RvB

Verbeterproces –policy - sop

Escalatie proces



LOBKE en LUBKE

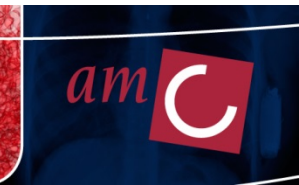
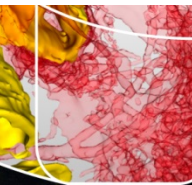
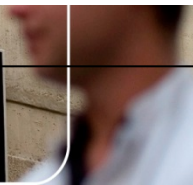
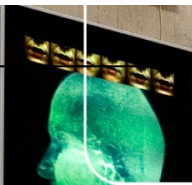
Denken na over een meer passend woord
voor auditen

Euh...

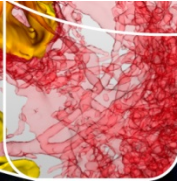
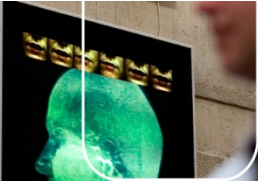
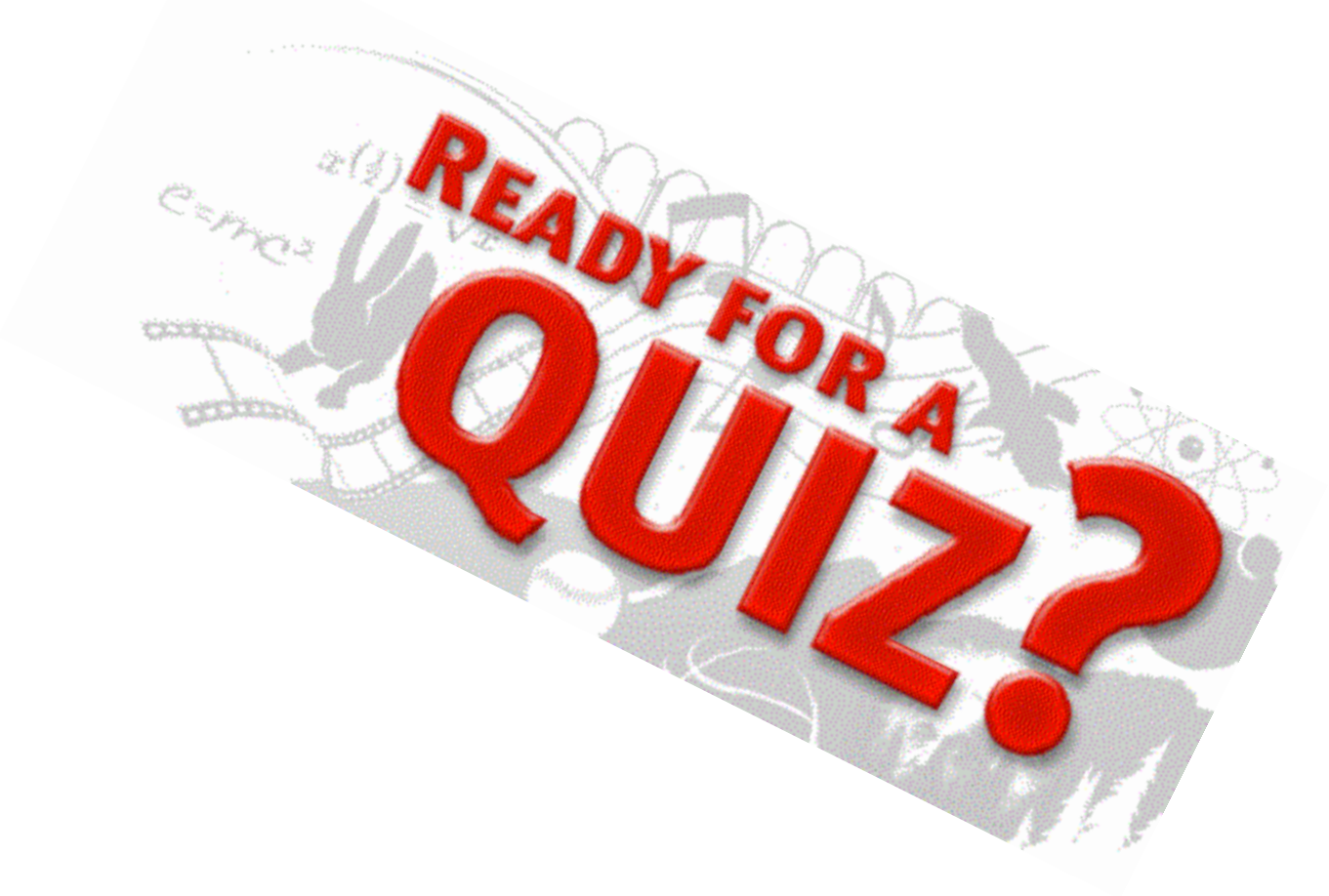
Beetje participeren

Beetje anticiperen maar
duidelijk communiceren

AUDITCIPEREN!



Audits & Inspecties



- www.KAHOOT.it
- Pin + nick name



Dillema's



Casus (fictie)

Name: Islet Cell Transplantation Trial

Patients: Type I diabetes

Implantatie van een 'Biohybrid Device' in de buikholte

Voordelen (Experimenteel!):

Betere bescherming van de 'islets' (beperkte afbraak)

Ingebouwde medicatie en zuurstof afgifte.

Mogelijk een permanente oplossing

Ziekenhuis: Seattle hospital



Casus gebaseerd op lopende Fase 2 onderzoek in de US

Planning: loopt tot 2021

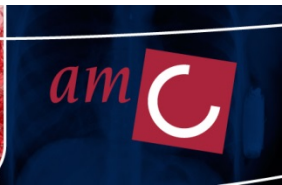
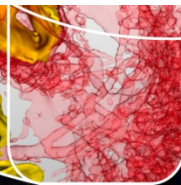
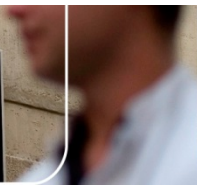
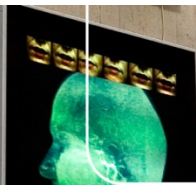
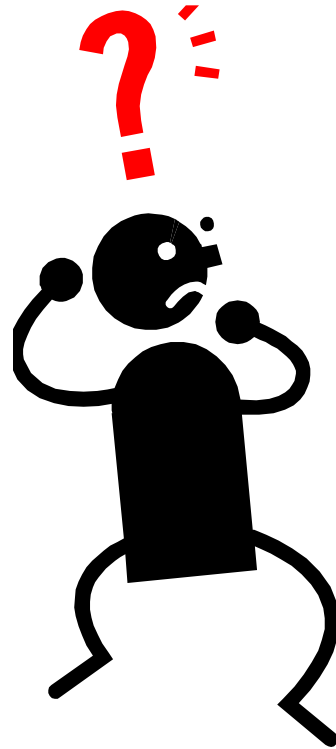
Meer informatie: [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

Latest News

Islet Transplantation Improves Quality of Life for People with Hard-To-Control Type 1 Diabetes From the National Institutes of Health
(03/21/2018, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases)



VRAGEN?



Literatuur

European Forum for Good Clinical Practice (EFGCP 2005)

Audit Working Party REVISION OF THE ENGAGE1 AUDITING GUIDELINE.

AN OPTIONAL GUIDELINE FOR GCP COMPLIANCE AND QUALITY MANAGEMENT SYSTEMS AUDITING

This document was prepared by the Audit Working Party of the EFGCP and compiled by Brian L Cheetham.

Handboek farmaceutische geneeskunde (onder redactie van Henk Jan Out/Paul van Meurs/Rudolf van Olden - Bohn Stafleu van Loghum 2014)

EMA/INS/GCP/394194/2011 Compliance and Inspection Reflection paper on risk based quality management in clinical trials

Classification and analysis of the GCP inspection findings European Medicine Agency INS/GCP/46309/2012 (01 December 2014).

Guideline for Good Clinical Practice E(R2) 09NOV2016 (STEP 4)

WMO

Website IGZ: <http://www.igz.nl/onderwerpen/geneesmiddelen/klinisch-onderzoek/inspectieresultaten-klinisch-onderzoek/>

