

INSPECTIONS & AUDITS RECHERCHE BIOMEDICALE

*JEAN-MICHEL AUGER, MD DDS
CONSULTANT ESSAIS CLINIQUES ET PHARMACOVIGILANCE*

CADRE REGLEMENTAIRE EUROPEEN des INSPECTIONS

- **Dir. 2001/20/EC** → Definition (art 1.29)
→ Principes de verification de la conformité aux GCP & GMP pour le Médicament Experimental – ME (art 15)
- **Dir. 2005/28/EC** → Inspecteurs (art 21-22)
→ Inspection procédures (art 23-30)
- **Reg. (EC) No. 726/2004 amendé par 1230/2010**
→ Coordination par EMA

Dir. 2001/20/EC art. 15

3

Vérification de la conformité :

- Inspecteurs des Etats Membres
- Inspections de la part EMA
- Résultats des Inspections reconnus par les autres Etats Membres

INSPECTION DEFINITION Dir. 2001/20/EC art. 1.29

4

Revue Officielle par une Autorité Compétence:

- ▶ Documents
- ▶ Locaux
- ▶ Données
- ▶ Autres ressources

Peut-être: Lieu de recherche, promoteur et CROs, autres établissements

INSPECTION en FRANCE

- ▶ **Accès prévus pour les inspecteurs** (*Art. L.1421-2 du CSP*)
 - Locaux
 - Lieux
 - Installations
 - Véhicules de transport
- ▶ lorsqu'ils sont à usage professionnel
- ▶ à l'exclusion des domiciles et de la partie des locaux servant de domicile
- ▶ dans lesquels ont vocation à s'appliquer les dispositions qu'ils contrôlent

INSPECTIONS EN FRANCE

- Accès aux données** (*Art. L.1421-3 du CSP*) Les inspecteurs peuvent
- Demander communication et prendre copie de tous documents nécessaires à l'accomplissement de leurs missions, quel qu'en soit le support
 - Prélever des échantillons
 - Recueillir tout renseignement et toute justification
 - Avoir accès aux logiciels et aux données

INSPECTIONS EN FRANCE

- Accès aux informations relatives à l'essai (*Art. R.5121-13 CSP*)
- Les agents ayant la qualité de médecin ont accès à toutes données médicales individuelles nécessaires à l'accomplissement de leurs missions dans le respect des dispositions de l'article 226-13 du code pénal (secret professionnel)
- Délit d'obstacle (*Art. L.1425-1 du CSP*) : le fait de faire obstacle aux fonctions des agents (...) est puni de six mois d'emprisonnement et de 7500 € d'amende

INSPECTION EN FRANCE

Objectifs de l'inspection

Contrôle des mesures mises en œuvre pour assurer:

- La protection des personnes qui se prêtent à la RBM
- La qualité des données recueillies au cours de la RBM

AUDIT DEFINITION, EU GCP 1.6

9

Une Verification **INDEPENDANTE** :

- ▶ des activités
- ▶ documents et des données

Pour déterminer si :

- Les essais sont conduits
- Les données enregistrées, analysées et rapportées en conformité avec le protocole, les SOP du promoteur, GCP &

Les requis réglementaires et législatifs

INSPECTION versus AUDIT

10



INSPECTION vs AUDIT: Objectif Commun

11

- *Protection des sujets* (Santé Publique):
 - Participants à la RBM
 - Traités par les ME
- *Amélioration Continue de la Qualité*:
 - Conception et conduite des essais
 - Collecte , Analyse et Rapports d'essai clinique

INSPECTION vs AUDIT: Principes Communs

12

- ▶ Ethique
- ▶ Par des individus appointés et impartiaux
- ▶ Professionnels
- ▶ Indépendance
- ▶ Faits et preuves

INSPECTION vs AUDIT: METHODES

13

- ▶ Même processus
 - Preparation, conduite, Rapport, Suivi
 - ECHANTILLON pas 100% comme le Contrôle Qualité
 - ▶ Se souvenir:
 - 'Si ce n'est pas documenté cela n'existe pas forcément'
 - 'Même si c'est écrit, est-ce bien la Vérité?'
- Trouver la preuve écrite qui soutient les faits

INSPECTION vs AUDIT: Des Acteurs Similaires

14

- Equipe Audit/Inspection :
 - Un ou plusieurs individus
 - Avec parfois des experts techniques
- Qualifiés, formés, expérimentés
- Variabilité Inter-individuelle (qualification, experience, personnalité)

INSPECTION vs AUDIT:

AUDIT

- Promoteur
- Conduit par des Auditeurs (département AQ ou Consultant)
- De Routine via un programme ou Spécifique (suspicion de fraude, etc.)
- Résultats dans des rapports au Management

INSPECTION

15

- ▶ Autorités Compétentes
- ▶ Inspecteurs (national ou international)
- ▶ Obligation légale
- ▶ Inspections de routine via un programme ou Spécifiques (suspicion de fraude, etc.)
- ▶ Résultats dans un rapport avec possibilités d'actions en Justice.

Critères de déclenchement

- Médicament/indication: innovation particulière
 - Plan de développement
 - 1 seul essai «pivot»,
 - essais très anciens,
 - résultats contradictoires entre essais
 - Acteurs de l'essai
 - antécédents de problèmes,
 - volume d'activité élevé,
 - site avec pratiques méconnues
 - Données de Sécurité contradictoires

Critères de Déclenchement

- ▶ Données
 - Incohérences,
 - Données manquantes,
 - ratio patients sélectionnés/randomisés
 - Nombre de patients par centre,
 - Critère principal non validé ou modifié,
 - analyse statistique modifiée,
 - peu d'effets indésirables...

Rapports d'Inspection

Rapport préliminaire d'inspection

Contient les informations recueillies et les constatations effectuées lors de la conduite de l'inspection

- Ecart formulés par rapport au Référentiels ou

Remarques

- Classification selon la gravité: Critique, majeur ou mineur

> Réponses des inspectés

> Rapport Final d'inspection

Contient les réponses des inspecteurs aux observations des inspectés. Clot la procédure contradictoire.

Categories d'observations

▶ Critique

- ▶ Conditions, pratiques ou processus qui portent atteinte aux droits, à la sécurité ou au bien-être des sujets ou à la qualité et à l'intégrité des données
- ▶ Conséquences:
 - ▶ Refus D'AMM
 - ▶ Décision de Police sanitaire (Suspension d'essai par ex.)
 - ▶ Poursuites Pénales (transmission au procureur de la République compétent)

Categories d'observations

▶ Majeure

- ▶ Conditions, pratiques ou processus qui peuvent porter atteinte aux droits, à la sécurité ou au bien-être des sujets ou à la qualité et à l'intégrité des données.
- ▶ Conséquences:
 - ▶ Peuvent conduire au refus des données
 - ▶ Peuvent entraîner des Poursuites Pénales (transmission au procureur de la République compétent)

Categories d'observations

- ▶ **Mineure**

- ▶ Conditions, pratiques ou processus qui ne sont pas susceptibles de porter atteinte aux droits, à la sécurité ou au bien-être des sujets ni à la qualité et à l'intégrité des données.

- ▶ Conséquences:

- ▶ Nécessité d'améliorer les pratiques
 - ▶ Modification des processus et des procédures

Rapports d'audit

Rapport préliminaire d'audit

Contient les informations recueillies et les constatations effectuées lors de la conduite de l'inspection

- Ecart formulés par rapport au Référentiels ou Remarques
- Classification selon la gravité: Critique, majeur ou mineur

- **Réponses des audités dans un Plan d'actions (CAPA)**

- **Rapport Final d'audit ou ce rapport est dit Final avant le CAPA**

PREPARATION



Préparation de l'inspection = Preparation de l'audit

- Sélection des sites
- Définition du champ d'inspection / d'audit
- Contact avec les investigateurs / promoteur / CRO
- Demande de pièces / Courrier de notification
- Plan d'inspection spécifique (Audit Agenda)
- **Déroulement de l'inspection**
 - Réunion d'ouverture
 - Examen de la documentation / Entretiens
 - Visite des locaux, démonstration fonctionnement du matériel
 - Réunion de clôture

Liste de documents demandés

25

- ▶ Clinical study report (rapport d'essai si applicable)
- ▶ Protocole et amendements
- ▶ Manuels
- ▶ CRF
- ▶ Diary card
- ▶ Consentement vierge et lettre d'information
- ▶ Brochure(s) Investigateur
- ▶ data listings des sujets (clinical and laboratory data)
- ▶ Monitoring reports des sites audités/inspectés
- ▶ Table des matières ou équivalent des dossiers Investigateurs ou de l'essai
- ▶ Formulaire d'Evenement Indesirable Grave et liste
- ▶ Liste des personnes Contact avec **email et telephone**

Conduite d'inspection / d'audit



POINTS CLES Inspections / Audits

▶ Six questions à clarifier

1. Les sujets/patients existent-ils ?
2. Les sujets/patients inclus sont-ils ceux prévus ?
3. Les groupes étudiés sont-ils (restés) comparables ?
4. Les traitements ont-ils été correctement administrés ?
5. Quelle est la qualité du recueil des données de l'essai ?
6. Comment les données ont-elles été traitées et analysées ?

➤ Aspects Ethiques et Methodologiques

- Protection des personnes
- Respect de l'insu pendant l'essai et l'analyse

CONDUITE: SPECIFICITES - INSPECTION

28

- ▶ Très Formel
- ▶ En Europe, information à l'avance (pas systématique aux USA) des inspectés
- ▶ Preparation
- ▶ Peut étendre l'inspection au-delà de l'agenda

Comment se comporter?



Inspection Do's - BEHAVIOUR



- ▶ Ouvert Cooperatif
- ▶ Confiant
- ▶ Professionnel et courtois
- ▶ Lister les questions des inspecteurs
- ▶ Garder une copie des documents pour lesquels une photocopie est demandée
- ▶ Contrôler le langage du corps

Moi, j'ai pas trempé dans ce dossier...

On ne peut pas tout garder, on n'a pas de place...

On a reçu deux cas ce matin et la secrétaire a tout mélangé...

Quand la direction comprendra enfin qu'on ne peut travailler dans ces conditions...

Le document est parti chez les actionnaires/la filiale et Dieu sait ce qu'ils en ont fait...

A Eviter

Moi, j'ai pas trempé dans ce dossier...

On ne peut pas tout garder, on n'a pas de place...

On a reçu deux cas ce matin et la secrétaire a tout mélangé...

Quand la direction comprendra enfin qu'on ne peut travailler dans ces conditions...

Le document est parti chez les actionnaires/la filiale et Dieu sait ce qu'ils en ont fait...

RESULTATS



Observations par Critères de Gravité



Exemples observations majeures

- ▶ Incohérence entre les données du Cahier d'observation (CRF) et celles du dossier du volontaire (sain ou malade)
- ▶ Patients ne répondant pas aux critères de sélection
- ▶ Information nouvelle de sécurité non diffusée aux patients en temps et heure
- ▶ Erreur de posologie du ME
- ▶ Pas de suivi de la comptabilité des ME
- ▶ Données démographiques incohérentes
- ▶ Investigateurs non formés
- ▶ Etiquetage des ME non conforme

Exemples observations mineures

- ▶ Incohérence mineure sur des données non principales
- ▶ Des documents non réglementaires dans le dossier investigateur/ou le TMF
- ▶ Moniteurs mal managés
- ▶ ME sans mise à jour des stocks

MERCI DE VOTRE ATTENTION

