

Spécificité des études multisites dans le cadre des bonnes pratiques de laboratoire (BPL)

*Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé*



Dominique Abdon

Chef de l'unité d'inspection des essais de laboratoire

28-SEP-05 . Journée du GMT et de la SFT

Spécificité des études multisites dans le cadre des BPL



• Abréviations utilisées

- **AMM** : autorisation de mise sur le marché ;
- **CSP** : Code de la santé publique ;
- **GBEA** : guide de bonne exécution des analyses ;

- **OCDE** : Organisation de coopération et de développement économiques ;
- **UE** : Union européenne ;

- **AQ** : assurance de la qualité ;
- **LeadQA** : coordinateur AQ ;
- **AQ site** : AQ du site d'essai ;

• Abréviations utilisées (suite)

- **DE** : directeur de l'étude ;
- **DIE** : direction de l'installation d'essai ;
- **DO** : donneur d'ordre ;
- **DSE** : direction du site d'essai ;
- **RPE** : responsable principal des essais (ou **PI** : principal investigateur) ;

- **MON** : mode opératoire normalisé ;
- **MS** : *master schedule* (plan chronologique des études).

- **Définitions**

- Bonnes pratiques de laboratoire
 - Art. L. 5121-7 du CSP : les essais [de sécurité] non cliniques (...) doivent être conformes aux BPL
 - Arrêté du 23 avril 2004 : normes et protocoles applicables aux essais (...) toxicologiques (...) auxquels sont soumis les médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-8 du CSP
 - Module 4 : liste des essais à inclure dans le dossier de demande d'AMM

Spécificité des études multisites dans le cadre des BPL



• Définitions (suite)

- Les principes des BPL
 - Bref historique
 - OCDE fédérateur
 - 1981
 - 1997

Standard unique pour toutes les installations d'essai des Pays membres de l'OCDE

- **Définitions (suite)**

- Les principes des BPL
 - Déclinaison des textes en Europe et en France
 - UE
 - 2004/10/CE : principes des BPL
 - 2004/9/CE : modalités d'inspection
 - France
 - Annexe de l'arrêté du 14 mars 2000 : principes des BPL
 - Arrêté du 19 novembre 2004 : modalités d'inspection

OCDE



C(81)87/FINAL

Acceptation mutuelle des données

Lignes directrices pour les essais

C(97)186/FINAL
principes des BPL

2004/10/CE

Principes des BPL

C(89)87/FINAL
Respect des
principes des BPL

2004/9/CE

Inspection des BPL

▶ Guides pour les organismes de vérification des BPL

▶ Directives pour la conduite d'inspections

▶ Orientations pour l'échange d'information

UNION EUROPEENNE

- **Documents de l'OCDE**
 - Décisions du Conseil relatives à l'acceptation mutuelles des données pour l'évaluation des produits chimiques
 - Principes des BPL
 - Modalités d'inspection
 - Documents de consensus de l'OCDE
 - Au nombre de 14
 - Dont le document n° 13 : application des BPL aux études multisites

- **Document de consensus de l'OCDE n° 13**
 - Application des principes de BPL à l'organisation et à la conduite des études multisites
 - Publié en 2002
 - Document non opposable (« recommandation »)
 - Formation des inspecteurs de l'OCDE
 - Avril 2004 (Bruxelles)
 - Base de travail pour cette présentation

• Plan de la présentation

- Définition et but(s) d'une étude multisites
- Planification et responsabilités
- Rôle de l'assurance de l'AQ
- Contenu du MS et du plan d'étude
- Modes opératoires normalisés

Spécificité des études multisites dans le cadre des BPL



• Plan de la présentation (suite)

- Rapport final
- Archivage
- Exemples d'examens :
1) une phase d'étude ; 2) une étude multisites
- Echanges d'informations entre Pays / Etats membres (OCDE et UE)
- Conclusions

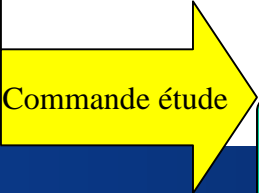
- **Définition et but(s) d'une étude multisites**

- Étude de sécurité non clinique conduite sur des sites géographiquement distincts ou relevant d'organismes différents à d'autres égards ;
- Mais c'est une seule et même étude ;

- **Définition et but(s) d'une étude multisites**

- Étude unique, comportant **1 seul** objectif, **1 seul** DE, **1 seul** plan d'étude, **1 seul** rapport final ;
- Les intervenants d'une étude multisites :

DO



DIE
désigne DE

Lien hiérarchique

Lien structurel

DE
rédige plan étude
et rapport

LeadQA

DE envoie
plan étude+
amendements

RPE envoie
phase étude

RPE
phase d'étude

AQ site

DSE



- **Définition et but(s) d'une étude multisites**

- Directeur d'étude :
 - Rédige le plan d'étude ;
 - Diffuse au(x) RPE, au LeadQA et AQ site(s) – le LeadQA peut transmettre aux AQ sites.
- Communication efficace, rapide et documentée.

• Planification et responsabilités

- Le DE peut être localisé sur un site d'essai
- Les sites d'essai doivent suivre le seul plan d'étude
- Le LeadQA doit savoir ce qui se passe dans chaque site d'essai/étude multisites

- **Planification et responsabilités (suite)**

- « coordinateur d'étude », « moniteur d'étude », etc. n'existent pas dans les définitions des BPL
- AQ site rapporte ses résultats d'audit aux RPE, DSE, DE, DIE et LeadQA

- **Planification et responsabilités (suite)**

- Exemples d'observations relevées en inspection:
 - Phase d'étude débute avant signature du plan d'étude ;
 - Sites d'essai non identifiés dans le plan d'étude ;
 - Formations du personnel des sites incomplètes ou absentes.

• Planification et responsabilités (suite)

- Difficultés pour les inspecteurs des études multisites:
 - Sites d'essai et DE sur des continents différents ;
 - Décalages horaires ;
 - Langues différentes ;
 - Lois et réglementations locales différentes ;
 - Problèmes culturels ;
 - Ressources budgétaires pour les inspections.

• Rôle de l'AQ

- Bien défini dans les BPL = peut s'appliquer également dans les installations et les sites d'essai ;
- LeadQA : doit communiquer avec tous les sites et s'assurer, avant le début de l'étude, qu'un programme AQ existe dans tous les sites définis par le plan de l'étude ;
- Il s'assure que les résultats d'audits des AQ sites sont transmis rapidement = pas à la fin de l'étude!

• Rôle de l'AQ (suite)

- LeadQA : s'assure que les contributions des RPE sont bien incorporées dans le rapport du DE ;
- LeadQA et rapport final : édite une déclaration incluant les déclarations des AQ Sites ou y faisant référence ;
- AQ Site : évalue / BPL les parties du plan d'étude qui relèvent de la phase déléguée ;
- AQ Site : rapporte aux RPE, DSE, DE, DIE et LeadQA ;

- **Observations relevées (exemples) :**

- LeadQA ne communique pas avec les AQ sites ;
- LeadQA n'a pas les résultats d'audits des AQ Sites = ne peut pas rédiger de déclaration AQ complète
- AQ Site n'audit pas la phase d'étude du site : pense que ce n'est pas de sa responsabilité ;

Spécificité des études multisites dans le cadre des BPL



• Observations relevées (suite) :

- QA Site ne reporte pas l'intégralité de ses conclusions d'audits au DE ;
- Phases à auditer imposées à l'AQ Site ;
- Le DE ne veut pas recevoir les audits de l'AQ site !

- Contenu du *Master Schedule* et du plan d'étude
 - Master Schedule (MS)
 - Étude référencée dans les MS de tous les sites
 - Identification unique de l'étude, ou référence croisée sans ambiguïté
 - DE identifié dans tous les sites
 - RPE identifié dans chaque site
 - Début et fin de phase d'étude dans chaque site
 - Titre de l'étude, type d'étude, BPL ou non, code ou nom de l'élément d'essai

- Contenu du *Master Schedule* et du plan d'étude

- Plan d'étude

- Nom(s) et adresse(s) du(des) RPE et phase(s) déléguée(s)
- Langue et traductions
- Mécanisme de notification des déviations
- Mécanisme de rédaction d'amendements et de diffusion par le DE à tous les sites
- Modalités de coopération entre services AQ

• Contenu du plan d'étude (suite)

- Mode de transmission des données obtenues par le RPE (données brutes ou « rapport de phase »)
- Modalités et lieux d'archivage
- Modes de transfert des spécimens
- Mécanismes de remplacement de personnel
- Méthodes de communication et leur documentation
- Signature (ou autre méthode) des RPE attestant qu'ils prennent la responsabilité de la phase qui leur est déléguée
- Et, bien sûr, tout ce que les BPL exigent

- **Contenu du plan d'étude (suite)**

- Cas du « document technique », « plan de phase », « protocole analytique », etc. :
 - Les grandes lignes (ou la totalité) de ces documents, écrits par le RPE, doivent apparaître dans l'unique plan d'étude
 - Le DE doit avoir connaissance de ces documents avant le début de la phase expérimentale

Spécificité des études multisites dans le cadre des BPL



- **Le « plan de phase », « document technique », « protocole analytique », etc.**
 - Les modifications apportées à ces documents doivent être tracées et communiquées promptement au DE
 - ils sont gérés dans le système documentaire du site (pas « d'électron libre »)

- **Modes opératoires normalisés (MON)**
 - MON spécifiques aux études multisites (liste non exhaustive)
 - Communication entre les différents acteurs de l'étude ;
 - Critères de sélection et de contrôle des sites ;
 - Désignation et remplacement du DE et du RPE ;
 - Transfert des données, échantillons, etc. ;
 - Vérification/approbation des traductions ;
 - Archivage, transferts d'archives, lieu(x) d'archivage.

• Rapport final

- UN seul rapport
- L'absence de quelque point requis par les BPL = rejet possible de l'ensemble de l'étude par les évaluateurs des dossiers précliniques
- Référence à la réglementation BPL nationale
- Phases non BPL à mentionner et à expliciter clairement

- **Rapport final (suite)**

- Ecart relevé par l'inspecteur sur une phase d'étude => communication aux inspecteurs de l'Etat où s'est déroulée la phase princeps : impact possible sur l'ensemble de l'étude
- Demandes farfelues du DO inacceptables

• Archivage

- Localisation(s) à préciser dans le rapport
- Archives sous-traitées : certaines autorités inspectent le sous-traitant
- sinon, l'inspecteur vérifie que DE et DIE maîtrisent la qualité/BPL de ces archives

• Archivage (suite)

- Si l'installation/site cesse ses activités : lieu de transfert à documenter et agence avertie
- Transfert : pas d'amendements aux rapports finals
- Conditions d'archivage suivent les règles des BPL

- **Exemple d'examen d'une phase d'étude**

DO : Japon -- **DIE, DE, LeadQA** : France -- **9 sites d'essai** (1 phase inspectée en Allemagne)

- Points conformes
 - Communication effective (fax, téléphone, mels) entre le DE, les sites d'essai et leurs RPE
 - Un seul plan d'étude
 - Déclaration du RPE allemand conforme

- **Exemple d'examen d'une phase d'étude**

DO : Japon -- **DIE, DE, LeadQA** : France -- **9 sites d'essai** (1 phase inspectée en Allemagne)

- Points négatifs
 - Jamais de contact entre LeadQA et AQ site
 - Rapports de l'AQ site seulement transmis à son RPE et sa DSE (donc non retrouvés dans le rapport final)
 - Le site allemand n'a reçu que les amendements « le concernant » (il aurait du les recevoir tous)

- **Exemple d'examen d'une étude multisites**

la phase d'étude = bioanalyse

- Plan d'étude mal détaillé / multisites
- Prise de connaissance des documents de bioanalyse par le DE non vérifiable par les inspecteurs
- Audits de l'AQ site non connus du DE, ou envoyés de loin en loin ou dans une langue différente
- Mauvaises conditions de transport des échantillons à doser (a priori transmetteur responsable ou contrat – GBEA)

- **Exemple d'examen d'une étude multisites (suite)** phase d'étude = bioanalyse

- Validation de la méthode d'analyse introuvable
- Contamination des échantillons
- Mauvaise identification des échantillons
- Mauvaises conditions de stockage (stockage trop long/données de stabilité connues)

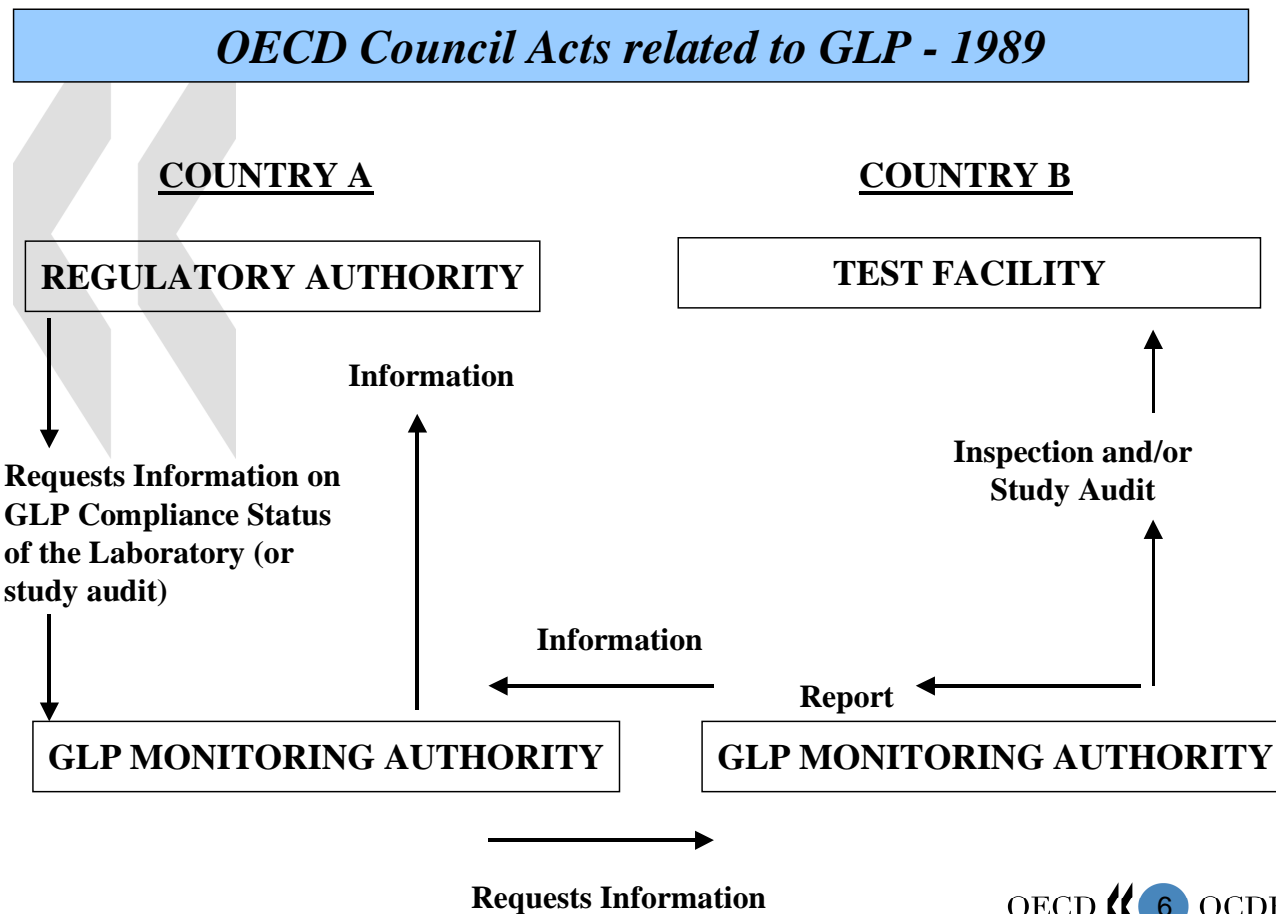
- **Exemple d'examen d'une étude multisites (suite) phase d'étude = bioanalyse**
 - Dosage des échantillons avant que la méthode d'analyse soit formellement validée
 - Aucune stabilité (long terme) connue de l'analyte dans la matrice de dosage.
 - Validation incomplète des systèmes informatisés (SI) utilisés pour l'acquisition et le traitement des données

Note : si validation de méthode de dosage mal conduite, et validation SI incomplète = doute sur résultats des dosages

- **Exemple d'examen d'une étude multisites (suite)** phase d'étude = bioanalyse

- Mauvaise séquence d'échantillonnage (QC, échantillons à doser, blancs, ...)
- Critères de réanalyse mal définis a priori
- Réanalyses à la demande du DO !

Echanges d'information entre Pays/Etats membres (OCDE et UE)



Spécificité des études multisites dans le cadre des BPL



• conclusions

- **Communication** vraie et documentée entre tous les intervenants
- **1** objectif → **1** numéro d'étude → **1** DE → **1** plan d'étude → **1** étude → **1** rapport final
- Le **DE** : Contrôle de l'ensemble de l'étude à sa charge, responsabilité de la conduite générale de l'étude et de l'établissement du rapport final
- Programme AQ : bien défini dans les BPL ; DIE et DSE sont responsables de son application homogène

- **conclusions (suite)**

- Disponibilité rapide et complète des documents relatifs à l'étude
- « study monitor », « coordinateur d'étude », etc. n'existent pas dans les BPL
- Transfert des données et échantillons : point très sensible
- MON spécifiques aux études multisites

- **conclusions (suite)**

- Identification de l'étude dans tous les MS des sites concernés
- Lien récioproque et sans ambiguïté entre identification du plan et celle du document spécifique au site d'essai
- Mécanismes de communication formalisés par écrit
- Plan d'étude : ses amendements circulent en totalité dans tous les sites

• conclusions (suite)

- Plan d'étude : doit contenir toutes approbations et signatures requises
- Plan d'étude : doit indiquer toutes les phases déléguées
- Plan d'étude : doit faire référence aux documents clefs de l'étude
- La décision de réaliser une étude multisites doit être mûrement réfléchie avant le début de cette étude : si mêmes DIE, AQ, système documentaire, ... (voir § 9.1.2. et 9.2.2. Annexe arrêté 14 mars 2000)

Spécificité des études multisites dans le cadre des BPL



Merci de votre attention