

L'inspection des recherches impliquant la personne humaine par l'ANSM

**Journée du GIRCI AURA
Faculté de médecine - Saint-Etienne**

Lundi 27 mai 2019

***Bernard Celli, directeur de l'inspection
Olivier Le Blaye, inspecteur***

Sommaire

- 1. Contexte et grands enjeux ANSM actuels**
- 2. Inspection : bilan 2018 et programme 2019**
- 3. Inspection des essais cliniques**
- 4. Points d'attention lors des inspections BPC**

Un environnement complexe

**HAEMONETICS®**



Des crises parfois violentes



C NEWS

Un risque médiatique de plus en plus présent

Le Monde

LE FIGARO

BFM TV

Une remise en cause de la parole de l'Etat



Une fabrication des produits de santé de plus en plus mondialisée



ANSM : statut, mission, gouvernance

◆ Statut

- Etablissement public administratif
- Tutelle du ministère chargé de la Santé

◆ Un pouvoir de décision au nom de l'Etat

- Autorisations, restrictions, interdictions, décisions de police sanitaire, sanctions financières, injonctions...

◆ Une gouvernance renforcée et ouverte sur ses publics

- Un conseil d'administration où siègent 3 députés et 3 sénateurs
- Des comités d'interface pour la relation avec nos parties prenantes
- Des comités temporaires spécialisés ouverts (auditions)

◆ Plus de 900 collaborateurs répartis sur 3 sites

Champ de compétences

◆ Médicaments

- Tous les médicaments (avant et après AMM) et matières premières
- Vaccins
- Médicaments dérivés du sang
- Stupéfiants et psychotropes
- Produits homéopathiques, à base de plantes et de préparations
- Préparations magistrales et hospitalières

◆ Produits biologiques

- Organes, tissus, cellules utilisées à des fins thérapeutiques
- Produits de thérapie cellulaire et génique
- Produits sanguins labiles
- Micro-organismes et toxines

◆ Dispositifs médicaux

- Thérapeutiques, de diagnostic, des plateaux techniques, logiciels...

◆ Produits cosmétiques et de tatouage

Transparence et ouverture

◆ **Transparence sur les travaux de l'Agence**

- Projet de publication des données
- Réforme du site internet de l'agence
- Développement des auditions publiques

◆ **Ouverture des travaux aux parties prenantes**

- Intégration des associations de patients aux travaux

◆ **Le patient au cœur des enjeux : nouveau contrat d'objectif et de performance (2019-2023)**

Focus sur l'ouverture des données

- ◆ **Obligations juridiques (loi « République numérique »)**
 - Demandes CADA
 - Bases de données, mises à jour de façon régulière
- ◆ **Concilier ouverture et protection des secrets légaux (RGPD et secret des affaires en particulier)**
- ◆ **Les objectifs :**
 - **Rendre publiques nos données de façon proactive**
 - **Informer les parties prenantes sur l'instruction des dossiers**
 - **Communiquer et valoriser l'expertise de l'Agence**
 - **Le principe : on publie « tout » en respectant les secrets légaux (ex: documents d'instruction, notamment dans le cadre des essais cliniques)**

Sommaire

1. Contexte et grands enjeux ANSM actuels
- 2. Inspection : bilan 2018 et programme 2019**
- 3. Inspection des essais cliniques**
- 4. Points d'attention lors des inspections BPC**

La DI en quelques chiffres

**Qualification
très encadrée**

125 agents

- **70 inspecteurs**

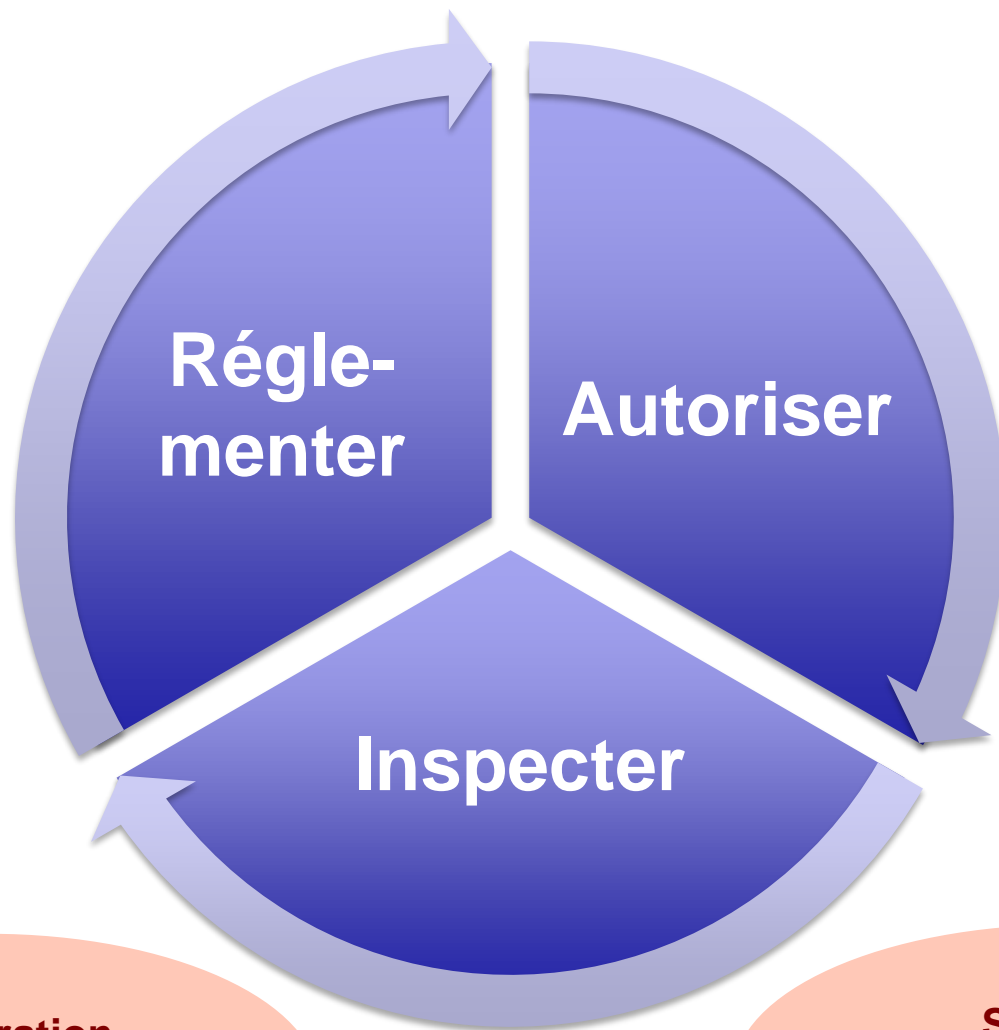
650 inspections par an

- **10 % inopinées sur le territoire national**
- **10 % conduites à l'étranger**

Des pôles couvrant l'ensemble des produits de santé

- **Essais cliniques, médicaments chimiques et biologiques, matières premières, PSL, tissus-cellules, lactariums, MOT, DM, DIV, cosmétiques, PV, MV, BPL.**

Les trois grandes missions DI



Accréditation n° 3-1094
Portée disponible sur www.cofrac.fr

**Coopération
européenne et
internationale**

› **DEUX PILIERS** ›

**Système
de gestion de la qualité
certifié et accrédité**

Le processus d'inspection



Formation des inspecteurs

| | |
|-----------------------|---|
| PROFIL | Pharmaciens, ingénieurs, médecins, docteurs ès sciences... |
| DESIGNATION | Par le directeur général |
| QUALIFICATION | Pratique : tutorat, suivi d'inspections |
| | Théorique : méthodologie d'inspection, formations techniques, droit administratif et pénal |
| HABILITATION | Décision du DG ANSM publiée sur le site de l'Agence |
| ASSERMENTATION | Devant le TGI de Bobigny |

Prérogatives des inspecteurs

1

Accès aux locaux professionnels et aux documents

2

Etablissement de PV (de constatations, de déclaration, de prélèvement, de consignation, de saisie...)

3

Prélèvements d'échantillons

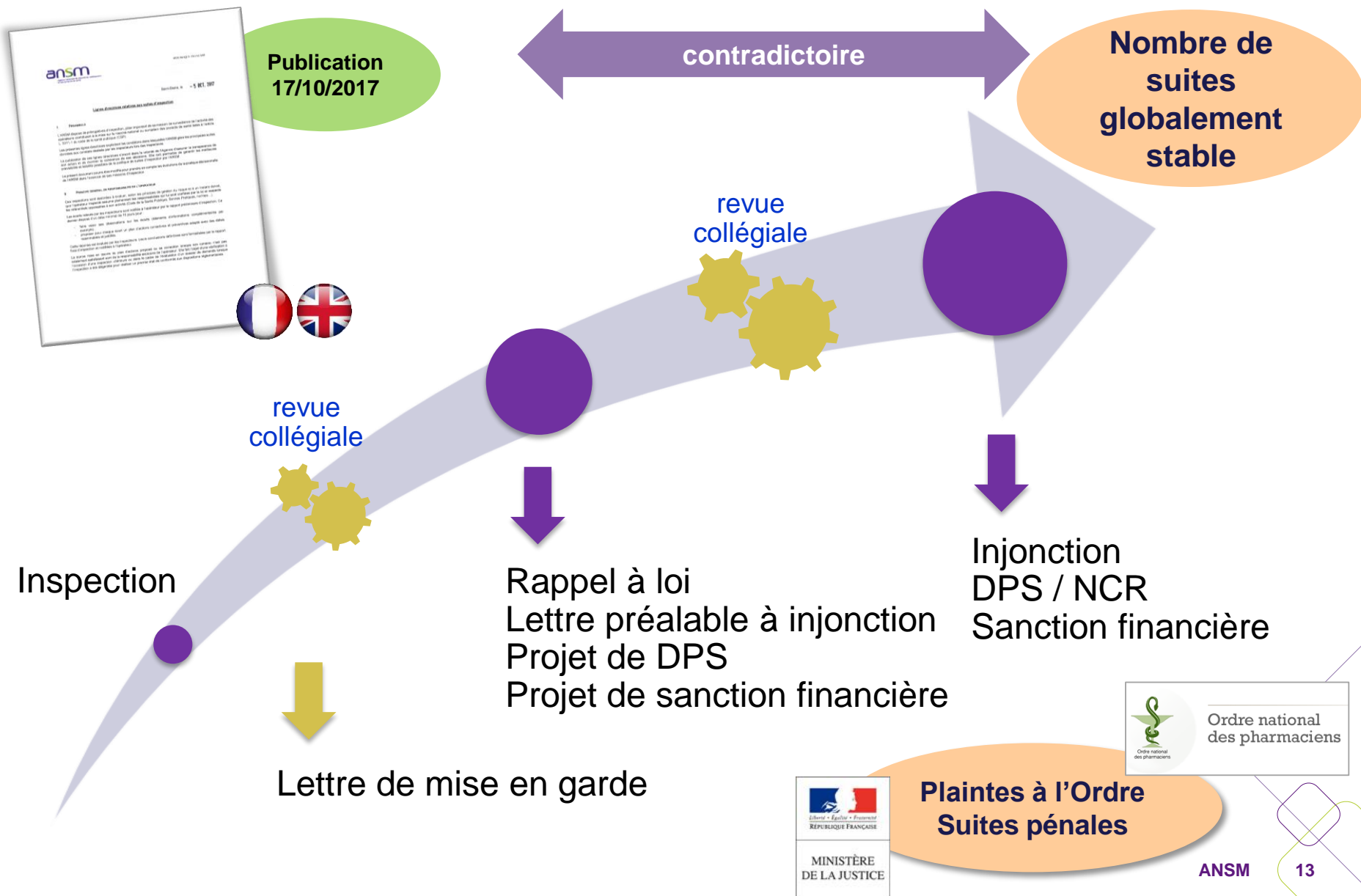
4

Consignation et demande de prorogation de la consignation au JLD du TGI

5

Saisie (uniquement sur mandat du JLD)

Processus des suites d'inspection



Quelques chiffres 2018

675 inspections (667 en 2017) dont

11%

d'inspections inopinées (13% en 2017)

6%

d'inspections réalisées à l'étranger (8% en 2017)



61 injonctions prononcées par l'ANSM (53 en 2017), **soit 9% des inspections** donnant lieu à ce type de mesures (8% en 2017)

5 décisions de police sanitaire (6 en 2017)

4 sanctions financières à la suite d'une inspection (5 en 2017)

1 procédure transmise au Procureur de la République (7 en 2017)

L'année a été marquée par une confirmation du nombre de décisions administratives résultant des constats d'inspections.

Trois priorités en 2019



1

**Dispositifs médicaux et
organismes notifiés**

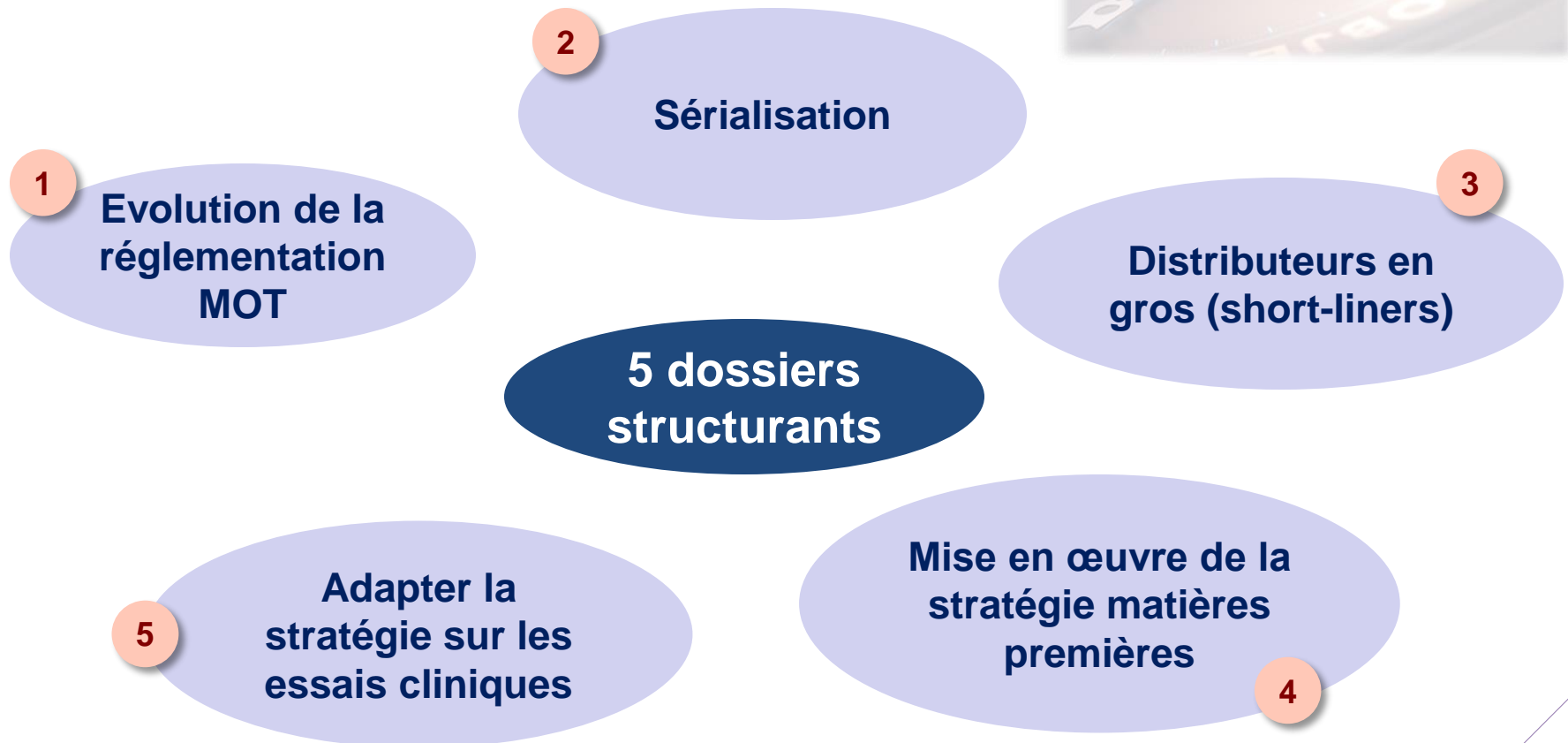
2

**Produits
biologiques**

3

**Plan stratégique
de l'inspection**

Cinq dossiers structurants



Sommaire

1. Contexte et grands enjeux ANSM actuels
2. Inspection : bilan 2018 et programme 2019
- 3. Inspection des essais cliniques**
- 4. Points d'attention lors des inspections BPC**

L'inspection des essais cliniques

Objectif des inspections

La protection des personnes :

1 - qui se prêtent à la recherche

2 - dont la prise en charge pourra être influencée par les résultats de la recherche (AMM, évolution des pratiques...)

► **Champs : essais médicaments, DM, produits du corps humain, hors produits de santé...**

► **Equipe : 4,5 ETP d'inspecteurs BPC**

► **Durée des inspections : de 3 à 5 jours**

► **Nombre d'inspections : 35 à 40 par an**

Acteurs inspectés

- ◆ **Promoteurs, sociétés prestataire de services**
- ◆ **Investigateurs**
- ◆ **Pharmacies à usage intérieur**
- ◆ **Laboratoires**
- ◆ **Tout autre type d'acteur impliqué dans la recherche**

Sommaire

1. Contexte et grands enjeux ANSM actuels
2. Inspection : bilan 2018 et programme 2019
3. Inspection des essais cliniques
- 4. Points d'attention lors des inspections BPC**

Points d'attention lors d'inspections de promoteurs institutionnels (1/7)

◆ Sélection des investigateurs

- Qualification : y compris aux BPC, au cadre réglementaire
- Moyens disponibles
 - ❖ Humains
 - ❖ Temps
 - ❖ Et donc moyens financiers
- Accès aux dossiers médicaux informatisés

BPC § 5.6.1 : **Le promoteur** est responsable de la sélection du ou des investigateurs. Il s'assure que chaque investigateur possède la compétence appropriée et qu'il dispose des moyens humains, matériels et techniques [...]. Il s'assure également de la disponibilité de l'investigateur pour conduire correctement la recherche envisagée.

Points d'attention lors d'inspections de promoteurs institutionnels (2/7)

◆ Moyens disponibles

- Acceptation d'un projet de recherche : adéquation entre les moyens nécessaires et les moyens disponibles
 - ❖ Evaluation de la charge de travail (chefs de projet, ARC...)
 - ❖ Evaluation des moyens nécessaires
- Formation du personnel
 - ❖ Turn-over important (contrats précaires)
- Permanence (secteurs à faibles effectifs : PV...)

◆ Coordination des activités, communication inter-départements

Points d'attention lors d'inspections de promoteurs institutionnels (3/7)

◆ Monitoring

- Plan
- Adaptation au risque de la recherche (pas juste au budget)
- Première visite / première inclusion
- Fréquence
- Revue des comptes rendus
- Actions entreprises en cas de problèmes graves ou répétés

Points d'attention lors d'inspections de promoteurs institutionnels (4/7)

◆ Validation des systèmes informatisés

- eCRF, bases de données...
- Réalisation pratique, formalisation
- Avant l'utilisation du système informatisé
- Suivi des modifications (changements de version)
- En cas de validation par le fournisseur : voir Q&A sur le site de l'EMA (Human Regulatory > Research and Development > Compliance > GCP > Working Group)
 - ❖ Simple certificat insuffisant !
- Prend du temps et des ressources... Attention aux renouvellements d'appel d'offre !

Points d'attention lors d'inspections de promoteurs institutionnels (5/7)

◆ Assurance qualité et audits

- Audits internes : activité essentielle !
 - ❖ De tous les secteurs importants
 - ❖ Œil extérieur
 - ❖ Difficile pour les petites structures (pas d'œil neuf, conflits).
Audits croisés inter-DRCI ?
- Audit des fournisseurs principaux

Points d'attention lors d'inspections de promoteurs institutionnels (6/7)

◆ Archivage

- Pérennité
 - ❖ Gestion des archives
 - ❖ Sécurité d'accès
 - ❖ Protection incendie, inondations, rongeurs...
 - ❖ Durée
 - ❖ Attention aux conditions d'archivage temporaire
- Support papier ou électronique

Points d'attention lors d'inspections de promoteurs institutionnels (7/7)

◆ Divers

- Signature scannée ≠ signature électronique !
- Simple signature scannée
 - ❖ Pas plus de valeur qu'un coup de tampon
 - ❖ Pas de possibilité de vérifier l'auteur, la date...

Points d'attention lors d'inspections Investigateurs (1/5)

◆ Information et recueil du consentement des patients (1/2)

- Pas une procédure optionnelle...
- Information : droit fondamental des patients, en recherche comme en soins
- Investigateur ou un médecin qui le représente, sage-femme
 - ❖ Pas un interne
- « Les informations communiquées sont résumées dans un document écrit »
 - ❖ Donc bien information par l'investigateur, pas simple remise du document
- Délai de réflexion adapté

Points d'attention lors d'inspections Investigateurs (2/5)

◆ Information et recueil du consentement des patients (2/2)

- Signature du formulaire
 - ❖ Par le patient : doit dater lui-même
 - ❖ Par la personne qui informe le patient et recueille son consentement
- Signature en face à face, le même jour
 - ❖ Sinon on ne peut pas être certain que le patient a bien pu poser ses questions
- Attention aux situations spéciales : pédiatrie, majeurs protégés...

Points d'attention lors d'inspections Investigateurs (3/5)

◆ Respect du protocole

- Pas optionnel...
- Si le protocole diffère de la pratique courante du service : suivre le protocole
 - ❖ Essais institutionnels : protocole écrit par l'investigateur coordonnateur, pratique de son service peut être différente de celle des autres
 - ❖ En cas de difficultés : discussion avec le promoteur et l'investigateur coordonnateur pour amendement au protocole
 - Avis du CPP et/ou autorisation ANSM
 - ❖ Pas de dérogation possible, sauf mesure urgente de sécurité
- Importance de la conception du protocole !

Points d'attention lors d'inspections Investigateurs (4/5)

◆ Déclaration des événements indésirables graves

- Dans les 24 heures
- Important pour la sécurité des patients
 - ❖ Vision globale sur l'ensemble des centres participants
 - ❖ Peut nécessiter des mesures de sécurité
- Pas une simple formalité administrative par infirmière ou TEC, évaluation médicale nécessaire
 - ❖ Terme déclaré : diagnostic si disponible, plutôt que symptômes (et pas « hospitalisation » ou « décès »)
 - ❖ Sévérité
 - ❖ Imputabilité
- Signature par un médecin nécessaire
- Attention à l'anonymisation des documents

Points d'attention lors d'inspections Investigateurs (5/5)

◆ Responsabilités de l'investigateur

- L'investigateur dirige et surveille la réalisation de la recherche
 - ❖ Y compris pour les tâches administratives...
 - ❖ Peut déléguer des tâches, pas sa responsabilité
 - ❖ Délégation : écrite, préalable
 - Important pour la protection des collaborateurs
 - L'investigateur doit s'assurer de leur formation et de leur compétence
 - L'investigateur doit s'assurer qu'ils sont informés sur le protocole et les médicaments expérimentaux
 - ❖ La confiance n'exclut pas le contrôle
- L'ARC représente le promoteur, pas là pour faire le travail de l'investigateur

MERCI DE VOTRE ATTENTION

Avertissement

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'Etat).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis-à-vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

Warning

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.