

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



Des crises parfois violentes



Un risque médiatique de plus en plus présent

Le Monde

LE FIGARO

C NEWS

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**

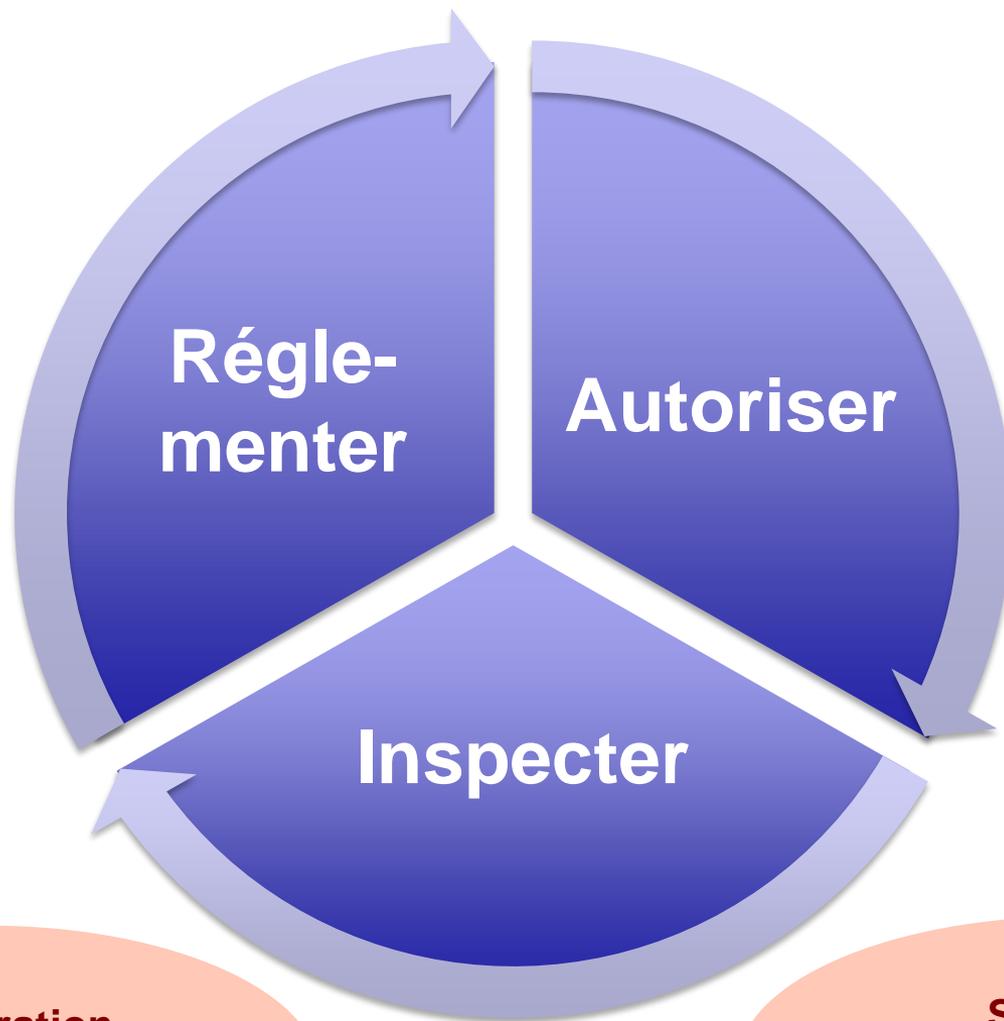
650 inspections par an

- **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

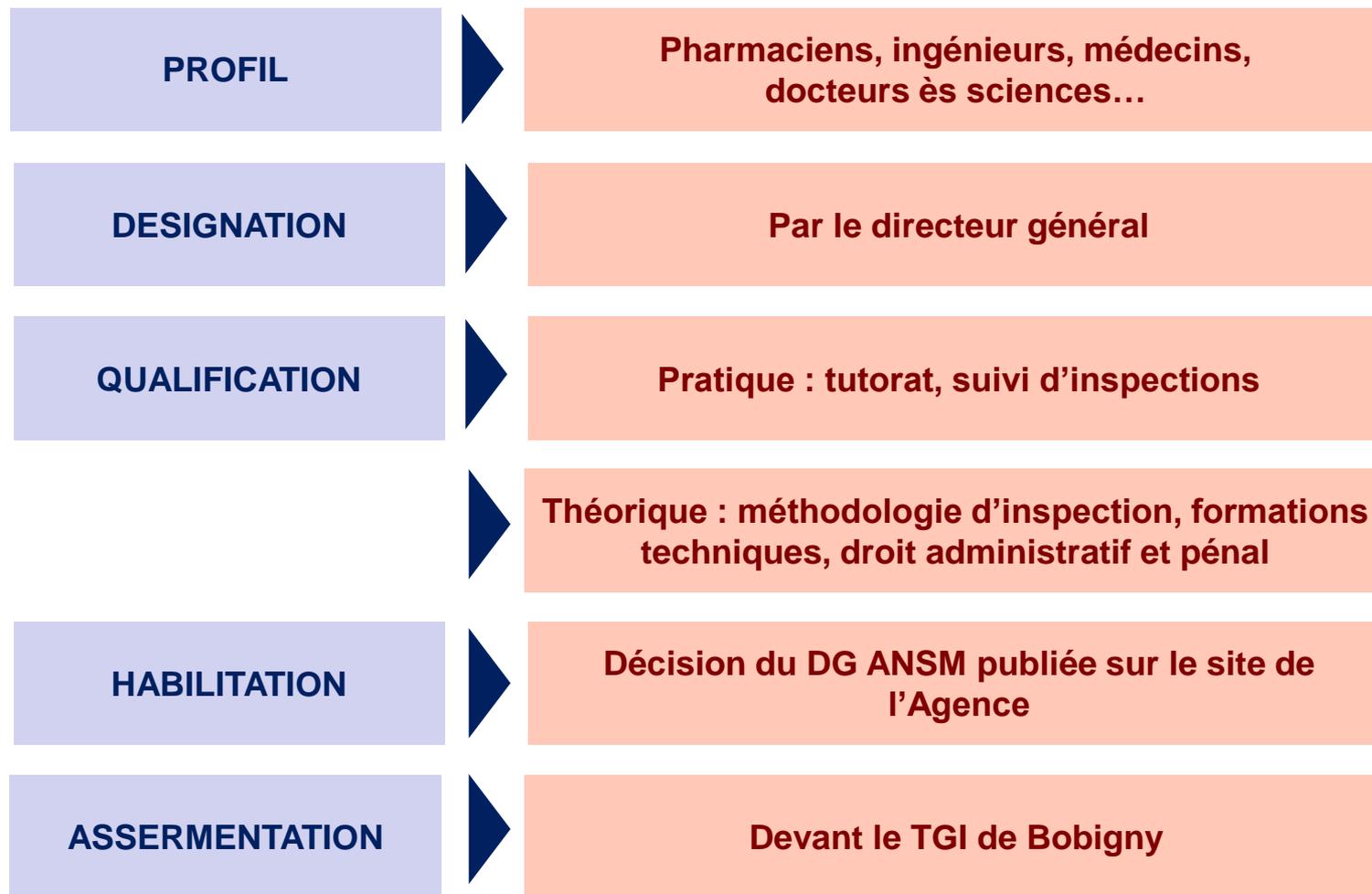
◀ DEUX PILIERS ▶

Système
de gestion de la qualité
certifié et accrédité

Le processus d'inspection



Formation des inspecteurs



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

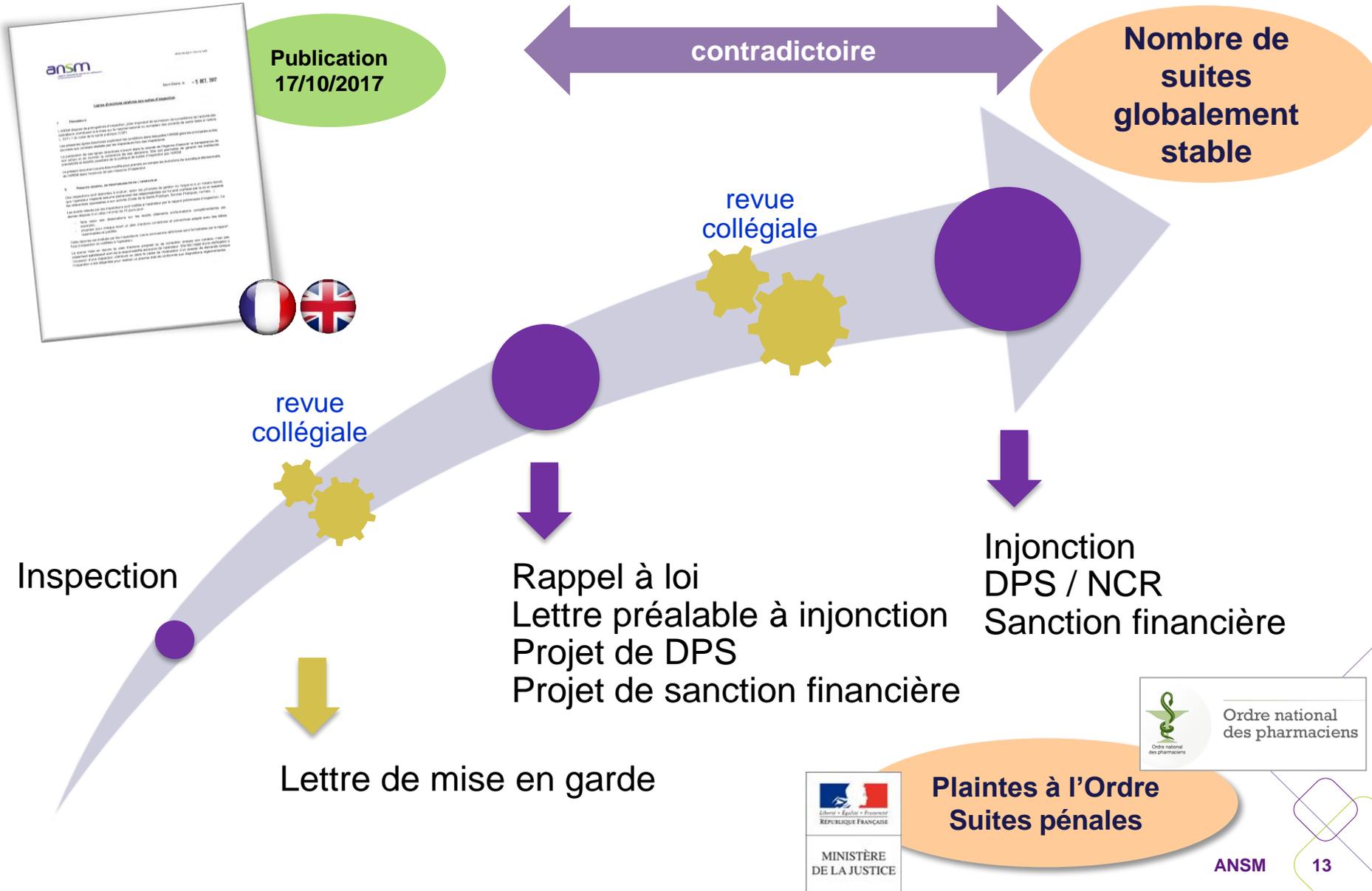
4

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**

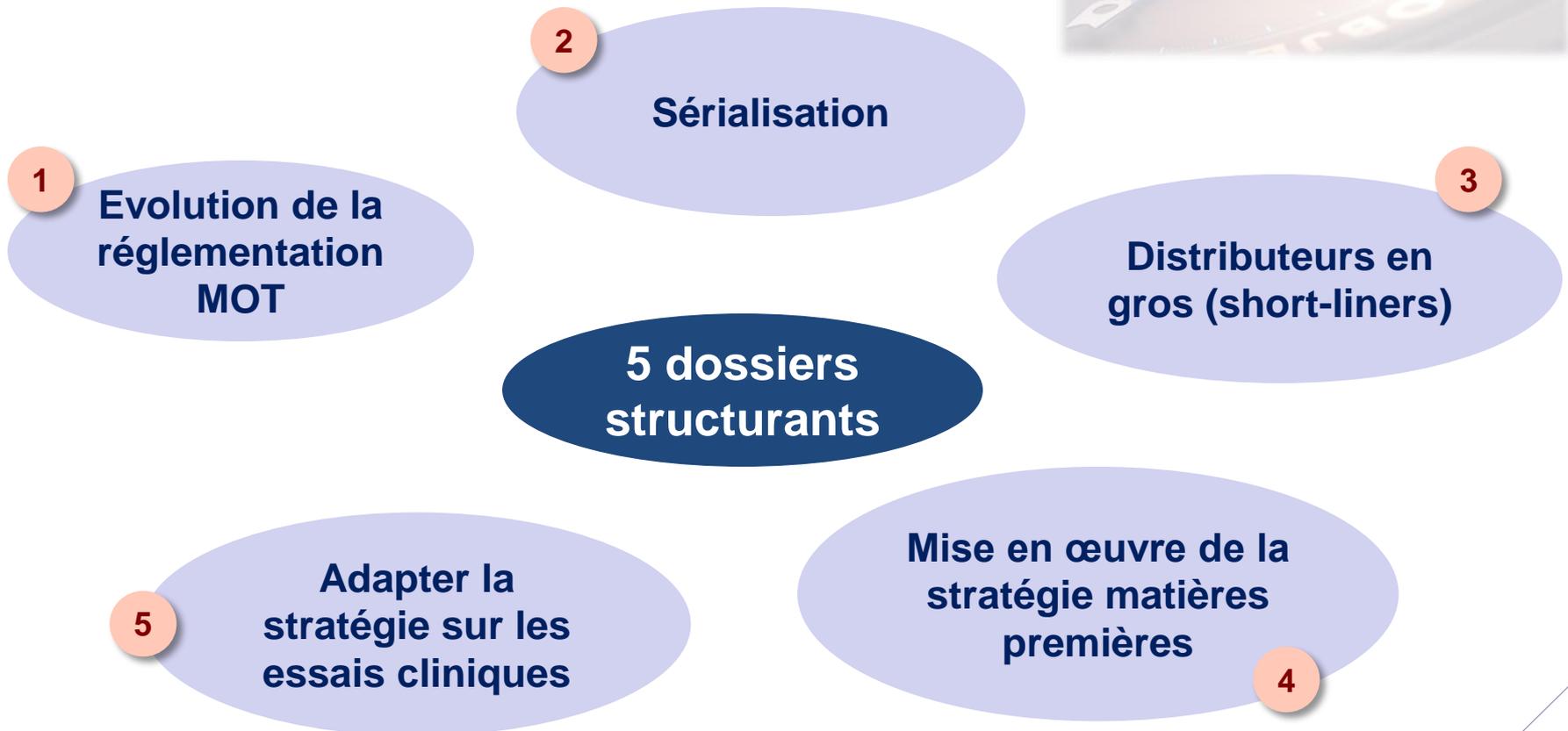
2

**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.