

Programme de surveillance en biorecherche du CBER : inspections cliniques et non cliniques

DIAPOSITIVE 1

Cette présentation a trait au programme surveillance en biorecherche) ou BIMO, du Center for Biologics Evaluation and Research (centre d'évaluation et de recherche des produits biologiques), ou CBER.

Le terme « clinique » fait référence aux études sur des sujets humains. Les conditions requises pour la conduite des recherches cliniques sont également désignées par les termes Bonnes pratiques cliniques (BPC). Le terme « non clinique » fait référence aux études sur les animaux ou sur les cultures tissulaires qui permettent d'évaluer la sécurité avant de tester les produits sur des sujets humains. Les réglementations concernant les laboratoires non cliniques sont désignées par les termes Bonnes pratiques de laboratoires (BPL).

DIAPOSITIVE 2

BIMO est un programme de l'agence. Par conséquent, tous les centres de produits du siège social de la FDA disposent d'un personnel BIMO affecté au respect des Bonnes pratiques cliniques et/ou des Bonnes pratiques de laboratoires.

Le programme BIMO a trois objectifs : garantir la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des sujets humains participant aux recherches, établir l'exactitude et la fiabilité des données d'essais cliniques et établir pendant les inspections le respect des réglementations de la FDA.

La FDA dispose de groupes de coordination qui veillent à ce que toutes ses divisions fassent appliquer de la même façon le respect des BPC et des BPL. Elle dispose en outre de comités transversaux qui élaborent ses BPC et ses BPL.

DIAPOSITIVE 3

Les inspections BIMO de la FDA portent sur les personnes/entités suivantes : premièrement, les chercheurs cliniques qui effectuent les essais cliniques. La plupart des inspections BPC de la FDA s'appliquent aux chercheurs cliniques. Deuxièmement, la FDA inspecte aussi les sponsors, les surveillants et les sous-traitants que ceux-ci engagent. La plupart de ces inspections ont lieu à la suite de plaintes ou de soucis exprimés par des évaluateurs de la FDA, de plaintes émanant de sources externes à la FDA ou de problèmes qui ont été constatés pendant d'autres inspections. Troisièmement, la FDA inspecte aussi les Institutional Review Board, qui sont similaires aux comités de déontologie indépendants existant dans d'autres pays. Et enfin, quatrièmement, la FDA inspecte les laboratoires non cliniques qui mènent des tests sur des animaux ou sur des cultures tissulaires.

Ces études ont pour objet d'évaluer la sécurité avant que la FDA n'autorise l'utilisation de produits expérimentaux sur des sujets humains.

Les enquêteurs de la FDA suivent un programme de conformité dans chaque catégorie d'inspection. Un programme de conformité consiste en une liste détaillée d'instructions que suivent les enquêteurs de terrain de la FDA durant une inspection.

Il y a un programme de conformité pour chacune des quatre catégories figurant sur cette diapositive. Le lien web figure à la fin de la présentation, si vous souhaitez prendre connaissance de ces programmes.

DIAPOSITIVE 4

Les diapositives qui suivent expliquent les types de travaux que la branche Bioresearch Monitoring exécute pour le CBER.

La branche assume une très importante fonction, en ce sens qu'elle coordonne les inspections afin de contrôler les données que les sponsors ont incluses dans une demande de commercialisation. Dans le cas de certaines plaintes, le CBER peut demander à un évaluateur de produit ou à un évaluateur médical de participer à une inspection afin qu'il examine des données techniques spécifiques.

DIAPOSITIVE 5

Les demandes d'affectations aux inspections sont rédigées par le personnel BIMO du CBER. Les inspections sont effectuées par les bureaux régionaux de la FDA. Le personnel BIMO du Centre rédige les affectations aux inspections et assure le suivi des activités. Les enquêteurs de l'Office of Regulatory Affairs local (bureau des Affaires réglementaires) de la FDA procèdent aux inspections.

En ce qui concerne les demandes de commercialisation, le CBER inspecte en général de trois à cinq sites de chercheurs cliniques pour établir si les sites ont suivi le protocole d'étude. Pendant l'inspection, la FDA contrôle les données critiques de sécurité et d'efficacité à des points cibles, que le sponsor a envoyées dans la demande de commercialisation. Parfois, ces premières inspections suscitent des questions sur la façon dont toute l'étude a été menée ; dans ce cas, la FDA peut procéder à d'autres inspections. Jusqu'à 15 inspections ou plus peuvent avoir lieu pour une seule demande, entre autres des inspections du sponsor et des sous-traitants, pour comprendre l'étendue des problèmes dans une étude.

DIAPOSITIVE 6

Les missions d'inspection comprennent une description du produit et expliquent l'objectif du protocole de l'étude. La branche incorpore ces informations afin que les enquêteurs de la FDA puissent avoir une bonne compréhension de l'étude. Les missions incluent également des questions spécifiques qui ont été rédigées à l'aide des commentaires du comité d'évaluation de la demande.

Par exemple, il peut y avoir des soucis spécifiques sur les données d'un site particulier ou des questions sur un aspect technique de l'étude. Les missions comprennent des copies de données provenant de certains sites d'études ; la FDA compare ces données aux propres

données d'étude du site. Les données contrôlées sont des listes de données s'appliquant à chaque sujet, et non des données combinées ou calculées.

DIAPOSITIVE 7

La FDA est souvent questionnée sur la façon dont elle sélectionne les sites à inspecter. Ce choix dépend d'un certain nombre de facteurs. La répartition des sujets est importante. La FDA envoie habituellement des enquêteurs sur les grands sites, mais elle cherche aussi à savoir si un aspect d'un site particulier est mis en évidence ou est inhabituel.

Dans certains domaines spécifiques de produits ou dans le cas de maladies rares, il se peut que plusieurs chercheurs cliniques soient inspectés à plusieurs reprises. Si l'historique d'inspections récentes de la FDA établit qu'un chercheur a respecté les normes, les chercheurs qui n'ont pas été inspectés seront alors sélectionnés, même s'ils ont moins de sujets inscrits à leur site. L'examen d'une demande peut révéler que des sujets non qualifiés sont inscrits à un site ou qu'il y a eu un taux élevé de violations du protocole. Ce sont là aussi des sites que la FDA peut choisir d'inspecter.

Des plans de collaboration avec des statisticiens sont à l'étude pour rechercher les sites qui, soit ont un taux d'efficacité accru, soit ont signalé moins d'événements indésirables que d'autres sites. Le Center for Drug Evaluation and Research de la FDA (centre d'évaluation et de recherche sur les médicaments) pilote un tel outil statistique basé sur les risques.

DIAPOSITIVE 8

Le personnel BIMO du CBER examine la liste des violations de protocole par les chercheurs qui ont eu des problèmes dans une étude. Quand les informations sont disponibles, le CBER tente de reconstruire le plan de randomisation pour voir si les sites ont suivi ce plan. Cette procédure devient plus difficile aujourd'hui que les sponsors utilisent des logiciels de randomisation centralisés et automatisés, mais elle est toujours possible pour certaines études de phase précoce.

Certains problèmes ont été constatés notamment quand un sponsor permet à un chercheur clinique de superviser un grand nombre d'autres sites satellite. Le CBER a observé qu'un chercheur clinique supervisait 20 ou 30 et jusqu'à 50 cliniques satellites qui inscrivait les sujets sous le nom du chercheur. La FDA craint dans ce cas que le chercheur ne soit pas en mesure de superviser adéquatement l'étude.

Dans certaines circonstances, on sait qu'un bureau régional local de la FDA travaille sur un cas de très haute priorité ; le CBER en tient donc compte pour décider des sites cliniques à inspecter.

Le CBER effectue d'autres inspections à l'échelon international.

DIAPOSITIVE 9

Pendant l'inspection d'une demande de commercialisation, par exemple une demande d'homologation d'un produit biologique ou une demande d'approbation

précommercialisation d'un dispositif médical, la FDA examine les données qui figurent dans la demande pour les comparer aux dossiers médicaux et autres situés sur le site.

Heureusement, ces données concordent la plupart du temps. Mais dans le cas contraire, la FDA doit rechercher pourquoi. Peut-être y a-t-il eu un problème de système informatique ou un problème ayant trait à la façon dont le personnel a saisi les données dans le système informatique ? Il est important de rendre compte de la raison des écarts, car la FDA veut savoir si le système de capture des données est fiable.

La FDA a découvert un jour qu'un sous-traitant qui était censé gérer les données avait en fait corrompu toute l'étude. Pendant le contrôle des données au cours d'une inspection, la FDA recherche des signaux susceptibles de révéler des problèmes de performance du système d'essais cliniques et non simplement des événements locaux isolés.

DIAPOSITIVE 10

Ce diagramme illustre le calendrier du Centre pour examiner une demande standard d'homologation d'un produit biologique, ou « standard biological license application » (BLA). Les étapes figurant au-dessus de la ligne en blanc sont les étapes du Centre. Le Centre a 10 mois pour évaluer une demande standard ou 6 mois pour évaluer une demande prioritaire. En ce qui concerne les demandes d'approbation précommercialisation des dispositifs, la date butoir est de 6 mois.

Les activités de surveillance en biorecherche figurent au-dessous de la ligne. L'évaluateur BIMO est membre du comité d'examen des demandes ; il participe par conséquent aux réunions avec le sponsor avant le dépôt d'une demande. Le personnel BIMO du CBER délivre les affectations aux inspections peu après que le comité ait classé la demande. Le bureau régional de la FDA organise et conduit les inspections de contrôle des données cliniques, puis il soumet les rapports d'inspection au Centre dès que possible.

Si une inspection fait ressortir un point alarmant, le personnel BIMO du CBER en informe le reste du comité d'évaluation et établit si les problèmes sont circonscrits au site ou s'ils sont susceptibles d'avoir des conséquences sur d'autres sites, voire sur toute l'étude. Le sponsor sera alors appelé au téléphone pour donner un supplément d'informations.

DIAPOSITIVE 11

Quand l'inspection est terminée, les problèmes découverts sont évalués. La plupart du temps, ils sont mineurs. Toutefois, quand ils sont nombreux ou potentiellement sérieux, le CBER évalue leur portée et leur étendue potentielles, ainsi que leur impact.

Le CBER établit d'abord si les données sont fiables et exactes et, par conséquent, si elles ont un impact direct sur les données que la FDA examine.

Ensuite, il établit si les problèmes étaient isolés sur un site ou s'il y a eu un défaut de gestion sur toute l'étude.

Il vérifie également si le sponsor a signalé ces problèmes dans la demande. Si le sponsor ne l'a pas fait, le Centre lui demande une explication. Ce défaut peut donner lieu à des soucis sur l'intégrité des données qui figurent dans la demande.

Si des problèmes substantiels sont constatés sur un site clinique, il est important de savoir quelles autres études sont ou ont été menées sur ce site. Il se peut qu'une série de problèmes ait des conséquences sur chaque étude menée sur le site.

Par exemple, si le CBER apprend qu'un sous-traitant donné n'a pas respecté le protocole sur un site, il est raisonnable pour la FDA de conclure que ces problèmes ou pratiques pourraient causer des problèmes similaires sur d'autres sites. Dans ce cas, la FDA procède à une inspection du sous-traitant et d'autres sites, ainsi que du sponsor.

DIAPOSITIVE 12

La branche Bioresearch Monitoring du CBER demande également à inspecter les essais cliniques en cours ; il s'agit en général des essais de Phase 1 et Phase 2. Ces inspections sont désignées par les termes inspections de « surveillance ».

DIAPOSITIVE 13

Le CBER a lancé ce type d'inspection il y a plus de dix ans, après le décès d'un sujet au cours d'une étude de thérapie génique. Depuis cette époque, le programme de surveillance a été étendu ; il couvre aujourd'hui toutes les catégories de produits expérimentaux du CBER. Ces inspections portent habituellement sur un type spécifique de produit ou de population à l'étude.

Par exemple, le CBER a choisi ces dernières années de se pencher sur des études auxquelles étaient inscrits des sujets pédiatriques, ou sur des types spécifiques de vaccins contre la grippe. Ces dernières années également, le CBER a inspecté plusieurs chercheurs-sponsors qui mènent des études sur plusieurs sites, car il a constaté par le passé que certains d'entre eux ne surveillaient pas les autres sites comme requis.

Les inspections de surveillance sont en général brèves – elles durent de deux à trois jours. Elles portent sur les dossiers de deux ou trois sujets, pour assurer qu'ils sont admissibles à participer à l'étude et pour établir si le chercheur clinique suit le protocole. Il n'y a pas de contrôle de données lors de ces inspections : les études étant en cours, aucune donnée n'a été envoyée à la FDA et les études sont toujours en général des études en aveugle.

DIAPOSITIVE 14

Le groupe BIMO enquête également sur les plaintes relatives aux produits expérimentaux et aux Institutional Review Board (IRB).

DIAPOSITIVE 15

Le personnel BIMO du CBER reçoit les plaintes de toute personne qui intervient dans les essais cliniques, qui les gère ou qui y participe. Ces plaintes peuvent être envoyées d'abord au siège social de la FDA ou à l'un de ses bureaux régionaux. Le BIMO les reçoit par courriel, par téléphone et par lettre. Certaines lettres sont anonymes.

Les IRB aux États-Unis sont tenus par les réglementations de signaler quand ils suspendent ou mettent fin à une étude ; les sponsors sont également tenus de signaler quand ils mettent fin à la participation d'un chercheur clinique. Le personnel BIMO du CBER gère ces notifications de la même manière que les autres plaintes.

Les plaintes sont parfois très générales ou vagues ; par conséquent, le CBER n'a pas toujours suffisamment d'informations pour mener une inspection. Parfois, le CBER ne sait même pas de quel type de produit il s'agit ; par conséquent, il ignore quel Centre de la FDA doit intervenir. Certaines plaintes sont très spécifiques et montrent que la personne connaît les opérations de l'institution. Il s'agit parfois d'un employé actuel ou d'un ancien employé qui a démissionné ou qui a été licencié. Si le CBER est en mesure de parler à la personne, il réunit autant d'informations que possible. Quand il peut parler à la personne qui a adressé la plainte, il la remercie d'informer la FDA des problèmes et l'encourage à en dire plus ou même à envoyer des copies de documents, si possible, pour guider l'inspection.

DIAPOSITIVE 16

Le groupe BIMO du CBER mène également des inspections à la suite d'informations adressées par le personnel de la FDA. Voici des exemples de communications adressées par d'autres employés du CBER.

Par exemple, plusieurs fois par an, des rapports adressés par des pharmacologues du CBER font état de problèmes dans une étude ou de défauts dans le rapport d'étude. Ils soulèvent la question de savoir comment un laboratoire non clinique donné peut respecter les Bonnes pratiques de laboratoire. Ces réglementations figurent au Titre 21 du Code des réglementations fédérales, à la Partie 58.

Dans un cas particulier, un évaluateur de produits de la FDA qui assistait à une conférence a vu une affiche sur un produit pour lequel une demande de nouvelle drogue de recherche (Investigational New Drug Application – IND) aurait dû être adressée. La FDA a mené une inspection et a envoyé une lettre d'avertissement au chercheur qui n'avait pas d'IND pour sa recherche.

DIAPOSITIVE 17

Le groupe BIMO du CBER procède à des inspections du système qualité des laboratoires non cliniques qui mènent des recherches BPL.

DIAPOSITIVE 18

La plupart des inspections BPL récentes du CBER ont eu lieu à la suite de communications ou de plaintes adressées à la FDA ; plusieurs d'entre elles ont abouti à des mesures d'application des réglementations, notamment des lettres d'avertissement.

DIAPOSITIVE 19

Plusieurs options existent concernant les mesures à prendre pour faire appliquer les Bonnes pratiques cliniques et les Bonnes pratiques de laboratoires. Certaines de ces

informations reprennent ce que vous avez peut-être déjà entendu dans d'autres présentations.

DIAPOSITIVE 20

L'enquêteur de la FDA ou l'équipe d'inspection rédige le rapport d'inspection, puis l'adresse au personnel de surveillance en biorecherche du Centre. Le personnel du BIMO examine le rapport, décide des mesures correctives nécessaires et classe l'inspection selon l'une des trois catégories suivantes : la première est : « No Action Indicated » (NAI) (aucune mesure indiquée) ; la deuxième est : « Voluntary Action Indicated » (VAI) (mesure volontaire indiquée) et la troisième est : « Official Action Indicated » (OAI) (mesure officielle indiquée).

Ces trois classifications s'appliquent à toutes les inspections de la FDA, quel que soit le domaine de produits. Les deux diapositives suivantes montrent les mesures susceptibles d'être prises à la suite d'inspections classées OAI.

DIAPOSITIVE 21

Cette diapositive indique les mesures susceptibles d'être prises vis à vis de la partie inspectée. Celle-ci peut être un chercheur clinique, un sponsor ou un sous-traitant, un Institutional Review Board ou un laboratoire non clinique.

La mesure la plus courante est une lettre d'avertissement. Les lettres d'avertissement dressent la liste des violations des réglementations de la FDA, et non des directives, et demandent une réponse dans les 15 jours. Elles sont publiées sur la page web de la FDA.

Bien moins souvent, la FDA peut entamer un processus de disqualification d'un chercheur clinique. Cela signifie qu'elle entend interdire au chercheur de participer à des essais cliniques de produits expérimentaux. La lettre lançant le processus est disponible sur la page web de la FDA. Pendant que la procédure est en cours, le chercheur peut encore mener des études. La FDA n'entame pas de procédure de disqualification d'un chercheur clinique situé hors des États-Unis.

Les réglementations autorisent également la FDA à disqualifier des Institutional Review Board. Elle ne l'a pas encore fait, car la plupart des IRB se conforment rapidement ou mettent fin à leurs opérations. Les injonctions et saisies sont des ordonnances de la cour visant à mettre fin à un acte interdit ou à prendre le contrôle d'un produit. Le CBER peut référer les affaires à l'Office of Criminal Investigations (bureau des enquêtes criminelles) de la FDA, qui dispose de pouvoirs différents pour réunir des éléments de preuve ; ceci peut conduire à des poursuites. Si une personne est déclarée coupable d'un crime, la FDA peut l'exclure de ses travaux.

DIAPOSITIVE 22

La FDA peut également prendre un certain nombre de mesures concernant les demandes qui lui ont été adressées pour examen. Une inspection peut révéler qu'il y a des problèmes avec un médicament biologique expérimental ou que l'étude n'est pas menée correctement ; le médicament et les études biologiques peuvent dans ce cas être mis en

suspension clinique. Une mesure similaire, appelée désapprobation, peut être imposée sur un dispositif expérimental. Une autre option consiste à rejeter les données, soit de toute une étude, soit de sites cliniques particuliers. Le sponsor est donc obligé de mener une autre étude.

Les autres mesures figurant ici sont rarement utilisées.

DIAPOSITIVE 23

Le personnel de surveillance en biorecherche du CBER répond aux questions sur les bonnes pratiques cliniques et sur l'intégrité des données. Le groupe BIMO répond aux questions émanant de l'industrie, l'objectif étant de prévenir les problèmes dans les essais cliniques. Le groupe BIMO est également une source de référence pour le personnel du CBER qui constate des problèmes dans les demandes de produits expérimentaux.

DIAPOSITIVE 24

Voici un site Web où vous pouvez trouver des informations sur le respect des réglementations de la FDA. Le dernier point peut être utile, car il s'agit d'instructions sur la procédure d'inspection suivie par la FDA pour les chercheurs cliniques, les sponsors et leurs sous-traitants, les IRB et les laboratoires non cliniques.

DIAPOSITIVE 25

Ce site Web fournit des liens vers les sources de référence de l'Office of Good Clinical Practice de la FDA. Cet emplacement est utile pour trouver des directives sur les BPC et les coordonnées du personnel BIMO dans chacun des centres de produits de la FDA.

DIAPOSITIVE 26

Ceci conclut la présentation « Programme de surveillance en biorecherche du CBER : inspections cliniques et non cliniques ».

Nous souhaitons remercier les personnes qui ont contribué à son élaboration. Merci.