

Programme de surveillance de la Recherche Biologique du CBER : Inspections cliniques et non cliniques

DIAPOSITIVE 1

Cette présentation portera sur la Surveillance de la Recherche Biologique, en abrégé BIMO, au Centre for Biological Evaluation and Research, ou CBER.

Le terme «clinique» se réfère à des études sur des sujets humains. Les exigences relatives à la recherche clinique sont également appelées «Bonnes Pratiques Cliniques» ou GCP. Le terme «non clinique» fait référence aux études sur des animaux ou des cultures de tissus qui sont utilisées pour évaluer l'innocuité avant que les produits ne soient testés sur l'homme. Les règlements pour les laboratoires non cliniques sont appelés Bonnes pratiques de laboratoire, ou GLP.

DIAPOSITIVE 2

BIMO est un programme d'agence. Tous les centres de produits du siège de la FDA ont du personnel BIMO travaillant dans le respect des Bonnes Pratiques Cliniques et/ou des Bonnes Pratiques de Laboratoire.

Les GCP et les GLP sont appliquées de la même manière dans l'ensemble de l'Agence. En outre, la FDA a des comités intersectoriels pour élaborer des politiques GCP et GLP pour l'agence.

DIAPOSITIVE 3

Le programme BIMO poursuit trois objectifs : assurer la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des sujets humains de recherche ; déterminer l'exactitude et la fiabilité des données d'essais cliniques ; et évaluer la conformité avec les règlements de la FDA tout au long de l'étude.

DIAPOSITIVE 4

Les inspections BIMO de la FDA comprennent les suivantes : les chercheurs cliniques qui effectuent des essais cliniques. La plupart des inspections des GCP de la FDA sont effectuées par des investigateurs cliniques. Deuxièmement, la FDA inspecte également les sponsors, les contrôleurs et les contractants que les sponsors engagent pour assumer une partie ou la totalité de leurs tâches de recherche. Certaines de ces inspections sont fondées sur des plaintes ou des préoccupations des examinateurs de la FDA, sur des plaintes provenant de l'extérieur de la FDA ou sur des problèmes constatés au cours d'autres inspections. Troisièmement, la FDA inspecte également les Institutional Review Boards, qui sont similaires aux comités d'éthique indépendants d'autres pays. Enfin, quatrièmement, la FDA inspecte les laboratoires non cliniques qui effectuent des essais dans des systèmes de culture animale ou tissulaire.

Comme je l'ai mentionné précédemment, les laboratoires non cliniques effectuent des études pour évaluer l'innocuité, avant que la FDA ne permette l'utilisation de produits expérimentaux chez les humains.

DIAPOSITIVE 5

Les enquêteurs de la FDA suivent un programme de conformité pour chacune des catégories d'inspection susmentionnées. Un programme de conformité est une liste, étape par étape, d'instructions que les enquêteurs de la FDA sur le terrain doivent suivre au cours d'une inspection.

Un lien Internet se trouve à la fin de cette présentation, si vous souhaitez lire ces documents.

DIAPOSITIVE 6

Les diapositives suivantes expliquent les types de travail que la branche Recherche Biologique fait pour le CBER.

DIAPOSITIVE 7

Une fonction très importante est que la direction coordonne les inspections préalables à l'approbation afin de vérifier les données que les promoteurs ont soumises dans une demande de commercialisation.

Les demandes de mission d'inspection sont rédigées par le personnel BIMO du CBER. Les inspections sont effectuées par des enquêteurs du Bureau des Affaires Réglementaires de la FDA, connu sous le nom de ORA.

Le personnel du Centre BIMO mène également des activités de suivi des inspections.

DIAPOSITIVE 8

Pour les demandes de commercialisation, le CBER inspecte habituellement de trois à cinq sites d'investigateurs cliniques afin d'évaluer si les sites ont suivi le protocole de l'étude. Au cours de l'inspection, la FDA vérifie les données critiques sur l'innocuité et l'efficacité que le promoteur a soumises dans la demande de mise sur le marché. Parfois, cependant, ces premières inspections peuvent soulever des questions sur la façon dont l'étude a été menée dans son ensemble, de sorte que la FDA peut ajouter des inspections supplémentaires. Il y a eu de nombreuses inspections pour une seule demande, y compris des inspections du promoteur et des entrepreneurs, afin d'essayer de comprendre l'étendue des problèmes dans une étude.

DIAPOSITIVE 9

Les missions d'inspection comprennent une description du produit et expliquent les objectifs du protocole d'étude. La branche inclut cette information afin que les enquêteurs de la FDA aient une bonne compréhension de l'étude. Les affectations comprennent également des questions précises rédigées avec l'aide du comité d'examen de la demande.

Par exemple, il peut y avoir des préoccupations particulières au sujet des données d'un site particulier ou des questions sur un aspect technique particulier de l'étude. Les

affectations comprennent des copies des données provenant des sites d'étude sélectionnés, et la FDA compare ces données aux propres dossiers d'étude du site. Les données vérifiées sont des listes de données pour chaque sujet, et non des données combinées ou calculées.

Des questions sur l'obligation de rendre compte des médicaments de l'étude, la disposition et le suivi des sujets, ainsi que la surveillance et la supervision de l'étude sont également incluses dans l'affectation.

DIAPOSITIVE 10

On demande souvent à la FDA comment elle choisit les sites à inspecter. C'est basé sur un certain nombre de facteurs. La répartition des sujets est importante. La FDA se rendra généralement dans les grands sites, mais cherche aussi à voir s'il y a quelque chose qui se distingue ou qui est inhabituel sur un site particulier.

Dans certains domaines de produits spécifiques ou pour certaines maladies rares, quelques investigateurs cliniques peuvent être inspectés plusieurs fois. Si la FDA a des antécédents d'inspection récents montrant qu'un enquêteur était récemment en conformité, alors les enquêteurs qui n'ont pas été inspectés seront sélectionnés, même s'il y a un plus petit nombre de sujets inscrits à ce site. L'examen de la demande pourrait montrer qu'un site a inscrit des sujets non admissibles ou qu'il y a un taux élevé d'infractions au protocole. Ce sont aussi des sites que la FDA pourrait choisir d'inspecter.

DIAPOSITIVE 11

Le personnel BIMO du CBER examine la liste des violations de protocole pour les enquêteurs qui ont eu des difficultés à mener l'étude. Lorsque l'information est disponible, le CBER tente de reconstituer le plan de randomisation pour voir si les sites ont suivi le plan. Cela devient de plus en plus difficile maintenant que les promoteurs utilisent un logiciel de randomisation centralisé et automatisé, mais c'est encore possible pour certaines des études de la phase initiale.

L'un des domaines où des problèmes ont été constatés, c'est lorsqu'un promoteur permet à un chercheur clinique de superviser de nombreux autres sites satellites. Le CBER a vu un chercheur clinique superviser plus de 20 cliniques satellites qui recrutaient des sujets sous le nom d'un seul investigateur. La préoccupation de la FDA est que l'investigateur pourrait ne pas être en mesure de superviser adéquatement l'étude.

Le CBER effectue de plus en plus d'inspections internationales.

DIAPOSITIVE 12

Au cours de l'inspection d'une demande de commercialisation, comme une demande de licence de produits biologiques ou une demande d'approbation préalable à la mise en marché d'un instrument médical, la FDA examine les données présentées dans la demande et les compare aux dossiers médicaux et autres dossiers du site.

Heureusement, la plupart du temps, ces données correspondent. Mais s'ils ne correspondent pas, alors la FDA doit découvrir pourquoi. Y a-t-il eu un problème avec le système informatique ou avec la façon dont le personnel a entré les données dans le système informatique ? Il est important de tenir compte des raisons pour lesquelles il pourrait y avoir des divergences, car la FDA veut savoir que le système de saisie des données était solide.

Par exemple, la FDA a trouvé une situation où un entrepreneur qui était censé gérer les données a effectivement corrompu toute l'étude. Lors de la vérification des données lors d'une inspection, la FDA recherche des signaux qui pourraient indiquer des problèmes avec la performance du système d'essais cliniques plutôt que de simples événements locaux isolés.

DIAPOSITIVE 13

Ce diagramme vous montre le calendrier du Centre pour l'examen d'une demande de licence biologique standard, ou BLA. Les jalons énumérés au-dessus de la ligne en blanc sont les jalons du Centre. Le Centre dispose de 10 mois pour examiner une demande standard, ou de 6 mois pour une demande prioritaire. Les demandes d'approbation préalable à la mise sur le marché ont un délai d'examen de 6 mois.

Les activités de surveillance de la Recherche Biologique sont affichées sous la ligne. L'examineur du BIMO est membre du comité d'examen des demandes, de sorte que l'examineur participe aux réunions avec le promoteur avant que la demande ne soit soumise. Le BIMO du CBER émet des missions d'inspection peu de temps après que le comité dépose la demande. L'ORA planifie et effectue les inspections de vérification des données cliniques, puis soumet les rapports d'inspection au Centre dès que possible.

Si une inspection trouve quelque chose d'alarmant, le BIMO du CBER en informe le reste du comité d'examen et évalue si les problèmes sont propres au site ou si les problèmes pourraient avoir un impact sur d'autres sites ou sur l'ensemble de l'étude. Cela peut entraîner des appels téléphoniques au sponsor pour obtenir plus d'informations.

DIAPOSITIVE 14

Lorsque l'inspection est terminée, les problèmes détectés sont évalués. La plupart du temps, les problèmes sont mineurs. Toutefois, lorsqu'il y a de nombreux problèmes ou des problèmes potentiellement graves, le CBER évalue l'importance et l'étendue possible et l'impact des problèmes.

Premièrement, le CBER évalue si les données sont fiables et précises et, par conséquent, si elles ont un impact direct sur les données que la FDA est en train d'examiner.

Deuxièmement, le CBER évalue si les problèmes ont été isolés sur un site ou s'il y a eu une faille dans la gestion dans l'ensemble de l'étude.

De plus, le CBER vérifie si le promoteur a signalé ces problèmes dans la demande. Si le promoteur n'a pas signalé ces problèmes, le Centre lui demandera une explication. Cela pourrait donner lieu à des inquiétudes quant à l'intégrité des données qui ont été soumises à cette demande.

Si des problèmes importants sont observés dans un site clinique, il est important de savoir quelles autres études y sont ou y ont été menées. Il peut y avoir une série de problèmes qui impactent chaque étude sur le site.

Par exemple, si le CBER apprend qu'un entrepreneur particulier a contribué à des violations de protocole sur un site, il est raisonnable pour la FDA de conclure que ces problèmes ou pratiques peuvent causer des problèmes similaires sur d'autres sites. Dans un cas comme celui-ci, la FDA assurerait une inspection de l'entrepreneur et des sites supplémentaires, ainsi que du promoteur.

DIAPOSITIVE 15

La Direction de la Surveillance de la Recherche Biologique du CBER demande également des inspections des essais cliniques en cours, habituellement en phase 1 et en phase 2.

Ces inspections sont appelées « inspections de surveillance ».

DIAPOSITIVE 16

Le CBER a commencé ce type d'inspection il y a plus de quinze ans, après le décès d'un sujet dans une étude de thérapie génique. Depuis lors, le programme de surveillance s'est étendu à toutes les catégories de produits expérimentaux du CBER. Ces inspections sont généralement axées sur un type de produit ou une population d'étude spécifique.

Par exemple, au cours des dernières années, le CBER a sélectionné des études portant sur des sujets pédiatriques ou des types spécifiques de vaccins anti-grippaux. De plus, au cours des dernières années, le CBER a inspecté plusieurs promoteurs-enquêteurs qui mènent des études sur plusieurs sites parce que, dans le passé, on a constaté que certains de ces promoteurs n'effectuent pas la surveillance requise sur les autres sites.

Les inspections de surveillance sont généralement courtes - deux à trois jours. L'accent est mis sur deux ou trois dossiers de sujets, afin de s'assurer qu'ils étaient admissibles à l'étude et de savoir si le chercheur clinique suit ou non le protocole. Il n'y a pas de vérification des données pour ces inspections, parce que les études sont en cours, qu'aucune donnée n'a été soumise à la FDA et que l'étude est habituellement encore à l'aveugle.

DIAPOSITIVE 17

La direction du BIMO enquête également sur les plaintes relatives aux produits d'enquête et aux commissions institutionnelles d'examen, ou IRB.

DIAPOSITIVE 18

Le personnel du CBER BIMO reçoit des plaintes de toute personne qui pourrait être impliquée dans la conduite, la gestion ou la participation à des essais cliniques. Ces plaintes peuvent d'abord parvenir au siège de la FDA ou à d'autres bureaux de la FDA. Le BIMO les reçoit par courriel, téléphone et lettres. Certaines sont anonymes.

États-Unis Les IRB sont tenues par la réglementation de signaler lorsqu'elles suspendent ou terminent une étude, et les promoteurs sont également tenus de signaler la fin de la participation d'un investigateur clinique. Le BIMO du CBER gère ces notifications de la même manière que les autres plaintes.

Parfois, les plaintes sont très générales ou vagues, il se peut donc qu'il n'y ait pas assez d'informations pour permettre au CBER de mener une inspection. Parfois, CBER ne sait même pas de quel type de produit il s'agit, donc on ne sait pas quel centre de la FDA devrait être impliqué. Certaines plaintes sont très précises et montrent que la personne a connaissance des activités de l'institution. Il y a parfois des employés actuels ou d'anciens employés qui ont démissionné ou dont l'emploi a pris fin. Si le CBER a l'occasion de parler à la personne, autant d'informations que possible sont recueillies. Lorsque le CBER peut parler avec le plaignant, le personnel les remercie d'avoir informé la FDA des problèmes et les encourage à en dire plus ou même à envoyer des copies de documents, si possible, pour aider à cibler une inspection.

DIAPOSITIVE 19

Le BIMO du CBER effectue également des inspections sur la base des informations reçues du personnel de la FDA. Il s'agit d'exemples de références reçues d'autres employés du CBER.

Par exemple, plusieurs fois par an, les pharmacologues du CBER signalent qu'une étude a eu des problèmes ou que le rapport d'étude est incorrect. Ils se demandent comment un laboratoire particulier pourrait être en conformité avec le Règlement sur les Bonnes Pratiques de Laboratoire pour les laboratoires non cliniques. Ces règlements se trouvent au titre 21 du Code of Federal Regulations (CFR 21), partie 58.

Dans un cas, un examinateur de produits de la FDA assistant à une conférence a vu une présentation par affiche d'un produit qui nécessiterait, mais n'aurait pas, une demande de Recherche de Drogue Nouvelle Expérimentale, ou IND. La FDA a mené une inspection et a envoyé à l'enquêteur une lettre d'avertissement pour ne pas avoir d'IND pour la recherche.

DIAPOSITIVE 20

Le BIMO du CBER rédige également des missions d'inspection et examine les rapports d'inspection pour les inspections de systèmes de qualité des laboratoires non cliniques qui réalisent des études GLP.

DIAPOSITIVE 21

Le CBER émet des missions GLP basées sur des renvois ou des plaintes de la FDA, et plusieurs ont abouti à des actions de conformité, y compris des lettres d'avertissement.

DIAPOSITIVE 22

Il existe plusieurs options pour les mesures à prendre afin d'obtenir la conformité aux règlements sur les bonnes pratiques cliniques et les bonnes pratiques de laboratoire. Certains de ces renseignements répéteront ce que vous avez peut-être entendu dans d'autres présentations.

DIAPOSITIVE 23

L'enquêteur de la FDA ou l'équipe d'inspection rédige le rapport d'inspection et le soumet au personnel de Surveillance de la Recherche Biologique du Centre. Le personnel du BIMO examine le rapport, décide des mesures correctives nécessaires et classe l'inspection selon les trois catégories suivantes : une, "aucune mesure indiquée" ou NAI ; deux, "mesure volontaire indiquée" ou VAI ; ou trois, "mesure officielle indiquée" ou OAI.

Ces trois classifications s'appliquent à toutes les inspections de la FDA dans tous les domaines de produits.

Dans les deux prochaines diapositives, vous verrez les actions possibles pour les inspections classées OAI.

DIAPOSITIVE 24

Cette diapositive répertorie les actions possibles pour la partie inspectée. Il peut s'agir de l'investigateur clinique, d'un promoteur ou d'un entrepreneur, d'un comité d'examen institutionnel ou d'un laboratoire non clinique.

L'action la plus courante est une lettre d'avertissement. Les lettres d'avertissement répertorient les violations des réglementations de la FDA, et non des conseils, et demandent une réponse dans les 15 jours. Ces lettres sont affichées sur la page Web de la FDA.

Beaucoup moins commun, la FDA peut initier un processus de disqualification d'un chercheur clinique. Cela signifie que la FDA a l'intention d'interdire à un investigateur de participer à des essais cliniques de produits de recherche. La lettre initiant le processus est disponible sur la page Web de la FDA. Alors que la procédure est en cours, l'enquêteur peut encore mener des études. La FDA n'initiera pas la disqualification d'un investigateur clinique en dehors des États-Unis.

Les règlements permettent également à la FDA de disqualifier les commissions institutionnelles d'examen. Ce n'est que récemment que la FDA a eu la première disqualification IRB. La plupart des IRB non conformes se mettent rapidement en conformité ou démantèlent leurs opérations après une inspection d'infraction. Les injonctions et les saisies sont des ordonnances judiciaires visant à mettre fin à une action interdite ou à prendre le contrôle d'un produit. Le CBER peut saisir le Bureau des enquêtes criminelles de la FDA, qui a des pouvoirs différents en matière de collecte de preuves, ce qui pourrait donner lieu à des poursuites. Si quelqu'un est reconnu coupable d'un crime, alors la FDA peut interdire à la personne de travailler sur les questions de la FDA.

DIAPOSITIVE 25

La FDA dispose également d'un certain nombre de mesures qu'elle peut prendre pour les demandes qui ont été soumises pour examen. Une inspection pourrait montrer qu'il y a des problèmes avec un médicament biologique expérimental, ou que l'étude n'est pas menée correctement, de sorte qu'il y a la possibilité de mettre le médicament et les études biologiques en attente clinique. Une action similaire, appelée désapprobation, peut être imposée pour un dispositif expérimental. Il est également possible de rejeter les données, soit pour l'ensemble d'une étude, soit pour des sites cliniques particuliers. Par conséquent, il se peut que le promoteur doive mener une autre étude.

Les autres actions répertoriées sur cette diapositive sont rarement utilisées.

DIAPOSITIVE 26

Le personnel de surveillance de la Recherche Biologique du CBER répond aux questions sur les bonnes pratiques cliniques et l'intégrité des données. Le BIMO répond aux questions de l'industrie, dans le but de prévenir les problèmes dans les essais cliniques. Le BIMO est aussi une ressource pour le personnel du CBER qui trouve des problèmes dans les applications des produits de recherche.

DIAPOSITIVE 27

Le premier site Web contient de l'information sur les inspections, la conformité, l'application de la loi et les enquêtes criminelles.

Le deuxième site Web contient de l'information sur les essais cliniques et la protection des sujets humains. Le lien Programme de Surveillance de la Recherche Biologique vous amène aux programmes de conformité qui sont des instructions sur la façon dont la FDA inspecte les investigateurs cliniques, les promoteurs et leurs sous-traitants, les IRB et les laboratoires non cliniques.

DIAPOSITIVE 28

Ceci conclut la présentation, « Le Programme de Surveillance de la Recherche Biologique du CBER : Inspections cliniques et non cliniques » Nous aimerions remercier ceux qui ont contribué à son développement. Merci.