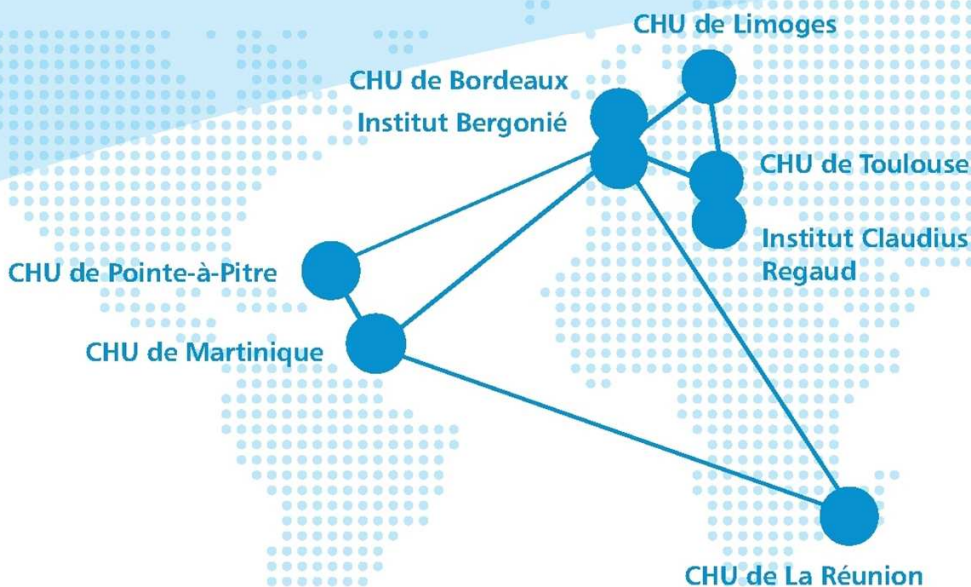


# Comment se préparer... à une inspection





## SOMMAIRE

1.	Définition d'une inspection .....	4
2.	Contexte d'une inspection .....	4
3.	Objectifs d'une inspection .....	4
4.	Déroulement d'une inspection - Conduite à tenir par le personnel inspecté .....	5
5.	Exemples d'écarts observés lors des inspections d'études cliniques .....	9
	5.1. Documentation essentielle .....	9
	5.2. Consentements .....	9
	5.3. Produits à l'étude .....	9
	5.4. Vigilance .....	9
	5.5. Autres écarts .....	9
6.	Conclusion .....	9



## ABRÉVIATIONS

**AC** : Autorité Compétente  
**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché  
**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé  
**ARC** : Attaché(e) de Recherche Clinique  
**BPC** : Bonnes Pratiques Cliniques  
**CRF** : Case Report Form  
**CRO** : Contract Research Organisation  
**CSP** : Code de la Santé Publique  
**DRCI** : Délégation de la Recherche Clinique et de l'Innovation  
**DRI** : Direction de la Recherche et de l'Innovation  
**EIG** : Effet Indésirable Grave  
**EMA** : European Medicines Agency  
**EudraCT** : European Clinical Trials database  
**FDA** : Food and Drug Administration  
**VRB** : Volontaires Recherches Biomédicales





## 1. DEFINITION D'UNE INSPECTION

**Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) chap.1.28** : « Contrôle officiel par les autorités compétentes des documents, des locaux et matériels, des enregistrements et de toutes les autres ressources considérées par ces autorités comme étant en rapport avec la recherche biomédicale. Ceux-ci peuvent se trouver dans les lieux de recherches, dans les locaux du promoteur ou de l'organisme prestataire de services ou dans tout autre lieu impliqué dans l'essai ».

## 2. CONTEXTE D'UNE INSPECTION

- Dans le cadre du programme annuel d'inspections.
- A la suite d'un signalement ou d'une saisine.
- L'inspection peut être à l'origine du déclenchement de suites administratives, pénales ou ordinales.

## 3. OBJECTIFS D'UNE INSPECTION

- Vérification du respect des exigences règlementaires et législatives.
- Vérification de la protection des personnes qui se prêtent à une recherche clinique.
- Evaluation de la fiabilité des données.
- Appréciation de la conformité des pratiques des opérateurs (industriels, établissements de santé, cliniciens, promoteurs d'essais...) aux bonnes pratiques ou aux référentiels en vigueur pour une activité, un produit ou un essai clinique ou non-clinique, pour s'assurer de la capacité de l'opérateur à produire des données et/ou des produits de santé de qualité,
- Réalisation d'investigations techniques à la suite du signalement d'un défaut qualité, d'un incident ou d'un événement particulièrement significatif,
- Recueil des faits nécessaires à la conduite d'actions administratives telles que des avis techniques, certificats (établissement, renouvellement ou retrait), décisions de police sanitaire sur des produits de santé, mises en demeure, voire suspensions d'une activité à l'origine d'un risque.

## 4. DEROULEMENT D'UNE INSPECTION CONDUITE A TENIR PAR LE PERSONNEL INSPECTE

Le processus classique d'une inspection se déroule en 3 phases :

1. Phase de pré-inspection
2. Phase d'inspection sur site
3. Phase post-inspection



### 1. Phase de pré-inspection

**Premier contact :** entre l'inspecteur de l'AC et le responsable de l'entité inspectée pour convenir d'une date d'inspection (sauf s'il s'agit d'une inspection inopinée).

**Article L5313-1 du CSP** « L'agence désigne, parmi ses agents, des inspecteurs qui contrôlent l'application des lois et règlements, notamment l'application des règles de bonnes pratiques définies par décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ou par arrêté du ministre chargé de la santé en application du présent code, ainsi que des normes concernant les dispositifs médicaux, transposant les normes européennes harmonisées. Ils sont également chargés de procéder au recueil des informations nécessaires à l'exercice des missions de l'agence. Les inspections sont réalisées conformément aux bonnes pratiques définies par le directeur général de l'agence. Ils peuvent être assistés par des experts désignés par le directeur général de l'agence et procéder à des inspections conjointes avec des agents appartenant aux services de l'Etat et de ses établissements publics ».

**Notification officielle de la date d'inspection :** notification par le responsable de l'AC au responsable de l'entité inspectée de la date et du plan d'inspection (liste des documents à transmettre + liste des personnes que les inspecteurs souhaitent rencontrer). La notification se fait par courrier.





## 1. Phase de pré-inspection (suite)

**Conduite à tenir avant l'inspection :** le responsable de la structure inspectée prépare l'inspection (en collaboration avec le personnel concerné) en fonction du plan transmis par les inspecteurs de l'AC comme suit :

- S'assurer que toutes les personnes concernées ont été bien informées qu'il y aura une inspection.
- Sensibiliser les personnes concernées au déroulement d'une inspection.
- Constituer un groupe de travail qui prépare l'inspection avec la participation d'un référent qualité (si possible) pour coordonner le groupe de travail :
  - \* faire un état des lieux des différents sites qui vont être inspectés ;
  - \* s'assurer que toute la documentation est disponible ;
  - \* réserver si besoin un ou deux ordinateurs portables et prévoir des droits d'accès « temporaires » aux bases de données pour les inspecteurs (en lien avec le service informatique de l'établissement). Si cela n'est pas possible, accéder aux bases de données avec son propre compte mais en gardant toujours la main lors de la consultation des documents et des données ;
  - \* régler, dans la mesure du possible, toutes les annotations en suspens présentes sur les dossiers (CRF en particulier) avant l'arrivée des inspecteurs ;
  - \* mettre en place les actions correctives nécessaires et possibles aux écarts constatés.
- Réserver une salle pour installer les inspecteurs.
- S'assurer des repas des inspecteurs, boissons et café dans la salle de pause.
- S'assurer (la veille de l'inspection) que les locaux soient propres, éclairés, rangés et veiller à ce que tous les placards des salles soient fermés à clé.



## 2. Phase d'inspection sur site

**Durée inspection :** 2 à 3 jours sur site, en moyenne.

**Intervenants :** un ou plusieurs inspecteurs de l'AC en général + personnel de l'entité inspectée concerné par l'inspection (suivant le programme de l'inspection).

### Étapes d'une inspection

- Réunion d'ouverture : les inspecteurs de l'AC rappellent au personnel concerné le plan et les objectifs de l'inspection.
- Entretiens des inspecteurs de l'AC avec le personnel inspecté sur les activités et le fonctionnement de leur secteur.
- Analyse par les inspecteurs de l'AC (en fonction de la nature de l'inspection) des éléments cités dans le plan d'inspection (sauf si inspection inopinée) : système documentaire, classeur investigateur, dossiers médicaux, etc.
- Réunion de clôture : les inspecteurs de l'AC exposent et échangent avec le responsable du site et les personnes inspectées les principales observations relevées lors de l'inspection.



### Attitudes à adopter par le personnel

Le personnel inspecté doit :

- se montrer disponible à tout instant et collaborer avec les inspecteurs de l'AC en répondant aux questions posées de manière brève et concise (si besoin ne pas hésiter à demander de répéter une question si elle n'est pas comprise).
- se montrer transparent, discret et professionnel (maîtrise du champ de compétences).
- accepter les observations émanant de la part des inspecteurs de l'AC (tout en argumentant son point de vue et restant dans le sujet ou l'objet de l'observation). Il ne doit pas incriminer autrui et doit rester neutre. Il ne doit pas paniquer (si besoin reformuler).

Le personnel inspecté est incité à prendre des notes autant que possible tout en adoptant une position d'écoute.

### Aspects logistiques

- Prévenir les autres membres de l'équipe de la présence d'inspecteur(s) dans les locaux.
- Mettre à disposition des inspecteurs de l'AC un ordinateur portable, une photocopieuse, un téléphone, un accès internet + autres demandes des inspecteurs.
- La documentation doit être disponible, bien rangée et d'accès facile.
- L'organigramme, le classeur personnel, les procédures qualité, les procédures propres à chaque secteur, les documents sources, les consentements (selon le lieu d'inspection), doivent être disponibles au moment de l'inspection.
- Respecter les droits des inspecteurs de l'AC en leur donnant accès aux installations et aux preuves.

### Droits des inspecteurs :

Quel que soit le type d'inspection (programmée ou inopinée), les inspecteurs de l'AC ont plusieurs droits, notamment :

Droit d'entrée et de visite des locaux inspectés : qui permet aux inspecteurs de réaliser une inspection du site à tout moment.

Droit d'enquête : qui permet aux inspecteurs de l'AC d'interroger n'importe quel salarié du site inspecté, qui est obligé de coopérer.

Droit d'accès aux données : qui permet aux inspecteurs de l'AC de :

- Demander/copier tout document nécessaire à l'accomplissement de leurs missions,
- Accéder à toute donnée individuelle nécessaire à leurs missions,
- Accéder aux bases de données (VRB, EudraCT...).

***Tout délit d'obstacle aux fonctions des inspecteurs de l'AC est passible de 1 an d'emprisonnement et de 75000 euros d'amende (art. L.1427-1 du CSP).***



### 3. Phase post-inspection

**Rapport préliminaire de l'inspection** : le rapport d'inspection ne contient que les points évoqués lors de l'inspection. Il est transmis par les inspecteurs de l'AC au responsable de l'entité inspectée avec la liste de l'ensemble des observations relevées lors de l'inspection.

#### Classification des observations relevées lors d'une inspection :

Écart : observation constatée par rapport à un référentiel opposable.

**Écart critique** : conditions, pratiques ou processus qui portent atteinte aux droits, à la sécurité ou au bien-être des participants et/ou à la qualité et à l'intégrité des données. Les observations critiques sont considérées comme inacceptables.

**Écart majeur** : conditions, pratiques ou processus qui peuvent porter atteinte aux droits, à la sécurité ou au bien être des participants et/ou à la qualité et à l'intégrité des données.

**Écart mineur** : conditions, pratiques ou processus qui ne sont pas susceptibles de porter atteinte aux droits, à la sécurité ou au bien être des participants ni à la qualité et à l'intégrité des données.

Remarque : observation qui ne peut être caractérisée par un référentiel opposable.

**Discussion du rapport préliminaire de l'inspection** : dans le cadre de la procédure contradictoire, le responsable de l'entité inspectée transmet par courrier dans un délai de 15 jours à l'AC une liste des mesures correctives décidées pour répondre aux observations relevées lors de l'inspection avec un calendrier pour la mise en place de ces actions.

**Rapport final de l'inspection** : après analyse du plan d'actions proposé par le responsable de l'entité inspectée, les inspecteurs de l'AC élaborent et transmettent le rapport final d'inspection à celui-ci.

Le rapport final d'inspection peut être accompagné de conséquences juridiques (émission d'un avis technique à la poursuite ou pas des activités inspectées).

L'AC se charge également du suivi de la mise en place des mesures correctives décidées par le responsable de l'entité inspectée.

Le rapport final d'inspection est envoyé directement à l'entité inspectée ; si un site investigateur est inspecté, le promoteur peut demander le rapport à l'investigateur pour information.

#### **Conduite à tenir après une inspection**

Le responsable de l'entité inspectée organise (dans la semaine qui suit la fin de l'inspection) une réunion avec l'ensemble du personnel pour :

- Remercier le personnel pour son implication dans la préparation et la conduite de l'inspection.
- Communiquer les observations énoncées lors de la réunion de clôture et qui ont été relevées lors de l'inspection (points forts ou écarts).
- Désigner (en attendant l'émission du rapport final d'inspection) les personnes responsables de répondre et de mettre en place les mesures correctives concernant les observations.
- Revoir (si nécessaire) le fonctionnement (organisation) interne de l'entité inspectée.



## 5. EXEMPLES D'ÉCARTS OBSERVÉS LORS DES INSPECTIONS D'ÉTUDES CLINIQUES



### 5.1. Documentation essentielle

- Insuffisance dans la traçabilité (dates, versions,...) des documents de référence (Protocole, Brochure Investigateur).
- Documents essentiels manquants dans le Classeur Investigateur, Classeur Promoteur.
- Absence de mise à jour des informations dans la brochure investigateur.
- Délégation de tâches par l'investigateur principal aux membres de son équipe non documentée.

### 5.2. Consentements

- Consentement absent/perdu sur site.
- Consentement non complété par l'un des titulaires de l'exercice de l'autorité parentale.
- Erreur de version du consentement signé.

### 5.3 Produits à l'étude

- Echange de traitement.
- Date de conservation expirée.
- Ordre d'allocation non respecté.
- Chaîne du froid non respectée.
- Comptabilité du produit imprécise.

### 5.4. Vigilance

- EIG non notifié au promoteur.
- Brochure investigateur non actualisée sur les données de sécurité.

### 5.5. Autres écarts

- Inclusions avant avis favorable CPP/autorisation ANSM.
- Présence de données nominatives chez le promoteur.
- Monitoring sur site inexistant ou insuffisant.
- Calendrier de suivi des patients non respecté.
- Réalisation d'une analyse intermédiaire qui n'était pas initialement prévue (en dehors d'une alerte de sécurité majeure).
- Non-respect de la réalisation des comités de surveillance / commissions médicales
- Non-respect de ce qui est écrit dans le protocole

## 6. CONCLUSION

Malgré les contraintes liées à la préparation et à la réalisation d'une inspection ou d'un audit, ces processus représentent un moment important dans la vie d'une étude ou d'une structure de recherche (certification, organisation des activités...) ; il s'agit d'une opportunité indispensable d'amélioration.

Un audit, voire même une inspection, permet de faire un point sur l'organisation d'une équipe, sur les pratiques et sur les méthodes de travail ; il s'agit d'une étape constructive.

On ne doit pas avoir peur ; mais on doit appréhender un audit ou une inspection avec un esprit positif, ouvert et disponible !

