

## Questions/Réponses

### Les principes de bonnes pratiques de laboratoire

---

Glossaire.....	2
Textes officiels : bibliographie.....	3
<b>Partie I : Questions générales sur les BPL.....</b>	<b>6</b>
1 Champ d'application des BPL.....	6
2 Modalités d'inspection BPL et certificat de conformité.....	9
3 Responsabilités liées aux BPL .....	11
4 Assurance de la qualité des études réglementaires (AQ) .....	13
5 Installations, appareils, matériels, produits et réactifs utilisés .....	14
6 Systèmes d'essai.....	16
7 Eléments d'essai et de référence .....	17
8 Modes opératoires normalisés (MON).....	23
9 Documentation du dossier d'étude BPL : plan d'étude, réalisation de l'étude, rapport final.....	24
10 Archivage .....	30
<b>Partie II : Questions thématiques.....</b>	<b>35</b>
1 Analytique .....	35
2 Etudes multi-site.....	37

## Glossaire

<b>AQ</b>	Assurance de la qualité
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>BPL</b>	Bonnes pratiques de laboratoire
<b>CSP</b>	Code de la santé publique
<b>DE</b>	Directeur d'étude
<b>DIE</b>	Directeur/ direction de l'installation d'essai
<b>DM</b>	Dispositif médical
<b>DM-DIV</b>	Dispositif médical - Dispositif in vitro
<b>DSE</b>	Directeur/ direction du site d'essai
<b>DO</b>	Donneur d'ordre
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>ICH</b>	International Conference on Harmonisation
<b>JO</b>	Journal officiel de la République française
<b>MON</b>	Mode opératoire normalisé
<b>MAD</b>	Mutual Acceptance of Data (accord de reconnaissance mutuelle)
<b>OCDE</b>	Organisation de coopération et de développement économiques
<b>RPE</b>	Responsable principal des essais
<b>UE</b>	Union européenne

Le renvoi aux différents paragraphes (§) des BPL s'entend comme renvoi au texte de l'annexe de l'arrêté du 14 mars 2000 relatif aux BPL appliquées au médicament à usage humain.

*Nota bene* : les modifications notables avec la version précédente du Forum aux Questions (septembre 2018) sont identifiées en caractères bleus.

## Textes officiels : bibliographie

OCDE : pages en anglais :

<http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdseriesonprinciplesofgoodlaboratorypracticeglpandcompliancemonitoring.htm>

- Actes du Conseil de l'OCDE sur les principes de BPL et la vérification du respect de ces principes :
  - o Décision du Conseil relative à l'acceptation mutuelle des données pour l'évaluation des produits chimiques [C(81)30(Final)]
  - o Décision-Recommandation du Conseil sur le respect des Principes de bonnes pratiques de laboratoire [C(89)87(Final)]
  - o Décision du Conseil sur l'Adhésion de pays non membres aux Actes du Conseil relatifs à l'acceptation mutuelle des données pour l'évaluation des produits chimiques [C(81)30(Final) et C(89)87(Final)] [C(97)186/Final]
- Documents de consensus sur les BPL :
  - o No. 4, Assurance qualité et BPL (1999)
  - o No. 5, Respect des Principes de BPL par les fournisseurs d'équipements de laboratoires (1999)
  - o No. 6, Application des Principes de BPL aux études sur le terrain (1999)
  - o No. 7, Application des Principes de BPL aux études à court terme (1999)
  - o No. 8, Rôle et attributions du directeur d'étude dans les travaux sur les BPL (1999)
  - o No. 13, Application des Principes de BPL de l'OCDE à l'organisation et la conduite des études multisites (2002)
- Documents indicatifs du groupe de travail de l'OCDE sur les BPL :
  - o No. 11, Le rôle et les responsabilités du donneur d'ordre lors de l'application des Principes de BPL (1998)
  - o No. 14, Application des Principes de BPL aux études in vitro (2004)
  - o No. 15, Etablissement et contrôle d'archives fonctionnant en accord avec les Principes de BPL (2007)
  - o No. 16, the GLP Requirements for Peer Review of Histopathology (2014)
  - o No. 17, the applications of GLP Principles to Computerised Systems (2016)
  - o No. 19, Management, Characterisation and Use of Test Items (2018)
  - o No. 20, Guidance Document for Receiving Authorities on the Review of the GLP Status of Non-Clinical Safety Studies (2019)
  - o [No. 22, GLP data integrity \(2021\)](#)
- Document de positionnement du groupe de travail de l'OCDE sur les BPL :
  - o No. 18, OECD Position Paper Regarding the Relationship between the OECD Principles of GLP and ISO/IEC 17025 (2016)
  - o No. 21, OECD Position Paper Regarding Possible Influence of Sponsors on Conclusions of GLP Studies (2020)
- Frequently asked questions (FAQ) on GLP: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/glp-frequently-asked-questions.htm>
- Site internet : [www.oecd.org](http://www.oecd.org)

## **ICH :**

### **Notamment :**

- ICH de la série Safety (ICH Sx).
- Site internet : [www.ich.org](http://www.ich.org)

## **Union européenne :**

- Directive européenne 2004/10/CE : du 11 février 2004 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques.
- Directive européenne 2004/9/CE du 11 février 2004 concernant l'inspection et la vérification des bonnes pratiques de laboratoire (BPL).
- Règlement (UE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques.
- Règlement (UE) n° 2017/745 du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux.
- Lien internet réglementation européenne : <http://eur-lex.europa.eu/>
- Pages BPL de la Commission européenne: <http://ec.europa.eu/growth/sectors/chemicals/good-laboratory-practice/>
- Q&A BPL Commission européenne : <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/22261>

## **EMA :**

### **Notamment :**

- CPMP/EWP/QWP/1401/98: « Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence ».
- CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr: « Guideline on the investigation of bioequivalence ».
- CHMP/EWP/192217/2009: « Guideline on bioanalytical method validation ».
- CPMP/BWP/268/95: « Note for guidance on virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses ».
- EMEA/P/24143/2004 Rev. 1 corr: « Procedure for European Union Guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework ».
- Site internet : [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

## **Réglementation française :**

- Arrêté du 14 mars 2000 relatif aux bonnes pratiques de laboratoire [pour le médicament à usage humain pris pour application de l'article L. 5121-7 du code de la santé publique](#).
- Arrêté du 23 avril 2004 fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmacologiques ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article L. 5121-8 du code de la santé publique.
- Arrêté du 10 août 2004 pris pour l'application de l'article [L. 5131-4](#) du code de la santé publique relatif aux bonnes pratiques de laboratoire pour les produits cosmétiques.
- Arrêté du 19 novembre 2004 fixant les règles générales relatives aux modalités d'inspection et vérification des bonnes pratiques de laboratoire pour le médicament à usage humain ainsi qu'à la délivrance de documents attestant de leur respect.
- Arrêté du 28 janvier 2005 relatif aux bonnes pratiques de laboratoire pour les médicaments vétérinaires et à leurs modalités d'inspection et de vérification ainsi qu'à la délivrance de documents attestant de leur respect.
- Décision du 15 novembre 2006 fixant les règles générales relatives aux modalités d'inspection et de vérification des bonnes pratiques de laboratoire pour les produits cosmétiques ainsi qu'à la délivrance de documents attestant de leur respect prévues à l'article [L. 5131-4](#) du code de la santé publique.

- Avis paru au [Bulletin Officiel Santé](#) le 15 juin 2010 : avis aux fabricants ou aux responsables de la mise sur le marché d'un produit cosmétique relatif à l'information concernant l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine prévue à l'article R. 5131-2 (4<sup>ème</sup> alinéa) [devenu article L. 5131-3](#) du code de la santé publique au regard notamment des essais de sécurité devant être réalisés selon les principes des bonnes pratiques de laboratoire (BPL) figurant en annexe de l'arrêté du 10 août 2004.
- Arrêté du 23 juin 2011 pris pour l'application de l'article L. 513-10-3 du code de la santé publique relatif aux bonnes pratiques de laboratoire des produits de tatouage, aux règles générales relatives aux modalités d'inspection et de vérification des bonnes pratiques de laboratoire ainsi qu'à la délivrance de documents attestant de leur respect.
- Article D523-8 du Code de l'environnement et Annexe II à cet article.
- Lien internet réglementation française : <http://legifrance.gouv.fr/>.

### **Publications ANSM :**

- [Pages de communication sur les BPL et les inspections, site internet de l'ANSM.](#)
- [Avis aux opérateurs : modalités de validation des méthodes alternatives utilisées dans le cadre des tests de sécurité précliniques BPL pour les produits cosmétiques \(2021\).](#)
- Lien internet ANSM : <https://ansm.sante.fr/>.

# Partie I : Questions générales sur les BPL

## 1 Champ d'application des BPL

### 1.1 A quelles catégories d'études non cliniques les BPL s'appliquent-ils ?

Le rapport du groupe d'experts internationaux de l'OCDE qui a élaboré les principes de bonnes pratiques de laboratoire publiés en 1981 et actualisés en 1997 énumère les types d'essais couverts par les principes de BPL (appendice à l'annexe III de C(89)87(Final)) que sont les études de sécurité non cliniques destinées à évaluer les effets sur l'homme et sur l'environnement (à court et long terme). Ces études sont principalement destinées à entrer dans un dossier réglementaire d'enregistrement ou de demande d'AMM.

Les catégories d'études concernées, telles que définies par l'OCDE, sont :

- 1) essais physico-chimiques ;
- 2) études de toxicité ;
- 3) études de mutagénicité ;
- 4) études écotoxicologiques sur les organismes marins et terrestres ;
- 5) études portant sur le comportement dans l'eau, dans le sol et dans l'air ; bioaccumulation ;
- 6) études portant sur les résidus ;
- 7) études portant sur les effets sur les mésocosmes et les écosystèmes naturels ;
- 8) essais portant sur les examens analytiques et cliniques ;
- 9) autres études, à préciser ;

En ce qui concerne les médicaments à usage humain, les catégories d'études entrant dans le champ des BPL sont notamment définies par l'arrêté du 23 avril 2004 (par transposition de la Directive 2001/83/CE).

Dans le chapitre 'pharmacologie' :

- pharmacologie de sécurité (*in vivo* et *in vitro*);

Dans le chapitre 'toxicité' :

- toxicité par administration unique ;

- toxicité par administration répétée (y compris évaluations toxicocinétiques d'appui) ;

- génotoxicité :

*in vitro* ;

*in vivo* (y compris évaluations toxicocinétiques d'appui) ;

- carcinogénicité (y compris évaluations toxicocinétiques d'appui) : études à court terme ou autres qu'à court terme et autres études ;

- toxicité dans la reproduction et le développement (y compris évaluations toxicocinétiques d'appui) :

fertilité et développement embryonnaire précoce ;

développement embryofœtal ;

développement prénatal et postnatal ;

études dans lesquelles la descendance (jeunes animaux) est traitée ou ultérieurement évaluée ;

- tolérance locale ;

- autres études de toxicité (si disponibles) ;

- éventuellement les études suivantes : antigénicité, immunotoxicité, métabolites, impuretés, dépendance, études mécanistiques.

Pour les médicaments biologiques et de thérapie innovante, les études de sécurité non cliniques réalisées doivent également être conformes aux principes de BPL (ICH S6 (R1), EMA CPMP/BWP/268/95).

Pour les produits cosmétiques et de tatouage, les essais de sécurité doivent être réalisés selon les BPL. Un accent particulier est mis sur les études de toxicité locale (irritation et corrosion de la peau et des yeux), de sensibilisation cutanée et de photosensibilisation, de la toxicité photo-induite (règlement CE n°1223/2009 modifié par la décision d'exécution de la Commission du 25 novembre 2013).

**Hormis certaines exceptions**, les études de sécurité non cliniques sur dispositifs médicaux peuvent être déclarées BPL selon la recommandation de la norme ISO 10993-1 et les dispositions du Règlement Européen 2017/745. Dans ce cas, les textes BPL pouvant être référencés dans la déclaration de conformité sont les principes de BPL de l'Union européenne (Directive 2004/10/CE) ou de l'OCDE C(89)87(Final).

**En revanche, les études sur les substances actives médicamenteuses associées aux dispositifs médicaux et sur dispositifs médicaux composés de substances ou de combinaisons de substances qui sont destinées à être introduites dans le corps humain et qui sont absorbées par le corps humain ou dispersées localement dans celui-ci doivent être conformes aux BPL.**

Les études BPL sur dispositifs médicaux peuvent être inspectées soit dans le cas d'une demande d'une autorité d'évaluation, soit depuis août 2021 dans le cadre d'un programme spécifique d'inspection conduit par l'ANSM sur la base du volontariat des installations d'essai.

En dehors des essais de sécurité non cliniques, les études de bioanalyse des essais cliniques de bioéquivalence et les études de validations des méthodes analytiques mises en œuvre dans des études de dosages de toxicocinétique et de pharmacocinétique (non cliniques et cliniques) peuvent être déclarées conformes aux BPL selon les notes explicatives européennes « Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence » (CPMP/EWP/QWP/1401/98) mise en application depuis janvier 2002 et « Guideline on the investigation of bioequivalence » (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr) mise en application en août 2010 et « Guideline on bioanalytical method validation » (EMA/CHMP/EWP/192217/2009) mise en application en février 2012. Dans ce cas, les textes BPL pouvant être référencés dans la déclaration de conformité sont les principes de BPL de l'OCDE C(89)87(Final). Aucun texte réglementaire européen ou français n'exige à ce jour la conformité de ce type d'études aux principes de BPL.

Ces études ne sont pas par conséquent intégrées dans le programme national d'inspection des BPL.

## **1.2 A quels types de produits les BPL s'appliquent-ils ?**

Les principes relatifs aux bonnes pratiques de laboratoire doivent s'appliquer aux essais de sécurité non cliniques à visée réglementaire pratiqués sur des éléments contenus dans les produits pharmaceutiques, les produits cosmétiques, les produits de tatouage, les médicaments vétérinaires, les pesticides, les additifs pour l'alimentation humaine et animale, les autres produits chimiques **et les dispositifs médicaux, le cas échéant**. Ces éléments soumis à des essais sont souvent des produits chimiques de synthèse, mais peuvent avoir une origine naturelle ou biologique et être des organismes vivants dans certaines circonstances, **voire être des associations complexes d'éléments comme dans le cas des dispositifs médicaux**. Les essais effectués sur ces éléments visent à fournir des données sur leurs propriétés et/ou leur innocuité du point de vue de la santé humaine et/ou de l'environnement.

Dans le champ de compétences de l'ANSM, les essais de sécurité non cliniques qui doivent être déclarés conformes aux BPL sont intégrés aux dossiers de demande d'AMM (arrêté du 23 avril 2004), aux rapports de sécurité du produit cosmétique inclus dans le dossier d'information détenu par le responsable (article L. 5131-4 du CSP), aux dossiers d'information relatifs à l'évaluation de la sécurité du produit de tatouage (article L. 513-10-3 du CSP), **dans la documentation technique des dispositifs médicaux (annexe II du Règlement (UE) 2017/745)**.

### **1.3 Quels sont les organismes français chargés de vérifier la conformité aux BPL des études de sécurité non cliniques ?**

En France, la vérification de la conformité aux BPL est réalisée par trois autorités de contrôle selon la nature de l'élément d'essai testé :

- l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) pour les essais de sécurité non cliniques réalisés sur les médicaments à usage humain définis à l'article L. 5111-1 du CSP, les produits cosmétiques définis à l'article L. 5131-1 du CSP, les produits de tatouage définis à l'article L. 513-10-1 du CSP, [les dispositifs médicaux définis à l'article L. 5211-1 du CSP](#) ;
- l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) pour les médicaments à usage vétérinaire ou les constituants de médicaments vétérinaires définis à l'article L. 5141-1 du CSP ;
- le [COFRAC](#) (Comité Français d'Accréditation) pour les autres produits chimiques (pesticides, additifs pour l'alimentation humaine et animale et produits chimiques industriels notamment).

Des liens de collaboration ont été établis entre l'ANSES, le [COFRAC](#) et l'ANSM pour assurer une communication entre agences chargées de la vérification de la conformité aux BPL en France.

### **1.4 Lorsqu'une étude non clinique n'entre pas dans le champ d'application d'une réglementation existante, est-il possible de conduire cette étude en accord avec les BPL ?**

Rien n'empêche de suivre les BPL en tant que référentiel de qualité, tant que les études réalisées, qui sont hors des exigences réglementaires, ne sont pas revendiquées conformes aux BPL.

### **1.5 Les essais suivants entrent-ils dans le champ des BPL : tests de validation des lots de production des vaccins, études de stabilité sur produits cosmétiques, tests microbiologiques sur produits cosmétiques ?**

Les études de sécurité non cliniques concluent sur une caractéristique toxicologique intrinsèque de l'élément d'essai.

Les essais réalisés sur des animaux de laboratoire en vue de libérer (ou valider) les lots de production de médicaments ne constituent donc pas des essais de sécurité non cliniques. Ces essais entrent dans le champ de la réglementation des bonnes pratiques de fabrication (BPF) pharmaceutiques.

Les études de stabilité relatives à des produits cosmétiques, bien que la stabilité constitue une caractéristique du produit à fournir dans le dossier d'information sur le produit et l'une des données de caractérisation de l'élément d'essai préalable à la conduite des études de sécurité non cliniques, n'entrent pas non plus dans le champ d'application des BPL.

Les tests de détection microbiologique qui fournissent des données relatives à la conservation et à la qualité du produit cosmétique ne constituent pas non plus des études de sécurité non cliniques.

### **1.6 Quelle expression doit-être utilisée dans une déclaration de conformité aux BPL dans un rapport final ?**

Une déclaration de conformité aux BPL d'une étude de sécurité non clinique est considérée comme réglementairement valide dès lors qu'elle est annoncée par toutes expressions du type « en conformité avec les BPL », « en accord avec les BPL » ou « dans l'esprit des BPL » dans la mesure où un texte réglementaire national de principes de BPL est cité ou référencé dans le rapport de l'étude (voir aussi Q&A 026 FAQ Commission européenne).



## **2 Modalités d'inspection BPL et certificat de conformité**

### **2.1 Quelles sont les démarches à accomplir pour entrer dans le programme d'inspection d'évaluation de la conformité aux BPL de l'ANSM ?**

Pour entrer dans le programme d'inspection de l'évaluation de la conformité aux BPL de l'ANSM, l'installation d'essai candidate doit transmettre un courrier simple à la Direction de l'inspection de l'ANSM.

Ce courrier mentionne les activités de l'installation d'essai entrant dans le champ d'application des BPL : essais de sécurité non cliniques sur les médicaments à usage humain et/ou les produits cosmétiques et/ou les produits de tatouage entrant dans un dossier d'enregistrement ou de demande d'AMM.

Si les activités de l'installation d'essai sont effectivement du domaine de compétence de l'ANSM, un courrier de notification d'entrée dans le programme est envoyé. Dans le cas contraire, un courrier motivant le refus est transmis.

La première inspection ne pourra être conduite que lorsque l'installation d'essai aura finalisé une étude déclarée conforme aux BPL (c'est-à-dire qu'un rapport final présente une déclaration signée par le DE de conformité de l'étude aux principes de BPL).

Depuis septembre 2021, il existe un programme d'inspection BPL portant sur les essais de sécurité non cliniques pour les dispositifs médicaux. Les modalités de demande d'entrée se font de la même façon que pour le programme d'inspection BPL sur les médicaments à usage humain et/ou les produits cosmétiques et/ou les produits de tatouage, hormis que cette demande doit être formalisée par l'envoi d'un formulaire spécifique.

### **2.2 Quelles sont les démarches à accomplir pour la reconduction d'une inspection ?**

Il n'y a pas de démarche particulière à entreprendre pour la reconduction d'une inspection de l'installation d'essai dans la mesure où celle-ci fait partie du programme d'inspection de l'ANSM. Les inspections d'évaluation de conformité aux BPL sont réalisées de façon régulière sur le territoire national, en principe tous les deux ans (arrêté du 19 novembre 2004, annexe de la décision du 15 novembre 2006 et arrêté du 23 juin 2011).

### **2.3 Quelles sont les modalités de demande d'une inspection anticipée ?**

Une demande justifiée peut être adressée par courrier à l'ANSM. Cependant, la programmation d'une inspection anticipée relève d'une décision de l'autorité de contrôle compétente (ANSM) et non de l'installation d'essai.

### **2.4 Une installation d'essai située dans un pays non membre de l'OCDE peut-elle faire l'objet d'une inspection BPL ?**

Un pays non membre de l'OCDE peut être adhérent à la Décision du Conseil de l'OCDE relative à l'acceptation mutuelle des données (MAD) pour l'évaluation des produits chimiques [C(81)30(Final)]. Ce pays a alors développé un système de vérification des BPL et mis en place une autorité nationale de contrôle des BPL. Cette autorité réalise des inspections régulières d'évaluation de la conformité aux BPL.

Une installation d'essai située dans un pays non adhérent au MAD et qui soumet des essais pour lesquels les principes des BPL sont réglementairement requis fait l'objet d'une inspection par l'autorité d'un pays adhérent au MAD.

## **2.5 L'élargissement des activités d'une installation d'essai doit-il être notifié à l'ANSM ?**

Dans le cas où des nouvelles activités sont réalisées dans une installation d'essai régulièrement inspectée et que ces activités entrent dans le champ de compétence de l'ANSM, il convient de les notifier à la Direction de l'inspection de l'ANSM qui peut éventuellement ajuster le délai de réinspection pour intégrer l'évaluation de la conformité aux BPL de ces nouvelles activités. Si les études relatives à cet élargissement d'activités ont été déclarées conformes aux BPL et les principes de BPL respectés, elles sont alors incluses dans la conclusion du degré de conformité aux BPL de l'installation d'essai.

Par ailleurs, une modification substantielle de l'organigramme de l'installation d'essai (réduction ou augmentation notoire de personnel, changement de DIE ou de responsable AQ), un changement de nom de l'installation d'essai, [un changement de propriétaire](#) et une modification notable dans l'agencement des locaux (déménagement par exemple) doivent faire l'objet d'une notification.

## **2.6 Quelles sont les différences entre l'évaluation des études relatives aux médicaments à usage humain et l'évaluation des études relatives aux produits cosmétiques et/ou produits de tatouage lors d'une inspection de contrôle de la conformité aux BPL ?**

Les principes de BPL sont régis par des arrêtés distincts selon la nature de l'élément d'essai :

- médicaments à usage humain : arrêté du 14 mars 2000 ;
- produits cosmétiques : arrêté du 10 août 2004 ;
- produits de tatouage : arrêté du 23 juin 2011.

Les modalités d'inspection de la conformité aux BPL de ces produits sont régies par des arrêtés spécifiques :

- l'arrêté du 19 novembre 2004 pour le médicament à usage humain ;
- la décision du 15 novembre 2006 pour les produits cosmétiques ;
- l'arrêté du 23 juin 2011 (section 2) pour les produits de tatouage.

Concernant l'évaluation des études relatives aux dispositifs médicaux, ce sont les principes de BPL [de l'Union européenne \(Directive 2004/10/CE\)](#) ou de l'OCDE C(89)87(Final) qui seront applicables et les modalités d'inspection décrites dans la Directive 2004/09/CE.

## **2.7 Quelles sont les modalités d'inspection des études réalisées en mode multisite ?**

Toute étude ou phase d'étude réalisée par l'installation d'essai sujette à l'inspection peut être examinée. Dans le cas de l'inspection d'une phase d'étude, où le directeur d'étude n'est pas présent sur le site inspecté, il n'est pas indispensable que le rapport final de l'étude entière soit disponible. En revanche, le plan d'étude et les données brutes de la phase inspectée doivent être présents, ainsi que, s'ils existent, le plan et le rapport de la phase.

## **2.8 Un « certificat de conformité » aux BPL est-il nécessaire avant de pouvoir mener des études de sécurité non cliniques ?**

Les inspections de vérification des BPL de l'ANSM consistent à contrôler la conformité aux BPL de toute installation d'essai déclarant appliquer les BPL pour la réalisation d'essais de sécurité non cliniques relatifs aux médicaments à usage humain, produits cosmétiques, produits de tatouage et dispositifs médicaux. Ces inspections ayant pour but de garantir que la déclaration de conformité aux BPL d'une

installation d'essai est exacte et fiable, elles ne peuvent donc pas avoir lieu avant que cette déclaration ne soit formulée, c'est-à-dire avant que des études de sécurité ne soient réalisées.

Une installation d'essai peut donc conduire des études déclarées en conformité aux BPL sans inspection préalable de conformité aux BPL.

Une demande d'entrée dans le programme d'inspection BPL est effectuée parallèlement auprès de l'ANSM, la tenant informée du planning de finalisation des études déclarées conformes aux BPL. Ceci permet à l'ANSM de programmer une inspection incluant l'examen d'études BPL achevées. A l'issue de cette inspection, une conclusion sur le degré de respect des BPL est émise (voir aussi § 2.1).

## **2.9 Le « certificat » couvre-t-il les évolutions postérieures à l'inspection (changement de nom, élargissement d'activités, changement de DIE, AQ...) ?**

Le préambule de l'annexe de l'arrêté du 14 mars 2000 indique que « *le contrôle réalisé par les inspecteurs ne permet pas l'attribution d'un label de qualité valable pour les études ultérieures* ».

De nouvelles activités ou évolutions postérieures à l'inspection peuvent être déclarées réalisées en conformité avec les principes de BPL. Ces activités ou évolutions seront évaluées au cours de l'inspection suivante et intégrées à la conclusion sur le degré de respect par l'installation d'essai des BPL. Le certificat indique les dates entre lesquelles la conformité de l'installation d'essai et des études est vérifiée par l'inspection.

## **2.10 Les « certificats de conformité » aux BPL émis par les organismes privés sont-ils reconnus par les autorités compétentes ?**

Il n'existe pas de reconnaissance réglementaire d'une quelconque conformité aux BPL qui serait délivrée par des organismes privés. Le contrôle de la conformité aux BPL des activités des installations d'essai est de la compétence exclusive des autorités nationales de contrôle (ANSM, ANSES, COFRAC). Les sociétés spécialisées dans des activités d'audit ou de prestation de conseil dans ce domaine n'ont aucun pouvoir régalien.

# **3 Responsabilités liées aux BPL**

## **3.1 La DIE doit-elle appartenir nécessairement à l'installation d'essai pour que celle-ci soit en conformité avec les BPL ?**

Les principes de BPL ne désignent pas le type de contrat passé entre la DIE et l'installation d'essai. Les responsabilités de la DIE nommée doivent être clairement définies, formalisées conformément aux principes de BPL et elles doivent répondre aux exigences du § 1.1 des principes de BPL.

## **3.2 Dans le cas d'une DIE collégiale, est-il acceptable selon les BPL que le plan d'étude et le rapport final d'une étude ne soient pas approuvés par le même membre de la DIE ?**

Le plan d'étude et le rapport final peuvent ne pas être approuvés par la même personne de la DIE sous réserve que les responsabilités attribuées à chacun des responsables de la DIE soient clairement définies par écrit et qu'elles soient en accord avec les fiches de poste établies pour chacun d'entre eux. Il est rappelé que, en ce qui concerne le rapport final, son approbation par le seul DE est exigée (voir aussi Q&A 005 FAQ Commission européenne).

### **3.3 Le nom de la ou des DIE doit-il accompagner nécessairement les coordonnées de l'installation d'essai dans le plan d'étude et le rapport final ?**

Conformément aux § 8.2.2.b et 9.2.2.b des principes de BPL, le nom et l'adresse de l'installation d'essai doivent figurer dans le plan d'étude et dans le rapport final, le nom de la ou des DIE/DSE n'étant pas expressément cité dans le texte. Cependant, en ce qui concerne le plan d'étude/de phase, la DIE/DSE (ou un des responsables de la DIE/DSE) doit l'approuver en son nom par une signature datée (§ 8.1.1. des principes de BPL).

### **3.4 Quels sont les pré-requis en matière de formation pour être nommé DE ?**

Les principes de BPL ne précisent pas de prérequis en matière de formation d'un DE. Il revient à la DIE de déterminer, en fonction du cursus, des formations suivies et de l'expérience d'une personne, si elle est en mesure d'assumer la responsabilité de DE (§ 1.1.2.h des principes de BPL). Une formation aux BPL est nécessaire en préalable (§ 1.4.1 des principes de BPL). Cette formation doit être dispensée par une personne **compétente**, interne ou externe à l'installation d'essai, et doit donner lieu, comme toute formation, à une documentation écrite et disponible pour l'inspection.

### **3.5 Quelles sont les modalités de remplacement ou de suppléance d'un DE ?**

Le remplacement du DE fait l'objet d'une décision justifiée par écrit par la DIE tel que cela est mentionné dans le § 1.1.2.h des principes de BPL : « *le remplacement du directeur d'étude doit se faire conformément à des procédures établies et doit être étayé par des documents* » et dans le document de consensus de l'OCDE n° 8 : « *La décision de procéder à un remplacement ou à une délégation temporaire est du ressort de la direction. Toutes ces décisions doivent être justifiées par écrit* ». Le remplacement officiel d'un DE autorise le transfert des responsabilités de celui-ci vers son remplaçant, notamment la signature des amendements et du rapport final en son nom propre et non pas pour ordre, puisque la responsabilité incombe alors au remplaçant.

Il existe deux cas de figure : remplacement temporaire ou définitif et délégation temporaire.

- Le remplacement du DE est de la responsabilité de la DIE. C'est un transfert de responsabilités d'une personne à l'autre. Ce transfert de responsabilités comprend : la prise de connaissance des informations essentielles relatives à l'étude prise en charge par le DE remplaçant et la validation documentée du remplacement par la DIE. Un remplacement est formalisé par un amendement au plan d'étude.
- La délégation temporaire se comprend en matière de délégation de tâches et aucunement de délégation de responsabilité. Si une phase d'étude essentielle doit se dérouler pendant l'absence du DE, une modification substantielle par rapport au plan d'étude peut être effectuée par une personne déléguée temporairement sous réserve que ce délégué ait les compétences nécessaires pour faire cette modification, qu'il la documente expressément, que l'absence du DE soit de durée courte et fixée et que le DE soit dûment informé de la modification, même si celui-ci ne peut pas en prendre acte dans l'immédiat. A son retour, le DE doit prendre en compte officiellement cette modification par l'édition d'un amendement au plan d'étude en y notifiant sa date d'application et la raison du délai de formalisation de l'amendement.

En aucun cas la désignation systématique d'un remplaçant (ou suppléant ou adjoint) du DE dans chaque plan d'étude, sans aucune indication de dates de remplacement, n'est suffisante pour que ce remplaçant/suppléant/adjoint soit autorisé à signer les amendements au plan d'étude et le rapport final

ou à assumer toute autre responsabilité en lieu et place du DE initial (voir aussi Q&A 001 FAQ Commission européenne).

### **3.6 Dans le cas des études en mode multisite, quelles sont les modalités d'information des RPE relatives à l'absence du DE ?**

L'absence d'un DE donne lieu à la rédaction d'un amendement au plan de l'étude (voir § 3.5 ci-dessus) : le RPE étant destinataire de tous les amendements, il a cette information.

## **4 Assurance de la qualité des études réglementaires (AQ)**

### **4.1 Quels sont les pré-requis en matière de formation pour être nommé responsable AQ ?**

Le texte des BPL ne précise pas de prérequis spécifique en matière de formation d'un responsable AQ, [cette fonction n'étant d'ailleurs pas définie](#). Il revient à la DIE de veiller à disposer d'un personnel qualifié (§ 1.1.2.b des principes des BPL).

Le personnel AQ, en plus de « *l'expérience des méthodes d'essais* » (§ 2.1.2), doit avoir la formation, les compétences et l'expérience nécessaires pour assurer ses responsabilités telles que définies au § 2.2 des principes de BPL. L'ensemble de ces éléments doit être documenté, enregistré et disponible pour l'inspection.

### **4.2 Quels résultats d'audits doivent être transmis au DE ?**

Tous les résultats d'audits [qui peuvent avoir un impact sur les études qu'il conduit](#) sont transmis au DE y compris ceux réalisés lors des études conduites en mode multisite : § 2.2.1.e des principes de BPL : « *rendre compte promptement par écrit de tout résultat à la direction et au directeur de l'étude, ainsi qu'au ou aux responsables principaux des essais et aux directions respectives, le cas échéant* ».

[Sont donc transmis au DE :](#)

- [systématiquement les rapports d'audits conduits sur ses études ;](#)
- [systématiquement les rapports d'audits de procédés conduits sur les types d'études dont elle/il peut être responsable ;](#)
- [les rapports d'audits d'installation dans la mesure où des observations peuvent avoir un impact sur ses études ;](#)
- [systématiquement les rapports d'audits spécifiques des phases d'étude qu'elle/il a confiées à des RPE ;](#)
- [les rapports d'audits de procédés et d'installation des sites d'essai dans la mesure où des observations peuvent avoir un impact sur son étude.](#)

### **4.3 L'audit de l'amendement au plan d'étude est-il obligatoire ?**

*Stricto sensu*, l'audit de l'amendement au plan d'étude n'est pas obligatoire.

Sachant que l'AQ doit vérifier que le plan d'étude contient les informations nécessaires au respect des BPL (§ 2.2.1.b) et qu'un amendement au plan d'étude est un élément additionnel du plan d'étude, on peut donc s'attendre à ce que l'amendement suive le même traitement que le plan d'étude de la part de l'AQ.

#### **4.4 L'AQ peut-elle participer à la validation d'un système informatisé et approuver la conformité de la documentation de validation ?**

La DIE doit « *instaurer des procédures garantissant que les systèmes informatisés conviennent à l'objectif recherché, qu'ils sont validés, utilisés et entretenus conformément aux BPL* » (§ 1.1.2.q des principes des BPL).

La décision de conformité d'un système informatisé est de la responsabilité de la DIE, la vérification de l'état validé des systèmes informatisés utilisés en études est de la responsabilité du DE (§ 1.1.2.g).

Ces rôles ne sont pas de la responsabilité de l'AQ.

Dans le cadre de son programme, l'AQ a pour rôle d'auditer la démarche de validation par rapport aux procédures établies. Si l'AQ prend part aux activités de validation de systèmes informatisés, le rôle d'audit ne peut plus être considéré comme indépendant sauf à mettre en place un mécanisme d'audit indépendant.

#### **4.5 Des activités, telles que des fonctions dites supports, peuvent-elles être confiées à l'AQ ?**

Toute activité support peut être confiée au personnel de l'AQ dans la mesure où l'AQ est auditée par une partie indépendante ou contrôlée sur ces activités si elles interfèrent avec la réalisation des études (exemples : gestion des MON, gestion des compétences, validation des systèmes informatisés, métrologie, archives).

#### **4.6 Lors de l'audit de données brutes d'étude, est-il accepté que l'AQ vise les pages de la liasse de données brutes pour « attester » son contrôle sans compromettre son indépendance ? Ce visa ne remplace pas le rapport d'audit.**

Le visa de l'AQ sur les données brutes ne compromet pas son indépendance dans la mesure où cet émargement ne dissimule pas ou ne modifie pas une donnée initiale.

#### **4.7 Les responsabilités de DIE et d'AQ sont-elles compatibles ?**

La DIE étant responsable des ressources mises en œuvre dans l'installation d'essai et dans la conduite des études, elle ne peut pas avoir de rôle dans le programme d'assurance de la qualité : il y aurait conflit d'intérêts et l'installation d'essai ne serait plus conforme aux principes de BPL (voir aussi Q&A 014 FAQ Commission européenne).

## **5 Installations, appareils, matériels, produits et réactifs utilisés**

### **5.1 Quelles sont les mesures de confinement nécessaires pour l'utilisation en toute sécurité de substances dangereuses telles que cytotoxiques ou mutagènes dans des études conformes aux BPL ?**

Les principes de BPL ne précisent pas les catégories de mesures de confinement à mettre en place selon le type de substance utilisée. Ces mesures doivent être adaptées à la nature des risques mis en jeu dans l'installation d'essai et il est de la responsabilité de la DIE de « *veiller à ce que le personnel comprenne clairement les tâches qu'il doit remplir et, lorsqu'il y a lieu, le former à ces tâches* » (§ 1.1.2.d des principes de BPL) et de celle du personnel de l'étude de « *prendre les précautions d'hygiène nécessaires pour réduire au minimum le risque auquel il est exposé (...)* » (§ 1.4.4 des principes de BPL).

Des textes réglementaires précisent au cas par cas les mesures de sécurité à adopter pour le transport, le stockage et la manipulation des substances dangereuses.

## **5.2 Les activités expérimentales et administratives peuvent-elles être réalisées dans la même pièce tout en conservant le statut BPL des études ?**

Les principes de BPL exigent une séparation suffisante entre les différentes activités (§ 3.1.1 et 3.1.2) : « par ses dimensions, sa construction et sa localisation, l'installation d'essai doit répondre aux exigences de l'étude et permettre de réduire au minimum les perturbations qui pourraient altérer la validité de l'étude » et elle « doit permettre une séparation suffisante des différentes activités de manière à assurer une exécution correcte de chaque étude ».

## **5.3 Les systèmes informatisés qui sont revendiqués conformes aux exigences BPL et 21 CFR part 11 par leurs fournisseurs sont-ils reconnus comme validés par les autorités compétentes ?**

Il n'existe pas de logiciel « conforme aux BPL » *a priori*.

Il est de la responsabilité de la DIE d'instaurer des procédures garantissant que les systèmes informatisés conviennent à l'objectif recherché et qu'ils sont validés, utilisés et entretenus selon les BPL (§ 1.1.2.q des principes de BPL). Quelles que soient les revendications du fournisseur, tous les systèmes informatisés utilisés pour produire, mesurer, évaluer *et/ou stocker* des données à des fins réglementaires doivent être conçus, validés, exploités et gérés dans le respect des BPL. Par ailleurs, le DE doit s'assurer que les systèmes informatisés utilisés pour son étude ont été validés (§ 1.2.2.g des principes de BPL). Seul un processus de validation documenté permet de démontrer que le système informatisé est adapté aux tâches auxquelles il est destiné dans l'installation d'essai et qu'il répond aux principes de BPL.

## **5.4 Est-il possible d'utiliser une signature électronique au sein d'un système informatisé impliqué dans des activités BPL ?**

Il est possible d'utiliser un système de signature électronique dans la mesure où :

- la signature électronique permet de connaître sans ambiguïté l'identité de la personne et la date (*voire l'heure*) d'entrée de la saisie (§ 8.3.5) ;
- la validation d'un tel système a été réalisée ;
- un système d'archivage électronique validé permet de consulter les métadonnées reliées à toute signature électronique (métadonnées sans lesquelles l'authentification de la signature électronique est impossible).

## **5.5 La signature électronique d'un plan d'étude par le donneur d'ordre ou les représentants des sites d'essai générée par un système informatisé localisé chez lui est-elle possible? Quelles seraient alors les modalités de validation de cette signature électronique pour permettre l'authentification et la conservation de façon pérenne de cette signature ?**

L'authentification des signatures sur le plan d'étude et les amendements éventuels doit pouvoir être assurée. Les signatures électroniques générées au sein de l'installation d'essai ne présentent pas de difficulté particulière d'authentification lorsque le système a été validé et que les éléments de preuve d'authentification sont conservés par l'archivage (papier et) électronique.

Lorsque le donneur d'ordre ou les représentants des sites d'essai signent électroniquement en utilisant leur propre système, si l'installation d'essai n'a pas accès aux éléments de preuve permettant de s'assurer de l'authenticité de sa signature, alors celle-ci ne peut être recevable. Pour éviter cet écart à la réglementation, le donneur d'ordre ou le(s) représentant(s) des sites d'essai doit donc donner l'accès à ses éléments de preuve afin qu'ils puissent être présentés par l'installation d'essai lors des inspections. Les éléments suivants sont également requis au sein de l'installation d'essai :

- un MON émanant de l'installation d'essai précisant les modalités de l'utilisation des signatures électroniques spécifiant notamment les personnes autorisées à réaliser celle-ci en dehors de l'installation d'essai, décrivant les moyens permettant de s'assurer de l'authenticité de ces signatures par la définition entre autres d'un processus (ou « workflow ») de génération de la signature. Par ailleurs, cette signature électronique (données et métadonnées la caractérisant) doit pouvoir être conservée (de manière lisible) au moment de sa génération, mais également dans le temps jusqu'à la fin de la période d'archivage (conservation sous forme électronique lisible de l'enregistrement, de la signature et des métadonnées) ;
- cette signature électronique et le document signé ne peuvent être modifiés sans l'émission automatique d'une information particulière (« audit trail »). Cette information peut être obtenue au sein de l'installation d'essai si la version du logiciel utilisée pour générer la signature électronique est la même que celle utilisée en externe et que ce test a été réalisé au sein de l'installation d'essai et s'est révélé concluant. La preuve de l'utilisation du système identique (nom et numéro de version du logiciel) devra donc ainsi être apportée. Dans le cas où le logiciel et (/ou) son numéro de version sont différents, la preuve étayée de réalisation de ce test doit pouvoir être apportée.
- enfin, toute modification ultérieure du logiciel ou de son numéro de version doit être communiquée et, si nécessaire, des tests complémentaires de validation réalisés.

## **5.6 Est-il possible d'utiliser un système informatisé qui ne génère pas automatiquement un journal des événements dans une étude BPL ?**

Certains systèmes informatisés pilotant des équipements anciens ne génèrent pas automatiquement de journal des événements (« audit-trail »). Dans la mesure où aucune alternative technologique n'est disponible, l'usage de tels systèmes est toléré dans la mesure où :

- une analyse de risque définit les risques induits par l'absence de journal des événements sur la qualité et l'intégrité des données générées, analysées et stockées par le système ;
- des mesures compensatoires permettent de diminuer ces risques de manière acceptable ;
- ces mesures sont décrites en MON.

## **6 Systèmes d'essai**

### **6.1 Est-il possible de réutiliser des animaux d'étude dans le cadre des BPL ?**

La réutilisation d'animaux de laboratoire dans les études BPL est de la responsabilité scientifique du DE. Ceci sera stipulé sans ambiguïté dans le plan d'étude qu'il rédige et signe.

Le décret n° 2013-118 du 1er février 2013 relatif à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques définit dans son article R. 214-113 les quatre conditions nécessaires pour la réutilisation des animaux :

- la gravité réelle des procédures expérimentales précédentes était de classe « légère » ou « modérée » telle que définie par l'arrêté mentionné à l'article R. 214-122 ;
- il est démontré que l'animal a pleinement recouvré son état de santé et de bien-être général ;



- la gravité de la nouvelle procédure expérimentale est de classe « légère », « modérée » ou « sans réveil » telle que définie par l'arrêté mentionné à l'article R. 214-122 ;
- un avis favorable a été donné par un vétérinaire en prenant en considération le sort de l'animal concerné sur toute sa durée de vie.

La réutilisation d'animaux de laboratoire doit également tenir compte des deux points suivants :

- cette réutilisation est clairement documentée avec l'historique d'utilisation des animaux (exemple : identité, durée et doses administrées précédemment et toute autre information jugée pertinente par le DE) ;
- une période de latence suffisante entre les études est respectée afin d'éviter toute interférence avec le traitement précédent.

## **6.2 Les échantillons biologiques doivent-ils être caractérisés dans le cadre des BPL ?**

Lorsque les échantillons biologiques sont issus de prélèvements réalisés sur un système d'essai biologique (animal de laboratoire) et sont destinés à être analysés (biologie clinique, analyse de concentration en élément d'essai), ils sont considérés comme des spécimens et des matériels d'étude.

La caractérisation concerne les éléments d'essai et de référence (§ 6.2 des principes de BPL), **y compris dans les conditions de l'étude**. Aussi, des données de caractérisation, telle que la stabilité, de l'élément d'essai dans le spécimen sont requises.

Les échantillons biologiques en tant que spécimens doivent être correctement identifiés notamment par la mention du système d'essai, de l'étude, la nature et la date du prélèvement dont ils proviennent.

## **6.3 Comment les échantillons biologiques, de formulations ou des spécimens collectés pendant l'étude à des fins exploratoires doivent-ils être gérés ?**

Des donneurs d'ordre peuvent demander à ce que des échantillons biologiques ou des spécimens ou des échantillons de formulation soient prélevés lors de l'étude à des fins exploratoires. Ces prélèvements doivent être prévus dans le plan de l'étude (ou dans un de ses amendements) et le rapport final doit reporter les conditions de prélèvement, de transfert et de finalité de ces échantillons en précisant leur exclusion du champ de l'étude. Le DE doit également statuer sur l'absence d'impact de ces prélèvements sur la conformité de l'étude.

La demande de prélèvements de spécimens ou d'éléments d'essai après la fin de l'étude doit être gérée par l'émission d'un amendement au rapport d'étude. Une attention particulière au maintien de la conformité aux BPL de l'étude est à apporter si ces prélèvements constituent des matériels archivés en tant que matériels de l'étude (voir également Q&A 4 « Test items, reference items and samples/specimens » FAQ OCDE du 15 juin 2020).

## **7 Eléments d'essai et de référence**

### **7.1 Quelles sont les données de caractérisation de l'élément d'essai essentielles pour déclarer une étude conforme aux BPL ?**

Les données de caractérisation des éléments d'essai sont précisées aux § 6.2.1 à 6.2.5 des principes de BPL : identité, numéro du lot, nature, composition, pureté, concentration, stabilité dans les conditions de stockage et d'essai. Si l'élément d'essai est administré ou appliqué dans un véhicule, l'homogénéité, la concentration et la stabilité de la dilution/suspension de l'élément d'essai dans ce véhicule doivent être disponibles. **Dans le cas des dispositifs médicaux, si un extrait est appliqué au système d'essai, il**

est recommandé de caractériser cet extrait par son aspect et des valeurs physico-chimiques permettant de vérifier la répétabilité des conditions d'extraction.

Dans le cas où l'élément d'essai est un produit cosmétique, les données de caractérisation ont été détaillées, pour les trois catégories d'éléments d'essai définies (ingrédient, combinaison d'ingrédients et produit fini) dans l'avis aux fabricants paru au [Bulletin Officiel Santé](#) du 15 juin 2010 (voir question 7.14).

Le document n°19 de l'OCDE précise la nécessité d'éléments de caractérisation supplémentaires pour d'autres catégories d'éléments d'essai.

### **7.2 L'absence d'une ou plusieurs données de caractérisation de l'élément d'essai, essentielle(s), peut-elle remettre en question le statut BPL de l'étude ?**

L'absence d'une ou plusieurs données de caractérisation de l'élément d'essai est une déviation aux BPL qui doit être mentionnée comme telle par le DE. Celle/Celui-ci doit relever ces manquements et évaluer leur impact sur la fiabilité des résultats de l'étude dans sa déclaration de conformité aux BPL. Il est à noter que la responsabilité de la caractérisation correcte des éléments d'essai et de référence incombe à la DIE (§ 1.1.2.p).

### **7.3 Comment les anomalies relatives aux conditions de stockage des éléments d'essai et de référence doivent-elles être documentées ?**

Les anomalies relevées constituent des déviations au plan d'étude et/ou aux MON et doivent être traitées comme telles : elles doivent être documentées dans les données de l'étude. Le DE doit évaluer l'impact de ces déviations sur la fiabilité des résultats de l'étude. Les déviations au plan de l'étude sont systématiquement reportées dans le rapport final.

### **7.4 Quelles sont les modalités de conservation des éléments d'essai après finalisation des études ?**

Un échantillon de chaque lot d'élément d'essai est conservé à des fins d'analyse pour toutes les études à l'exception des études à court terme (§ 6.2.6 des principes de BPL).

La conservation des éléments d'essai doit être réalisée dans des salles ou aires de stockage séparées et doivent permettre le maintien de l'identité, de la concentration, de la pureté et de la stabilité et assurer un stockage sûr des substances dangereuses (§ 3.3 des principes de BPL).

La durée de conservation des éléments d'essai dépend de leur stabilité. Il est convenu que les échantillons d'éléments d'essai sont conservés aussi longtemps que leur qualité est garantie et permet leur évaluation. Lorsque des échantillons d'éléments d'essai sont éliminés avant la fin de la période de conservation requise, la raison de cette élimination doit être justifiée et documentée (§ 10.1 des principes de BPL). Il est précisé que les éléments de référence (témoins positifs) doivent être conservés selon les mêmes modalités (voir également question 7.17).

### **7.5 L'absence d'archivage d'un échantillon d'élément d'essai issu d'une étude « long terme », remet-elle en cause la conformité aux BPL ?**

L'absence d'archivage d'un échantillon d'élément d'essai issu d'une étude autre qu'une étude court terme est une déviation aux BPL qui doit être mentionnée comme telle [et son impact sur la conformité de l'étude doit être évalué](#) (voir aussi Q&A 020 FAQ Commission Européenne).

## **7.6 Quelles informations doivent être mentionnées sur l'étiquetage d'un élément d'essai ou de référence ?**

L'étiquetage d'un élément d'essai ou d'un élément de référence doit porter des renseignements permettant son identification sans équivoque. L'étiquette, ou tout autre support *ad hoc* si l'étiquette est trop petite, doit mentionner, notamment, son nom (ou code), sa date de péremption et des instructions particulières pour le stockage (conditions de température, de lumière ou d'humidité,...) s'il y a lieu.

## **7.7 Des incohérences dans l'étiquetage d'origine des éléments d'essai peuvent-elles remettre en cause la conformité aux BPL d'une étude ?**

Dans le cas de l'étiquetage des éléments d'essai, si une incohérence d'identification est détectée entre l'identification physique et les documents concernant l'élément d'essai, elle doit être expliquée et justifiée dans le dossier d'étude.

Dans le cas où l'incohérence ne peut pas être expliquée et justifiée, le DE doit mentionner ce point dans l'attestation de conformité aux BPL et évaluer l'impact de cette déviation sur la fiabilité des résultats de son étude.

Principes de BPL, § 6.2.3 « *lorsque l'élément d'essai est fourni par le donneur d'ordre, il doit exister un mécanisme, défini en coopération par le donneur d'ordre et l'installation d'essai, qui permet de vérifier l'identité de l'élément d'essai soumis à l'étude* ».

## **7.8 Les kits d'analyse peuvent-ils être utilisés dans un cadre BPL ? Si oui, quelles sont les exigences à respecter pour que l'étude soit déclarée conforme aux BPL ?**

L'utilisation de kit d'analyse est possible dans le cadre des études BPL. Le kit correspond à un système d'essai (chimique et/ou biologique) et doit être géré comme tel. Une méthode d'analyse utilisant un kit de dosage doit être validée préalablement à la réalisation de l'étude (§ 7.1 des principes de BPL). Notamment, la date de péremption des kits doit être connue ; la prorogation de la date d'expiration doit être précédée d'une évaluation (ou d'une analyse) étayée par des documents. Lorsque des réactifs sont mélangés dans le kit, la stabilité du mélange obtenu doit être déterminée.

## **7.9 Dans le cadre d'une phase d'étude de dosage d'anticorps de sérums de souris traitées avec un vaccin, l'anticorps est-il l'élément d'essai de la phase d'étude ? Doit-il être caractérisé ? Y-a-t-il plusieurs systèmes d'essai ?**

L'élément d'essai reste le même tout au long de l'étude ; dans l'exemple cité, il s'agit du vaccin.

Dans le cas d'un site d'essai réalisant les dosages d'un marqueur de réponse à l'exposition du système d'essai à l'élément d'essai (par exemple, présence d'anticorps suite à l'administration d'un vaccin), les échantillons biologiques reçus par le site d'essai constituent des spécimens.

Cette phase d'étude n'est donc pas concernée par la caractérisation de l'élément d'essai en tant que tel.

Le système d'essai reste le même tout au long de l'étude ; dans l'exemple cité, il s'agit des souris auxquelles l'élément d'essai a été administré.

Il est rappelé que la stabilité de l'élément d'essai (ou de sa fraction d'intérêt ou du marqueur biologique consécutif à son administration) dans les conditions d'essai, donc ici dans le sérum de souris, doit être connue.

### **7.10 Peut-on initier une étude sans connaître la date de péremption de l'élément d'essai ?**

La stabilité de l'élément d'essai doit être connue afin que l'étude soit conforme aux principes de BPL. Il est cependant possible d'indiquer dans le plan de l'étude que ces données de stabilité seront fournies dans le rapport final. En cas d'absence de donnée de stabilité de l'élément d'essai à la finalisation de l'étude, ce point doit faire l'objet d'une déviation aux BPL et au plan d'étude et être traité comme telle par le DE.

Il est précisé que la date de péremption devant être indiquée sur les contenants d'élément d'essai, le manque de cette indication doit être formalisé.

### **7.11 Peut-on conduire une étude BPL « à l'aveugle » ? (c'est-à-dire que les expérimentations sont réalisées sans connaissance de l'identité de l'élément d'essai donc le plan d'étude ne présente pas cette identification, la levée de l'anonymat de l'élément d'essai étant réalisée lors de la rédaction du rapport final)**

Le plan d'étude doit proposer une identification de l'élément d'essai (§ 8.2.1.c). De plus, la DIE doit s'assurer de la correcte caractérisation de l'élément d'essai (§ 1.1.2.p et § 6.2).

D'un point de vue pratique, il est nécessaire que le DE connaisse antérieurement à la rédaction du plan d'étude les données de caractérisation de l'élément d'essai nécessaires pour élaborer la conception de l'expérience à mettre en œuvre dans l'étude (par exemple, la solubilité si l'élément d'essai doit être dilué, la concentration à partir de laquelle des effets secondaires apparaissent, les éventuels dangers de manipulation pour le personnel de l'étude).

Aussi, l'élément d'essai peut être identifié par un code dans le plan de l'étude (qui correspond à son identification physique) afin de conserver son anonymat auprès des personnels de l'étude en charge de réaliser les expérimentations de l'étude. La correspondance entre le code attribué et les différentes concentrations en élément d'essai doit être dûment documentée. Le rapport final doit permettre de lever l'anonymat et donner l'ensemble des éléments de caractérisation de l'élément d'essai et, si besoin, d'évaluer a posteriori ces éléments par rapport aux exigences des BPL (par exemple, pureté, stabilité et concentration).

En outre, le contexte d'une étude de sécurité non clinique BPL pour laquelle l'anonymat de l'élément d'essai doit être conservé lors des expérimentations doit être largement étayé d'explications.

### **7.12 Lorsqu'une substance active formulée dans un véhicule par un sponsor est livrée comme produit à tester prêt à l'emploi au Directeur d'Etude, quel est l'élément d'essai ? La substance active ? Ou le produit fourni ? Comment traiter les formulations « prêtes à l'emploi » ?**

L'élément d'essai est la substance qui fait l'objet de l'étude (glossaire § 3.1) et pour laquelle la conclusion de l'étude fournit une donnée sur son degré de sécurité.

Dans le cas où l'étape de formulation (élément d'essai mis en solution dans le véhicule) est réalisée en dehors de l'étude sur un site non BPL, le DE formalise l'exclusion de cette étape dans le rapport final et indique les responsabilités dans la conduite de cette étape.

Dans la mesure où l'analyse de la formulation est aussi réalisée en dehors de l'étude sur un site non BPL, le DE doit aussi le mentionner dans le rapport final. Un certificat d'analyse (comprenant une référence à la méthode analytique utilisée) fournissant la concentration en élément d'essai dans la formulation et des données de stabilité et d'homogénéité (§ 6.2.5) doivent *a minima* être disponibles pour caractériser la formulation.

En outre, bien que l'élément d'essai ne soit ni reçu, ni manipulé par l'installation d'essai, les informations concernant la caractérisation de l'élément d'essai ayant été mis en œuvre dans la préparation de la formulation doivent être disponibles dans les données de l'étude [et reportées dans le rapport final](#) (voir question 7.2).

**7.13 Quelle est la différence entre la date de retest et la date de péremption de l'élément d'essai ?**

Une date de péremption est une date jusqu'à laquelle l'élément d'essai doit garder ses propriétés dans des conditions de stockage définies et respectées et après laquelle il ne doit plus être utilisé.

Une date de retest est une date à partir de laquelle l'élément d'essai doit être de nouveau examiné pour confirmer qu'il a conservé ses propriétés.

La donnée disponible (date de péremption, date de retest ou tout autre indicateur de stabilité) doit être reportée avec le plus de précisions possible et sans ambiguïté dans le rapport final.

**7.14 Quelles tolérances en matière de caractérisation d'élément d'essai pur ou en solution sont proposées par l'avis aux fabricants paru au Bulletin Officiel Santé du 15 juin 2010 ?**

Les données de caractérisation pour les produits cosmétiques ont été détaillées, pour les trois catégories d'éléments d'essai définies (ingrédient, combinaison d'ingrédients et produit fini) dans l'avis aux fabricants paru au [Bulletin Officiel Santé](#) du 15 juin 2010. Cet avis peut être résumé par le tableau ci-dessous :

INGREDIENT COSMETIQUE *	PRODUIT FINI COSMETIQUE *
<b>Caractérisation de l'élément d'essai cosmétique</b>	
<p>Nom, numéro de lot, données de stabilité (date de péremption ou de retest par exemple et conditions de conservation avant et après ouverture)</p> <p>Caractères organoleptiques et physico-chimiques Identité (ex. spectre UV) Origine Teneur en impuretés Date et lieu de fabrication</p>	<p>Nom, numéro de lot (et de formule), données de stabilité (date de péremption ou de retest par exemple et conditions de conservation avant et après ouverture)</p> <p>Caractères organoleptiques et physico-chimiques</p> <p>Catégorie de produit cosmétique (exemple : rouge à lèvres)</p>
<p><u>Pureté ou titre</u> (ou concentration) : détermination par une méthode analytique de la concentration (pureté) (cas des produits « complexes » obtenus par extraction ou fermentation de substances naturelles : titre d'un marqueur de concentration)</p>	<p><u>Pureté ou titre</u> (ou concentration) : composition qualitative avec données quantitatives pour certains ingrédients si nécessaires à la bonne conduite de l'étude (notamment les ingrédients pouvant interférer avec le système d'essai ou la méthode de détection)</p>
<b>Caractérisation de la formulation de l'élément d'essai cosmétique</b>	
<p>Données de solubilité, homogénéité, stabilité :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la solubilité et l'homogénéité peuvent être déterminées par test visuel ;</li> <li>- si la préparation est extemporanée, la stabilité n'est pas nécessaire dans la mesure où l'homogénéité est assurée.</li> </ul> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Détermination par une méthode analytique de la concentration</p> <p>Sinon :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- données de préparation disponibles : quantités exactes avec pesées et vérification de pesées, visa, date,...</li> <li>- déviation aux BPL formalisée dans l'attestation BPL du DE.</li> </ul> <p><b>Si l'un des deux manque, l'étude ne peut pas être déclarée conforme aux BPL</b></p>	<p>Données de solubilité, homogénéité, stabilité :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la solubilité et l'homogénéité peuvent être déterminées par test visuel ;</li> <li>- si préparation extemporanée, la stabilité n'est pas nécessaire si l'homogénéité est assurée.</li> </ul> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Détermination par une méthode analytique de la concentration</p> <p>Sinon :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- données de préparation disponibles : quantités exactes avec pesées et vérification de pesées, visa, date,...</li> <li>- pas de déviation aux BPL à formaliser.</li> </ul> <p><b>Si l'un des deux manque, l'étude ne peut pas être déclarée conforme aux BPL</b></p>

**\* Cas des combinaisons d'ingrédients :**

- si l'étude porte sur un ou plusieurs ingrédients (et pas la combinaison en tant que telle), se reporter au cas des ingrédients ;
- si l'étude porte sur la combinaison dans son ensemble, se reporter au cas des produits finis.

### **7.15 Peut-il y avoir plusieurs lots d'élément d'essai dans une étude ?**

L'utilisation au cours d'une même étude de plusieurs lots d'un élément d'essai est possible dans la mesure où :

- chacun des lots répond à des spécifications équivalentes et que cette équivalence est documentée,
- la caractérisation de chacun des lots est réalisée de façon exhaustive (voir § 6.2),
- les données de caractérisation de chaque lot d'élément d'essai dans le/les véhicules utilisés au cours de l'étude sont également existantes le cas échéant (§ 6.2.5),
- dans le cas d'études autres que court terme, un échantillon de chacun des lots est archivé (§ 6.2.6).

### **7.16 Peut-il y avoir plusieurs éléments d'essai dans une étude ? Peut-on administrer deux éléments d'essai au même système d'essai ?**

Une étude de sécurité a pour objectif d'examiner un élément d'essai unique (l'unicité de l'élément d'essai est dictée par la définition de l'étude dans le glossaire, point 2.1). Néanmoins, des cas spécifiques peuvent être envisagés :

- le but de l'étude est de comparer les deux éléments d'essai : en ce cas, il s'agit d'une seule et même étude puisque les conclusions concernent les deux éléments d'essai (il est préférable d'ailleurs de considérer l'élément d'essai utilisé comme base de la comparaison comme élément de référence),
- le but de l'étude est de déterminer des conclusions de sécurité pour chacun des éléments d'essai : en ce cas, il est préférable de conduire deux études, ce qui impose de rédiger deux plans d'étude et deux rapports. Les deux plans d'étude doivent en revanche souligner l'utilisation concomitante du même système d'essai pour les deux études.

### **7.17 Quelles sont les exigences de gestion et de caractérisation pour les éléments de référence ?**

Un élément de référence représente toute substance utilisée en vue de fournir une base de comparaison avec l'élément d'essai. Sont donc inclus dans cette catégorie les éléments mis en œuvre dans la préparation des contrôles positifs et négatifs des essais, des contrôles qualité et des courbes de standards analytiques.

Il est notamment attendu que :

- leur suivi soit assuré de leur réception à leur élimination et permet la réconciliation des quantités reçues, utilisées et restantes (§ 6.1.1 des Principes de BPL), hormis pour les éléments constituant les contrôles négatifs ;
- les données de leur caractérisation soient disponibles (§ 6.2.1, 6.2.2, 6.2.4 des Principes de BPL) ;
- un archivage d'un échantillon de chaque lot d'élément de référence soit assuré (§ 10.1 des Principes de BPL), hormis pour les éléments constituant les contrôles négatifs.

## **8 Modes opératoires normalisés (MON)**

### **8.1 La DIE doit-elle approuver tous les MON de l'installation d'essai, notamment dans le cadre d'une installation ayant des activités non BPL ?**

La DIE doit approuver tous les MON de l'installation d'essai en relation avec le déroulement des études déclarées conformes aux BPL (§ 1.1.2.e et § 7.1 des principes de BPL). Dans le cas où il y a des

délégations de responsabilités du directeur de l'installation d'essai, la personne ayant la délégation de l'approbation des MON doit être clairement identifiée.

Les activités non BPL ne sont pas évoquées par les principes de BPL, excepté en matière d'exhaustivité du plan chronologique des études et de séparation des activités dans les locaux (voir aussi Q&A 006 FAQ Commission européenne).

## **8.2 Quelle est la durée de validité des MON ?**

Les principes de BPL ne fixent pas une durée de validité des MON. La périodicité de révision (ou durée de validité) des documents est établie et adaptée par chaque installation d'essai et elle correspond à l'évolution des activités de l'installation.

## **8.3 Quelle est la durée de validité d'une copie non gérée d'un MON ?**

Une copie non gérée de MON n'a pas de statut officiel donc pas de durée de validité.

## **8.4 Que penser de l'affirmation suivante « Le plan d'étude prend le pas sur les MON » ?**

*Cas concret : les méthodes d'expérimentation mises en œuvre dans une installation d'essai sont décrites en MON. Il est donc nul besoin de les détailler dans les plans d'étude. Lorsqu'il est fait le choix, pour une étude donnée, de réaliser une expérimentation d'une manière différente de celle décrite dans le MON, la méthode à appliquer est alors décrite dans le plan d'étude. Cette pratique est-elle acceptée ? Doit-elle être justifiée ?*

L'affirmation est recevable dans la mesure où il n'est nullement fait référence au MON considéré dans le plan d'étude.

En outre, il est rappelé que les méthodes d'expérimentation doivent être décrites au moins succinctement dans le plan d'étude (§ 8.2.5.e) ; par conséquent, en cas d'absence de MON de référence, les méthodes d'expérimentation doivent être détaillées dans le plan de l'étude (voir aussi Q&A 012 FAQ Commission européenne).

# **9 Documentation du dossier d'étude BPL : plan d'étude, réalisation de l'étude, rapport final**

## **Plan d'étude**

### **9.1 Le DO, la DIE et le DE doivent-ils signer le plan d'étude à la même date ?**

Le plan d'étude doit être approuvé par le DE, la DIE et le DO. Il n'est pas nécessaire que ces personnes signent le plan d'étude à la même date. C'est la date de signature du plan d'étude par le DE qui indique le début de l'étude. Le plan d'étude peut être signé par la DIE et le DO après le début de l'étude ou des expérimentations : ceci ne constitue pas une déviation aux principes de BPL.

En outre, il est attendu que les amendements au plan d'étude soient traités de la même façon que le plan d'étude, notamment en matière d'approbation.



### **9.2 Pour les études court terme, quelles sont les modalités de signature d'un plan d'étude général et d'un complément spécifique de l'étude ?**

Dans le cas d'études court terme, les plans d'étude peuvent être gérés sous la forme d'un plan d'étude général complété pour chaque étude par un complément spécifique au plan d'étude ou plan d'étude spécifique. Le plan d'étude général doit être signé par le DE (ou les DE si plusieurs peuvent conduire ce type d'études) la DIE, et le DO. Le plan d'étude spécifique doit être signé par le DE et rapidement communiqué à la DIE, à l'AQ et au DO ; les preuves de communication doivent être conservées (document de consensus de l'OCDE n°7).

### **9.3 La transmission par courrier électronique d'une copie sous format PDF des plans d'étude signés manuellement est-elle acceptable dans le cadre des BPL ?**

Une copie du plan d'étude signé manuellement par le donneur d'ordre peut être transmise par voie électronique au DE si l'original de la signature peut être facilement disponible pour le DE et lors des inspections.

### **9.4 Un amendement au plan d'étude est-il nécessaire lorsque l'étude est reportée par rapport au calendrier prévisionnel fourni dans le plan d'étude ?**

La présentation d'un calendrier dit « prévisionnel » dans le plan d'étude a pour objet de s'affranchir d'un amendement à ce même plan en cas de décalage de la planification de l'étude et de répondre ainsi aux exigences du § 8.2.3.b des BPL. Cependant, une évaluation au cas par cas peut être nécessaire lorsque le délai entre les dates prévues et celles où est effectivement réalisée l'étude peut avoir un impact sur le déroulement de cette étude (limite de stabilité de l'élément d'essai, âge/poids des systèmes d'essai à utiliser hors des spécifications du plan d'étude,...) et conduire ainsi à amender le plan d'étude.

### **9.5 Comment doit être géré un événement survenu après le début de la réalisation de l'étude ?**

Tout événement survenu après le début de l'étude, non prévu par le plan d'étude, doit être géré en tant que déviations au plan d'étude. Cet événement est communiqué au DE (ou au RPE puis au DE), qui le décrit, le justifie et évalue son impact sur la conformité aux BPL de l'étude.

Les déviations au plan de l'étude sont systématiquement reportées dans le rapport final.

Un événement prévu/établi/déterminé après le début de l'étude est géré en tant qu'amendement au plan d'étude.

(Voir aussi glossaire points 2.4 et 2.5.)

Il est précisé qu'un non-respect aux principes de BPL, qu'il soit accidentel ou planifié, constitue une déviation aux principes de BPL qui doit être indiquée dans l'attestation de conformité aux BPL du DE dans le rapport final ; son impact sur la validité de l'étude doit être évalué et y être indiqué.

### **9.6 Dans quelle langue doit-on rédiger le PE et/ou le RF ?**

La langue de rédaction des documents d'une étude BPL (plan d'étude, rapport final, MON, ...) n'est pas fixée par les principes de BPL. En outre, le plan d'étude (et autres documents) doit être rédigé dans une langue comprise par les différents intervenants de l'étude de façon à ce qu'ils puissent réaliser l'étude en toute connaissance de cause et en conformité avec les principes de BPL. Le plan d'étude peut être rédigé dans plusieurs langues à condition que la version faisant foi soit définie a priori et que la traduction dans la ou les autres langues soit vérifiée pour être déclarée conforme à la version originale.

En outre, il est attendu que la langue utilisée pour la rédaction du plan d'étude soit la même pour les autres documents de l'étude (rapport d'étude et amendements éventuels).

## **Réalisation de l'étude**

### **9.7 Quelle est la durée d'une étude court terme ?**

Les principes de BPL ne fixent pas de durée chiffrée pour une étude court terme.

Le document de consensus de l'OCDE n° 7 définit la notion d'étude court terme comme une étude de courte durée réalisée avec des techniques courantes largement utilisées.

Pour permettre de classer une étude parmi les « études court terme », l'exercice du bon sens et la prise en compte de certaines caractéristiques du déroulement d'une étude peuvent être pris en considération, tels que :

- utilisation de méthodes standardisées, simples, bien établies, usuelles, fournissant des résultats reproductibles (méthodes de « routine »),
- fréquence suffisante de réalisation qui permet au personnel impliqué de rester qualifié et compétent pour la réalisation de la méthode,
- système d'essai mis en œuvre non complexe,
- absence de phases critiques et de phases spécifiques.

Il est nécessaire que la notion d'étude court terme soit définie en préalable dans les MON de l'installation d'essai.

### **9.8 Quelles sont les modalités d'arrêt d'une étude BPL en cours de réalisation ?**

L'interruption prématurée d'une étude BPL constitue normalement une modification apportée délibérément au plan d'étude après la date du début de l'étude : cette modification correspond à la définition d'un amendement au plan d'étude (glossaire, point 2.4).

Par conséquent, l'arrêt d'une étude BPL est formalisé par un amendement au plan d'étude spécifiant le motif de cet arrêt (exemple : arrêt du développement du produit). Le plan chronologique des études doit faire apparaître cet arrêt de l'étude.

Certaines autorités demandent l'émission d'un rapport final audité ou non (voir aussi Q&A 2 « study reporting », FAQ OCDE du 21 janvier 2016).

### **9.9 Peut-on conserver la conformité aux BPL d'une étude dont les premiers résultats sont non conformes par rapport aux critères d'acceptation de l'essai ?**

Les critères d'acceptation de l'essai sont préalablement décrits dans le plan d'étude ou en MON. Une non-conformité aux critères d'acceptation des résultats constitue une déviation au plan d'étude ou à un MON et est à traiter comme telle.

Etant donné qu'on s'attend à ce que les critères d'acceptation aient été établis sur la base de lignes directrices officielles ou à l'issue de la validation de la méthode analytique, la remise en cause des critères d'acceptation peut impacter la conformité de l'étude aux BPL.

## Rapport final

### **9.10 L'ANSM a-t-elle des recommandations particulières ou des arguments en faveur de l'ordre des signatures du rapport final ?**

L'ANSM n'a pas de recommandation ; les exigences du texte des BPL doivent être suivies : « *Les responsables principaux des essais ou les scientifiques participant à l'étude doivent signer et dater leurs rapports* » et « *Le rapport final doit être signé et daté par le directeur de l'étude afin d'indiquer qu'il assume la responsabilité de la validité des données* » (§ 9.1.2 et § 9.1.3).

Il est précisé en revanche que les rapports de phase intégrés au rapport final de l'étude doivent être signés par les RPE avant la fin de l'étude.

### **9.11 Qui doit signer l'amendement au rapport final d'une étude archivée lorsque le DE est absent pour une longue durée ou n'est plus dans l'installation d'essai ?**

En principe, la nomination d'un remplaçant au DE doit être documentée, sous la responsabilité de la DIE, dans l'amendement au rapport final que va signer le remplaçant désigné. La DIE s'est préalablement assurée que le remplaçant qu'elle nomme dispose des compétences requises pour évaluer l'étude et, dans le cas idéal, ait participé à l'étude dont il reprend la responsabilité.

Néanmoins, il est toléré que, dans le cas de modifications ou d'ajouts ne nécessitant pas l'expertise ou la responsabilité d'un DE (par exemple, changement du lieu d'archivage), la DIE puisse être signataire de l'amendement au rapport final.

### **9.12 Le statut BPL d'une étude peut-il être maintenu si des événements pouvant remettre en cause la conformité aux BPL de l'étude sont survenus ?**

Ceci est de la responsabilité du DE. Il doit décrire l'ensemble des événements survenus dans le rapport final de l'étude. Il doit évaluer l'impact des éventuelles non-conformités relevées sur la fiabilité des résultats et justifier du maintien ou non de la conformité aux BPL de cette étude dans son attestation de conformité.

Par ailleurs, la perte de conformité aux BPL d'une étude de sécurité non clinique doit apparaître clairement dans la liste chronologique des études.

### **9.13 Un rapport final unique peut-il être établi pour deux études différentes disposant chacune d'un plan d'étude ?**

Il n'est pas autorisé d'établir un rapport final commun à deux études différentes possédant chacune leur propre plan d'étude : "*Il faut établir un rapport final écrit pour chaque étude*" (§ 9.1.1 des principes de BPL).

En outre, il n'est pas non plus autorisé d'émettre plusieurs rapports finals pour une seule étude décrite dans un seul plan d'étude (voir aussi Q&A 023 FAQ Commission européenne).

#### **9.14 Un donneur d'ordre peut-il demander au DE de déclasser une étude en l'absence de déviation susceptible de remettre en cause la fiabilité des résultats et la conformité aux BPL de l'étude ?**

Le directeur d'étude est seul en charge du contrôle de l'étude et est responsable de la conduite de l'étude et de l'établissement du rapport final (§ 1.2.2. des principes de BPL). Dans le cas d'une perte de conformité aux BPL au cours de l'étude, le DE doit préciser clairement sa décision dans un amendement au plan d'étude et indiquer dans quelle mesure l'étude ne respecte plus les principes de BPL (§ 1.2.2.h des principes de BPL).

Aussi, le DE ne peut pas accepter la demande du donneur d'ordre de ne plus revendiquer la conformité aux BPL d'une étude si le non-respect aux BPL n'est pas clairement motivé.

#### **9.15 Comment formalise-t-on un amendement au rapport final ?**

L'amendement au rapport final doit présenter les raisons justifiant son élaboration et préciser son articulation avec le rapport final auquel il se rapporte. Il est signé et daté par le DE.

Le lien entre le texte d'origine et le texte amendé doit être facilement compréhensible (texte en gras ou en italique, par exemple).

En outre, sachant que l'AQ doit examiner le rapport final d'étude (§ 2.2.1.d) et qu'un amendement au rapport final est un élément additionnel du rapport final, **l'amendement doit suivre** le même traitement de la part de l'AQ et une attestation complémentaire d'AQ est fournie dans l'amendement.

#### **9.16 Le statut BPL d'une étude peut-il être maintenu lorsque des phases de l'étude ont été sous-traitées à des prestataires non BPL ?**

La réalisation d'une phase d'étude par un prestataire non reconnu comme respectant les principes de BPL doit être indiquée dans la déclaration du DE comme étant exclue de la conformité aux BPL. Le choix d'une phase non BPL au sein d'une étude déclarée conforme aux BPL doit être systématiquement justifié et ne doit reposer que sur des critères scientifiques et/ou techniques (cas de techniques très particulières pour lesquelles aucun prestataire BPL n'existe, par exemple). Une évaluation préalable du laboratoire choisi peut être réalisée afin de s'assurer de la qualité scientifique et documentaire du prestataire. **Il est précisé que les résultats d'une phase d'étude non BPL ne doivent être utilisés qu'à titre indicatif et ne peuvent constituer l'argumentaire principal dans les conclusions de l'étude.**

#### **9.17 Comment procéder pour rééditer un rapport final égaré par le donneur d'ordre ?**

Il convient de faire une copie conforme de la version originale du rapport final conservée dans le dossier d'étude. Dans le cas où l'installation d'essai ne conserve qu'une copie et transmet l'original au donneur d'ordre, il convient de joindre dans le dossier d'étude l'explication de l'absence de l'original du rapport final (par exemple, impression de la correspondance au sujet de la perte du rapport original).

#### **9.18 Est-il possible d'éditer le rapport final en plusieurs exemplaires ?**

Il est possible d'éditer le rapport final d'étude en plusieurs exemplaires dans la mesure où les exemplaires sont édités et signés simultanément et que le nombre d'exemplaires édités est défini en MON ou dans le plan de l'étude (voir aussi Q&A 002 FAQ Commission européenne).

### **9.19 La présentation au format SEND d'une étude de sécurité non clinique doit-elle être conduite conformément aux principes de BPL ?**

Deux cas sont à considérer :

- si les résultats de l'étude sont présentés dans un rapport final au format classique puis retranscrits sous format « send », le rapport à valeur réglementaire reste le rapport final en format classique, la bonne retranscription en format « send » étant de la responsabilité du donneur d'ordre envers les autorités d'évaluation ;
- si les données du rapport final sont présentées uniquement sous format « send », le rapport final en format « send » est le rapport à valeur réglementaire et la phase de transcription en format « send » sera dans le champ de l'inspection BPL.

### **9.20 Est-il acceptable de rédiger un amendement au plan d'étude, une fois l'étude finalisée afin de « ré-ouvrir » l'étude ?**

*Exemple : après la finalisation d'une étude, on souhaite utiliser des spécimens pour réaliser des tests complémentaires. Doit-on rédiger un amendement au plan d'étude pour «ré-ouvrir» l'étude ou bien seulement rapporter ces données supplémentaires dans un amendement au rapport ?*

La réouverture d'une étude pour l'ajout d'un test supplémentaire ou d'une nouvelle analyse des données n'est en principe pas acceptée quand elle est initiée par l'installation d'essai ou le donneur d'ordre. Les autorités d'évaluation d'un dossier d'AMM ou d'enregistrement peuvent, exceptionnellement, le demander. Par exemple, des réouvertures d'études peuvent être demandées pour réévaluer les données statistiques ou pour réexaminer les résultats histologiques. Chaque autre situation doit être discutée au cas par cas.

Toute modification du rapport final (ajout ou modification de texte) doit être présentée sous forme d'amendement au rapport final et être dûment justifiée.

La possibilité d'initier une nouvelle étude qui fait référence à la première étude peut être envisagée dans la mesure où cette nouvelle étude constitue une étude de sécurité non clinique à part entière avec tous les éléments requis par les principes de BPL (voir aussi Q&A 1 « study reporting », FAQ OCDE du 21 janvier 2016).

### **9.21 Est-il possible d'émettre un rapport d'étude intermédiaire et de le déclarer conforme aux BPL ?**

Un rapport intermédiaire reporte les résultats de l'étude avant que les expérimentations ne soient finalisées. Pour des besoins d'évaluation par les autorités, il est tout à fait possible d'émettre ce type de rapport dans la mesure où il ne déclare pas une conformité aux BPL.

Dans le cas de demande formelle et documentée d'une autorité d'évaluation, l'émission d'un rapport intermédiaire déclarant l'étude comme étant conforme aux BPL peut être envisagée. Les mesures suivantes doivent alors être appliquées :

- le libellé de ce document ne doit pas prêter à confusion quant à sa valeur non définitive et incomplète et le différencier explicitement d'un rapport final ;
- l'attestation de conformité du DE doit préciser que l'étude n'est pas finalisée, quelles phases de l'étude ne sont pas finalisées et donc exclues de cette conformité partielle, l'état d'avancement de l'étude, l'impact des phases non réalisées sur la validité des résultats présentés ;
- le rapport intermédiaire a été audité par l'AQ et une attestation partielle d'AQ doit être présentée ;

- l'émission du rapport intermédiaire est reportée dans le plan chronologique des études ;
- la rédaction d'un rapport intermédiaire est prévue dans le plan de l'étude ou dans un amendement à ce plan d'étude.

Si des rapports de phase intermédiaires doivent être émis, les mêmes mesures s'appliquent.

## 10 Archivage

### **10.1 Quelle est la durée minimale d'archivage des données ? Est-il acceptable de renvoyer le dossier d'étude à la fin de l'étude au donneur d'ordre et de ne rien archiver ?**

Aucune durée d'archivage n'est imposée par la réglementation française en ce qui concerne les données des essais de sécurité non cliniques soumis aux BPL relatifs aux médicaments à usage humain, aux produits cosmétiques, aux produits de tatouage **et aux dispositifs médicaux**. Cependant il est recommandé de conserver les données brutes des études ainsi que les données qui leur sont attachées indirectement (MON, dossiers de personnel, dossiers de systèmes informatisés, audits AQ, etc.) aussi longtemps que ces études peuvent être soumises aux autorités réglementaires (une étude de sécurité sans ses données brutes et environnementales ne peut plus être conforme aux BPL).

Pratiquement, pour les besoins de l'inspection, la durée d'archivage recommandée au sein de l'installation d'essai est *a minima* de trois cycles d'inspections de routine (document indicatif de l'OCDE n°15). En aucun cas cela signifie qu'à échéance de cette durée, les données d'études BPL peuvent être détruites, les données d'études étant la propriété des donneurs d'ordre.

Il est cependant possible de renvoyer le dossier d'étude au donneur d'ordre à la fin de l'étude dans la mesure où cette règle, si elle est généralisée à l'ensemble des donneurs d'ordre, est définie en MON et spécifiée dans le rapport final de l'étude. Il faut néanmoins s'assurer que des mécanismes de coopération avec les autorités de vérification et les donneurs d'ordre existent afin que les archives soient disponibles lors des inspections.

Il est souligné que, dans le cas d'études de sécurité non cliniques réalisées sur des produits chimiques et déclarées en conformité avec l'article D523-8 du Code de l'environnement et Annexe II **et dans le cas des études sur médicaments à usage vétérinaire déclarées en conformité avec l'arrêté du 28 janvier 2005**, une durée de 10 ans est spécifiée.

### **10.2 Quelle est la durée minimale d'archivage des spécimens ?**

Aucune durée d'archivage n'est imposée par la réglementation française en ce qui concerne les spécimens issus des essais de sécurité non cliniques soumis aux BPL relatifs aux médicaments à usage humain, aux produits cosmétiques, aux produits de tatouage **et aux dispositifs médicaux**.

Leur durée d'archivage dépend de leur durée de conservation en conditions optimales permettant leur analyse. Le document indicatif de l'OCDE n°15 précise que « *les spécimens périssables tels que les frottis sanguins, les préparations lyophilisées et les tissus humides peuvent également être éliminés lorsqu'il n'est plus possible de les lire ou de les évaluer* ».

L'élimination des spécimens doit être documentée et conservée. Il est cependant recommandé de conserver les prélèvements sanguins à des fins d'analyses de biomarqueurs dans la mesure du possible jusqu'à soumission de l'étude aux autorités réglementaires.

Il est souligné que, dans le cas d'études de sécurité non cliniques réalisées sur des produits chimiques et déclarées en conformité avec l'article D523-8 du Code de l'environnement et Annexe II **et dans le cas**

des études sur médicaments à usage vétérinaire déclarées en conformité avec l'arrêté du 28 janvier 2005, une durée de 10 ans est spécifiée.

### **10.3 Quelles sont les modalités de destruction des archives ?**

L'élimination de toute pièce appartenant directement ou indirectement à une étude réglementaire doit être justifiée et étayée par des documents.

Une autorisation de destruction doit être préalablement demandée au DO concerné. Si le DO n'est plus joignable, une élimination d'archives peut être effectuée :

- après avoir expressément recherché toute entité ayant acquis les responsabilités du DO initial et avoir documenté ces recherches,
- après avoir évalué au cas par cas le risque d'une élimination de données brutes (sous l'aspect scientifique et BPL). Cette évaluation est documentée.

C'est l'intérêt du DO d'assurer que les documents des études réglementaires qu'il soumet sont correctement archivés et disponibles en cas de demande. Il est recommandé aux installations d'essai de le rappeler à leurs DO.

### **10.4 L'archivage électronique du scan d'un document manuellement signé est-il considéré comme réglementairement valide ?**

L'archivage sous la seule forme électronique d'un document originellement généré sous format papier n'est pas valide.

Il est néanmoins possible de conserver un document préalablement signé manuellement puis numérisé dans la mesure où la version originale de ce document est archivée (que ce soit dans l'installation d'essai ou sur un site d'archivage externalisé, voire envoyée au donneur d'ordre ou à l'installation d'essai dans le cas de données générées sur un site d'essai). En ce cas, pour que cette copie électronique puisse être présentée à la place de l'original lors des inspections, le processus de numérisation doit être préalablement établi, décrit en MON et vérifié afin de s'assurer que le scan est l'« exacte copie » du document original, notamment à l'aide de tests assurant la protection en modification de chaque page du document scanné. En outre, le système électronique mis en œuvre pour la conservation des documents scannés doit être validé.

Les inspecteurs peuvent néanmoins demander le rapatriement des données originales à tout moment, notamment pour contrôler la maîtrise du processus de numérisation et l'authenticité des données.

### **10.5 La notion de pré-archivage est-elle reconnue par les BPL ?**

La notion de pré-archivage n'existe pas dans le texte des BPL. Cependant, l'archivage provisoire, ou pré-archivage, peut exister dans la mesure où les éléments pré-archivés restent sous la responsabilité du DE ; des MON prévoient clairement les étapes de conservation et de transfert des données du DE vers l'archiviste, notamment les responsabilités de chacun, le lieu et les conditions de pré-archivage, les modalités de sécurité afférentes, qui ne doivent pas être plus légères que les modalités d'archivage, et une durée maximale justifiée (entre la fin de l'étude et l'archivage effectif) de cette phase transitoire. Le passage des éléments de la pré-archive vers les archives doit être maîtrisé.

### **10.6 Peut-on transférer l'archivage d'études BPL d'une installation d'essai vers un prestataire spécialisé tout en conservant le statut BPL de ces études ?**

Il est possible de transférer des études BPL archivées à un prestataire spécialisé dans l'archivage en conservant leur statut BPL. Les modalités de transfert de l'archivage doivent être préalablement établies et les études BPL transférées doivent faire l'objet d'un amendement au rapport final afin de modifier le lieu d'archivage. Alternativement, une liste exhaustive des études transférées peut être établie, formalisée et approuvée comme le serait un amendement et conservée par l'installation d'essai. Les DO doivent être prévenus du déménagement de leurs études.

Dans le cas où le prestataire d'archivage ne revendique pas la conformité aux BPL et n'est pas dans le programme d'inspection BPL, la documentation du transfert doit spécifier que la conformité aux BPL de l'archivage de l'étude ne peut plus être revendiquée.

L'assurance de la sécurité des données archivées dans les nouvelles conditions doit être documentée.

### **10.7 Comment les archives doivent-elles être conservées lorsqu'une installation d'essai ou un dépôt d'archives cesse ses activités et n'a pas de successeur légal ?**

Le § 10.4 des principes de BPL précise que « *si une installation d'essai ou un dépôt d'archives cesse ses activités et n'a pas de successeur légal, les archives doivent être remises au ou aux donneurs d'ordre de la ou des études concernées ou à un dépôt d'archives indiqué par lui* ».

C'est l'intérêt du DO d'assurer que les documents des études réglementaires qu'il soumet sont correctement archivés et disponibles en cas de demande. Il est recommandé aux installations d'essai de le rappeler à leur(s) DO.

Les précautions à prendre sont les suivantes :

- les autorités nationales chargées de vérifier le respect des principes de BPL doivent être informées en temps opportun par l'installation d'essai de la cessation d'activités et de l'absence de successeur légal ;
- la DIE doit informer dès que possible le(s) DO de la décision de cessation d'activités ;
- le DO doit faire en sorte que l'ensemble des pièces et matériaux en relation avec l'étude soit transféré vers un site d'archives répondant, dans la mesure du possible, aux principes de BPL ;
- pour les pièces liées à l'installation d'essai, non spécifiques à l'étude ou se rapportant à des études concernant plusieurs DO, la DIE et les DO doivent s'accorder sur la façon dont sera assuré, après la fermeture de l'installation d'essai, l'archivage des données conformément aux BPL ;
- le plan de conservation des données réglementaires après cessation des activités doit être communiqué à l'ANSM (voir aussi Q&A 022 FAQ Commission européenne).

### **10.8 Le statut BPL d'études peut-il être maintenu si l'installation d'essai les ayant réalisées a cessé ses activités et si elles ont été finalisées par un tiers ?**

Les études concernées peuvent être déclarées conformes aux principes des BPL en étant finalisées par un tiers dans les conditions suivantes :

- l'installation d'essai qui finalise ces études doit être dans un programme national d'inspections de la conformité aux BPL ;
- le DE qui a pris la responsabilité de la suite de l'étude doit prendre connaissance de l'ensemble des événements de l'étude et doit s'assurer du transfert intégral des données et matériels de l'étude et des données nécessaires à sa reconstitution (rapports d'audit, relevés des qualifications, de la formation des personnels, comptes rendus d'entretien et d'étalonnage des



équipements, dossiers de validation des systèmes informatisés, dossier chronologique des modes opératoires normalisés, comptes rendus de surveillance de l'environnement,...) ;

- le plan de l'étude doit être amendé en indiquant le changement d'installation d'essai et de DE.

En revanche, le transfert d'une étude dont les expérimentations sont inachevées soulève d'autres problématiques et est à examiner au cas par cas.

### **10.9 Est-il nécessaire que le donneur d'ordre ait chez lui les données de son étude pour déposer son dossier d'AMM ?**

Les BPL ne désignent pas un lieu d'archivage des données des études non cliniques destinées à autorisation/enregistrement. Les données de ces études doivent être archivées dans un lieu conçu et équipé pour leur accueil, leur stockage, éventuellement leur consultation, en toute sécurité. Le donneur d'ordre doit s'en s'assurer.

Par ailleurs, le rapport final de chaque étude doit préciser le lieu de stockage des données relatives à cette étude (§ 9.2.7).

### **10.10 Est-il possible d'archiver des données d'expérimentation communes à plusieurs études (par exemple, témoins positifs et négatifs de tests *in vitro*) comme des données environnementales afin d'éviter le recours au versement systématique dans chaque dossier d'étude de copies conformes ?**

D'un point de vue réglementaire, cette solution est tout à fait possible dans la mesure où les données sont annexées aux archives de façon à pouvoir les retrouver et reconstituer l'étude (§ 10.2).

D'un point de vue pratique, la solution à choisir dépend du ou des donneurs d'ordre commanditaires car chaque dossier d'étude retourné au donneur d'ordre doit être autosuffisant.

### **10.11 Quelles sont les attentes des autorités vis-à-vis de l'externalisation dans des « data center » de l'hébergement et de la maintenance de serveurs (ces serveurs hébergeant des applications informatiques utilisées dans des études BPL et/ou étant utilisés pour l'archivage des données électroniques) ?**

La mise en œuvre dans les études BPL ou leur environnement de ressources informatiques partagées (« Cloud ») nécessite les précautions suivantes :

- 1) Existence d'une description détaillée des ressources : système(s) concerné(s), fonctionnalités attendues, fournisseur, éventuellement ses sous-traitants, localisation des lieux d'hébergement des applications et des données.
- 2) Justification du choix de la solution et du fournisseur.
- 3) Analyse permettant d'identifier les risques de mise en place de ce système sur la qualité et l'intégrité des données et définition des mesures préventives.
- 4) Validation des systèmes concernés (y compris les interfaces) : les efforts de validation peuvent être partagés entre le fournisseur et l'installation d'essai utilisatrice. Toute documentation relative à la validation doit être disponible pour des besoins d'inspection.
- 5) L'autorisation d'utilisation du système approuvée par la DIE.
- 6) Contrat de service (ou « Service Level Agreement ») avec le fournisseur (qu'il soit interne ou externe) : ce contrat devra stipuler les exigences réglementaires auxquelles est soumis le système et les responsabilités de chaque partie. Notamment, la protection en modification et en suppression des données devra être assurée. Les exigences de service relatives au cycle de vie du système seront

également détaillées. La possibilité d'une inspection par les autorités compétentes pourra également être prévue.

- 7) Système de surveillance et de contrôle mis en place par l'installation d'essai, indépendant du fournisseur et de ses sous-traitants, permettant de vérifier la maîtrise de la qualité et de l'intégrité des données.

Dans le cas où la solution choisie stocke des données et comporte un site d'hébergement partagé dont la location n'est pas connue (« Public Cloud »), la sécurité physique des serveurs n'étant pas vérifiable par les inspecteurs, ce point sera exclu du domaine de vérification de la conformité aux BPL dans les rapports d'inspection de l'ANSM. En cas de dommage, seule la responsabilité de la DIE sera engagée.

Bien que ce point complémentaire n'entre pas dans le champ des BPL, il est rappelé que des exigences réglementaires ou des décisions de justice peuvent limiter ou régir le stockage des données personnelles ou des données de santé dans certains types de centres d'hébergement de données.

#### **10.12 Les fonctions suivantes peuvent-elles être aussi archiviste ou archiviste suppléant : DIE, DE et AQ ?**

En préambule, toute nomination d'archiviste ou de suppléant d'archiviste doit être formalisée et approuvée par la DIE.

La DIE peut assurer le rôle d'archiviste et la suppléance de l'archiviste. L'activité de DIE, d'archiviste ou de suppléant de l'archiviste doit être documentée.

Un DE peut aussi être archiviste (ou son suppléant). Le transfert de responsabilités du DE vers l'archiviste lors du versement des documents et matériels aux archives doit être formalisé, même si le DE et l'archiviste sont la même personne.

Un membre de l'AQ peut aussi assurer les responsabilités d'archiviste (ou de son suppléant). Dans ce cas, l'audit des activités liées aux archives devra être conduit par un auditeur indépendant, donc externe à l'AQ.

#### **10.13 Dans quelles mesures les lames numérisées d'histopathologie sont-elles équivalentes aux lames physiques ?**

Les lames numérisées peuvent être utilisées dans les études BPL pour examen s'il existe l'assurance qu'elles permettent la même observation et les mêmes analyses que les lames physiques (à la qualité technique du scan et de l'écran s'ajoute la validation des systèmes informatisés nécessaires au transfert de format).

En revanche, les lames physiques d'histopathologie étant des spécimens (comme statué dans le document OCDE n° 16), elles doivent être archivées et conservées comme matériels d'étude (voir aussi Q&A 1 et 2 « Histopathology », FAQ OCDE du 15 juin 2020).

## Partie II : Questions thématiques

### 1 Analytique

#### **1.1 L'absence d'analyse des formulations d'un élément d'essai peut-elle remettre en question la conformité aux BPL d'une étude de sécurité ?**

La méconnaissance de la concentration effective en élément d'essai soumis à l'étude (donc appliquée ou administrée au système d'essai) induit l'invalidité des résultats d'étude.

Dès lors que l'analyse des formulations d'un élément d'essai administrées ou mises en contact avec le système d'essai n'est pas réalisée, le DE doit l'indiquer comme déviation aux BPL dans son attestation de conformité (§ 6.2.5 des principes de BPL) et évaluer dans quelle mesure la validité des résultats de l'étude est impactée.

En l'absence d'analyse, la préparation des formulations doit être clairement documentée :

- la pesée ou le volume prélevé de l'élément d'essai mis en solution doit être vérifiée (vérification notamment par un second opérateur ou un ticket de pesée) ;
- si une phase supplémentaire de préparation doit être réalisée (extraction par exemple), son rendement et son impact sur les caractéristiques de l'élément d'essai doivent être connus ;
- la solubilité de l'élément d'essai dans le véhicule doit être documentée et l'homogénéité de la solution assurée ;
- la stabilité de l'élément d'essai dans le véhicule doit être documentée entre sa préparation et son application.

En ce qui concerne les produits cosmétiques, ces informations sont détaillées dans l'avis aux fabricants paru au [Bulletin Officiel Santé](#) du 15 juin 2010 (voir question 7.14).

Dans le cas des études de pharmacologie de sécurité *in vitro*, l'analyse des formulations d'élément d'essai est attendue par les évaluateurs des dossiers de demande d'AMM en raison de la spécificité des conditions d'expérimentation.

Dans le cas où les analyses de formulation sont réalisées après la finalisation de l'étude et sont satisfaisantes, la conformité aux BPL peut être revendiquée par un amendement au rapport final.

#### **1.2 En cas de dosage de l'élément d'essai en fluide biologique, le DE doit-il nécessairement disposer du dossier complet relatif à la validation de la méthode de dosage ?**

Il n'est pas nécessaire que le DE dispose du dossier complet de validation de la méthode de dosage. Le DE étant seul en charge du contrôle de l'étude et responsable de la conduite générale de l'étude (§ 1.2.1 des principes de BPL), un descriptif de la méthode de validation ou un résumé des résultats de la validation doivent lui être mis à disposition avant la fin de l'étude.

#### **1.3 Existe-t-il un référentiel permettant de valider une méthode de dosage ?**

L'EMA a publié en juillet 2011 pour application en février 2012 le document « Guideline on bioanalytical method validation » EMEA/CHMP/EWP/192217/2009). Ce document définit les points clés nécessaires à la validation d'une méthode de dosage et peut être suivi pour la validation des

méthodes de dosage réalisées dans le cadre des essais non cliniques. Ce document constitue un référentiel technique et ne constitue en aucun cas un texte opposable.

#### **1.4 La validation des méthodes analytiques utilisées dans le cadre d'études de sécurité non cliniques doit-elle être réalisée selon les BPL ?**

L'application des BPL n'est pas requise pour la validation des méthodes de dosage : ce type d'étude ne constitue pas une étude de sécurité. Cependant le document EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 « Guideline on bioanalytical method validation » publié par l'EMA recommande de les suivre.

Pour les validations de méthodes bioanalytiques qui sont utilisées dans le cadre d'études de sécurité non cliniques, les textes de BPL de l'OCDE peuvent être référencés dans le plan de validation et dans l'attestation du DE dans le rapport de validation (voir aussi partie I, point 1.1 du présent document).

En outre, les paramètres de validation étant mis en œuvre dans les études et nécessaires à leur validité, les données relatives aux validations doivent être disponibles et conservées de manière à pouvoir reconstruire *a posteriori* les éléments de validation (voir aussi Q&A 5 et 6 « Method Validation », FAQ OCDE, 21 janvier 2016).

#### **1.5 Est-il acceptable de déclarer une phase d'analyse de formulation ou de dosage bioanalytique conforme aux BPL avec une exception BPL sur le fait que la méthode n'est pas validée ? Est-il possible de conduire la validation a posteriori et de modifier le statut BPL de l'étude ?**

Une phase d'analyse de formulation ou de dosage bioanalytique ne peut pas être déclarée conforme aux BPL si la méthode de dosage utilisée n'est pas validée.

Cependant, l'étude peut être conduite dans la mesure où :

- le plan d'étude explique que la méthode de dosage utilisée n'est pas validée avant le début de l'étude ;
- le rapport d'étude (s'il est finalisé avant la fin de la validation de la méthode) spécifie que l'étude n'est pas conforme en l'état aux principes de BPL, mais que les résultats de la validation de la méthode seront fournis dans un amendement au rapport de l'étude (il convient de fournir une date prévisionnelle) et qu'avec ces éléments, la conclusion sur la conformité de l'étude aux principes de BPL sera établie.

#### **1.6 Peut-on finaliser une étude vivo avec dosages analytiques alors que le rapport de validation de la méthode analytique mise en œuvre dans ces dosages n'est pas finalisé ?**

Plusieurs cas sont à envisager selon l'avancée de la validation de la méthode au moment de la finalisation de l'étude.

- La validation est terminée sur le plan expérimental et les résultats sont approuvés par le directeur de l'étude de validation.

Dans la mesure où une attestation par le responsable de l'étude de validation, antérieure à la finalisation de l'étude BPL, permet de déclarer que la validation est complète et conforme, la conformité aux BPL de l'étude n'est pas limitée. Il est toutefois important de rappeler que les autorités d'évaluation attendent un rapport de validation finalisé (et non une attestation) dans le dossier réglementaire de demande d'autorisation de mise sur le marché dans le cas du médicament à usage humain. En outre, si le rapport de validation est référencé dans le rapport final de l'étude, la mention de sa référence doit faire clairement apparaître son statut non finalisé.

- La validation n'est pas terminée sur le plan expérimental et les résultats sont incomplets, notamment les données de stabilité à long terme.

Le directeur d'étude doit évaluer dans son attestation de conformité aux BPL les limites de la validité des résultats de son étude du fait du manque des données de validation. En outre, il est recommandé

d'annoncer l'émission d'un amendement au rapport final (ainsi que le délai dans lequel il est attendu) présentant les résultats finaux de la validation et leur impact définitif sur les résultats de l'étude.

### **1.7 Quels sont les requis en matière de validation concernant la réalisation de méthodes alternatives in vitro, notamment pour les tests de sécurité précliniques BPL pour les produits cosmétiques?**

Les requis en matière de validation concernant la réalisation des méthodes in vitro sont décrites dans l'avis aux opérateurs : « Modalités de validation des méthodes alternatives utilisées dans le cadre des tests de sécurité précliniques BPL pour les produits cosmétiques » publié en avril 2021.

## **2 Etudes multi-site**

### **2.1 Qu'est-ce qu'une étude multi-site ?**

L'étude multi-site est définie dans :

- le document de consensus de l'OCDE n°13 : « *une étude multi-site, par définition, comporte des phases qui ne se déroulent pas dans un seul endroit. Elle fait intervenir des sites géographiquement éloignés, relevant d'organismes différents ou distincts à d'autres égards* » et « *on entend par phase une activité bien définie, ou un ensemble d'activités, entrant dans la réalisation d'une étude* » ;
- les principes de BPL : glossaire § 1.1 et § 1.6 et principes § 1.1.2.i), 1.1.2.o) et 1.2.2.d).

### **2.2 Une étude réalisée sur des sites d'essai géographiquement différents est-elle nécessairement multi-site ?**

Une étude peut être réalisée sur des sites géographiquement différents sans être gérée selon un mode multi-site si, d'une part, le DE est en mesure de s'acquitter de ses responsabilités pour la totalité des parties d'études conduites et si, d'autre part, les responsabilités de la DIE sont pleinement assurées dans tous les secteurs impliqués (§ 1.1.1 des principes de BPL).

### **2.3 Une étude complexe peut-elle être séparée en plusieurs études indépendantes dont la coordination serait assurée par un moniteur d'étude ?**

Rien dans les principes de BPL n'interdit ou n'oblige de séquencer une étude complexe en plusieurs études, non plus qu'ils ne définissent le concept d'« étude complexe ».

La fonction de « moniteur d'étude » n'existe pas non plus dans les principes de BPL.

Chaque étude doit être cohérente et aboutir à des résultats concernant la sécurité. Pour exemple, une étude consistant à appliquer un élément d'essai sur un système d'essai et à récolter des spécimens n'est pas une étude de sécurité car elle n'aboutit à aucune conclusion en matière de sécurité ; elle ne peut donc pas revendiquer de conformité aux principes de BPL.

Des études séparées sont gérées par des DE distincts, avec des systèmes d'essai voire des éléments d'essai distincts. Chaque étude doit avoir son plan d'étude et son rapport final. La coordination de ces études et la compilation des résultats qu'elles génèrent, à des fins de construction de dossiers d'enregistrement réglementaire, sortent du champ d'application des BPL.

## **2.4 Les différents RPE d'une étude multi-site doivent-ils obligatoirement signer le plan d'étude ?**

La signature des RPE sur le plan d'étude n'est pas impérative mais ils doivent y être identifiés (§ 8.2.2.d des BPL et document de consensus de l'OCDE n° 13 : « [Le plan de l'étude doit comporter les renseignements suivants...] le nom et l'adresse du ou des responsables principaux des essais et la ou les phases de l'étude déléguées » et « un document doit établir que le RPE convient de mener la phase des travaux qui lui incombe conformément au plan d'étude et aux principes de BPL »). L'accord des RPE pour mener des phases de l'étude conformément au plan d'étude doit être formalisé et communiqué au DE avant le début des expérimentations de la phase.

## **2.5 L'attestation AQ du site d'essai doit-elle contenir les dates de transmission des rapports d'audits au DE ?**

L'attestation AQ doit effectivement indiquer « la nature des audits et les dates auxquelles ils ont eu lieu, la phase ou segment d'étude concerné ainsi que les dates auxquelles les résultats des audits ont été portés à l'attention de la direction et du directeur de l'étude ainsi qu'au ou aux responsables principaux des essais, le cas échéant » (§ 2.2.1.f des principes de BPL).

## **2.6 Dans le cas d'une phase d'étude, comment est définie la date de début de phase ?**

La date de début de phase correspond à la date de signature du plan de phase par le RPE. Dans le cas où aucun plan de phase n'est élaboré, la date de début de phase correspond alors à la date de l'accord du RPE pour mener une phase de l'étude (voir point 2.4 ci-dessus).

## **2.7 Est-il acceptable de présenter dans le rapport final de l'étude uniquement les dates de début et de fin des expériences réalisées au sein de l'installation d'essai, sachant que les dates de début et de fin des expériences de chaque site d'essai sont présentées en annexe du rapport final dans chacun des rapports de phase ? Ou bien, faut-il présenter ces dates de manière globale c'est-à-dire une seule date de début et de fin pour l'ensemble des expériences (qu'elles soient réalisées à l'installation d'essai ou sur les sites d'essai) ?**

« Le rapport final doit donner les renseignements suivants (...) : les dates de début et d'achèvement de l'expérimentation » (§ 9.2.3), et ceci quel que soit l'endroit dans le rapport final où ces informations sont fournies. Il est donc possible de séparer les dates de début et de fin des expérimentations de chaque phase de l'étude dans le rapport final de l'étude.

## **2.8 Comment faut-il gérer le plan de phase et les amendements au plan de phase ?**

Un plan de phase décrit les modalités détaillées de réalisation d'une phase d'étude : il constitue une partie à part entière du plan de l'étude. Il doit donc être incorporé au plan d'étude en annexe de celui-ci s'il est émis avant la finalisation du plan d'étude ou via un amendement au plan de l'étude si sa finalisation est postérieure au début de l'étude.

Toute modification au plan de phase est une modification au plan d'étude et doit être formalisée par l'émission par le DE d'un amendement au plan d'étude (voir aussi Q&A 025 FAQ Commission Européenne).

En outre, l'assurance qualité du site d'essai doit passer en revue les sections du plan de l'étude se rapportant aux opérations à mener sur le site. Cette vérification du plan d'étude et des amendements au

plan d'étude doit être formalisée par le site d'essai et le cas échéant dans l'attestation AQ du site d'essai si celui-ci a choisi de procéder à des audits du plan d'étude et des amendements au plan d'étude.

## **2.9 Comment faut-il gérer les modifications au rapport de phase ?**

Un amendement au rapport de phase peut-être proposé par le RPE au DE. Il est de la responsabilité du DE de considérer s'il veut incorporer cet amendement au rapport de phase en annexe du rapport d'étude dans le cas où l'étude n'est pas finalisée ou émettre un amendement au rapport d'étude pour présenter les éléments de modifications du rapport de phase dans le cas où l'étude est finalisée. La décision du DE, notamment en cas de refus d'intégrer la modification, doit être justifiée et documentée dans les données de l'étude (voir aussi Q&A 025 FAQ Commission Européenne).

## **2.10 Comment faut-il gérer la conduite d'une phase commune à deux ou plusieurs études ?**

*Exemple : une phase de détermination de concentrations en élément d'essai de formulations utilisées pour être administrées à des animaux de deux ou plusieurs études différentes conduites concomitamment.*

La phase d'étude doit être traitée comme une partie de l'une des études. Les éléments de cette phase d'étude (plan de phase éventuel, données brutes, rapport de phase éventuel) sont conservés dans les données liées à cette étude.

Une référence à cette étude dans les autres études permet d'assurer une traçabilité des données de la phase. Les résultats de la phase d'étude peuvent être néanmoins rappelés dans les rapports des autres études.