



Direction de l'Inspection

Pôle des essais et des vigilances

SYNTHESE CAMPAGNE D'INSPECTIONS

THEME : Etat des lieux des inspections de vérification de la conformité aux BPL de 1994 à 2017 (inclus)

Résumé

L'ANSM vérifie, par des inspections, le degré de conformité aux BPL des installations d'essais en charge des essais de sécurité sur les médicaments à usage humain, les produits cosmétiques et les produits de tatouage.

Les coopérations européennes et internationales de l'ANSM avec les autres autorités de contrôle des BPL ont pour objectif la reconnaissance mutuelle des résultats des études de sécurité non cliniques dans le but d'éviter la répétition d'essais équivalents, de limiter l'utilisation d'animaux de laboratoire, et s'emploient à l'harmonisation constante des procédures de contrôle.

Pour l'ensemble des installations d'essai entrées officiellement dans le programme de contrôle des BPL et inspectées sur une base régulière, sur la période allant de 2005 à 2017, le taux d'installations d'essai en conformité avec les BPL (niveau A) et en conformité partielle (niveau B) est respectivement supérieur à 85 % et égal à 13 %. Le classement en niveau C reste exceptionnel (environ 1 % sur la période considérée). Ces résultats illustrent l'intérêt de l'inspection régulière des installations d'essai telle que définie dans le programme qui permet le maintien des pratiques à un niveau de conformité réglementaire acceptable.

Le contexte actuel apporte des nouveautés technologiques et notamment l'informatisation des techniques et le travail à distance, qui amènent de nouveaux défis autant organisationnels que réglementaires. Cela conduit l'ANSM à faire des recommandations aux opérateurs dans la présente synthèse.

MOTS-CLES :

Bonnes pratiques de laboratoire (BPL), ANSM, inspections, harmonisation internationale, médicaments à usage humain, produits cosmétiques, produits de tatouage, essais de sécurité non cliniques, installations d'essai, OCDE, EMA, qualité.

Sommaire

1	Rappel du contexte.....	3
2	Déroulement de la campagne d'inspections	5
3	Résultats obtenus	7
4	Interprétation.....	14
5	Evolutions réglementaires et technologiques et impact sur l'inspection BPL	14
6	Conclusion	16

Abréviations

AMM : autorisation de mise sur le marché
ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
AQ : assurance de la qualité
ARM : accord de reconnaissance mutuelle
BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire
CRO : « Contract research organisation », prestataire de service d'études ou de parties d'études BPL
CSP : Code de la santé publique
DE/RPE : directeur d'étude/responsable principal des essais
DIE : direction de l'installation d'essai inspectée
EMA : Agence européenne du médicament
GIPC : Groupement interministériel des produits chimiques
ICH : International conference of harmonisation
MJV : « mutual joint visits »
MON : mode opératoire normalisé
OCDE : Organisation de Coopération et de Développement économiques
UE : Union européenne

1 Rappel du contexte

1.1. Historique

Les principes des Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) ont été publiés pour la première fois en 1981, à l'initiative de l'OCDE. Ces principes ont donc une portée internationale depuis l'origine.

1.2. Environnement juridique et réglementaire relatif aux inspections BPL

Le champ et l'organisation des inspections de vérification de la conformité aux BPL sont définis dans différents textes internationaux et nationaux.

- Au niveau de l'OCDE : les séries n° 2, n° 3 et n° 9 des monographies de l'OCDE sur les BPL définissent les exigences que doivent suivre les organismes nationaux de contrôle des BPL, les règles de conduite d'inspection et le format de rapport d'inspection.
- Au niveau de l'Union européenne : ces documents de l'OCDE sont repris dans la Directive 2004/9/CE.
- Au niveau national, trois organismes assurent les inspections de vérification de la conformité aux BPL :
 - o ANSM pour les médicaments à usage humain, les produits cosmétiques et de tatouage ;
 - o GIPC pour les études portant sur les produits chimiques industriels (dont les pesticides et les additifs alimentaires) ;
 - o ANSES pour les médicaments à usage vétérinaire.
- Au niveau de l'ANSM : le Code de la santé publique (CSP) définit le rôle de l'ANSM, notamment en ce qui concerne la vérification du respect des principes de BPL. La conformité à ces principes est requise pour les essais de sécurité non cliniques qui doivent être présentés dans les dossiers de demande d'AMM pour le médicament à usage humain et dans les dossiers d'information sur le produit des produits cosmétiques et de tatouage qui doivent être tenus à la disposition des autorités de contrôle et rassemblent toutes informations utiles, notamment en matière d'évaluation de la sécurité pour la santé humaine et la protection de l'environnement. Ces dispositions figurent aux articles L. 5311-1, L. 5312-1, L. 5322-2 pour les produits de santé, L. 5121-7 pour le médicament à usage humain, L. 5131-2, L. 5131-4, L. 5131-5 et L. 5131-6 pour les produits cosmétiques et L. 513-10-1 à 4 pour les produits de tatouage.

Pour le champ de compétences de l'ANSM, trois textes réglementaires présentent les exigences relatives au programme d'inspection et à la réalisation des inspections :

 - o 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 ;
 - o 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. 5131-5 du code de la santé publique ;
 - o 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.

1.3. Coopérations européennes et internationales

Une reconnaissance mutuelle a été établie entre les Etats membres de l'UE (Directive 2004/9/CE, modifiant la Directive 88/320/CEE), d'une part, et les Pays membres de l'OCDE (Décision du Conseil relative à l'acceptation mutuelle des données pour l'évaluation des produits chimiques [C(81)30(FINAL)]), d'autre part.

Cette reconnaissance implique que les inspections relatives aux BPL réalisées dans un Etat/pays adhérent soient reconnues dans les autres pays. Cette reconnaissance a trois objectifs principaux :

- 1) avantages économiques et commerciaux d'une harmonisation des mesures de contrôle des produits chimiques (au sens large du terme) ;
- 2) absence de répétition d'essais équivalents ;
- 3) limitation du nombre d'animaux de laboratoire utilisés à des fins scientifiques.

Par ailleurs, depuis la création de l'Agence européenne du Médicament (EMA), des inspections conjointes sont mises en œuvre à sa demande, principalement pour des dossiers dont les essais ont été conduits dans des pays non membres de l'OCDE ou n'ayant pas d'accord de reconnaissance mutuelle avec l'UE ou l'OCDE.

Pour assurer l'harmonisation des inspections dans l'ensemble des pays membres de l'UE et de l'OCDE, un système de visites d'évaluation des autorités de contrôle des BPL par leurs pairs a été initié par le groupe des inspecteurs BPL de l'Union européenne, sous forme de « MJV » (*Mutual Joint visits*) réalisées entre 1995 et 1996 pour les 14 Etats membres entrés dans le projet de l'époque. Il s'est poursuivi par un exercice « pilote » des inspecteurs de l'OCDE entre 1998 et 2007, exercice renouvelé à partir de 2008 pour se poursuivre jusqu'en 2017. Une nouvelle session d'évaluation est programmée de 2018 à 2028.

L'ANSM (d'abord Agence du médicament puis Afssaps) a ainsi été évaluée pour la première fois en 1996, puis en 1999 et à nouveau en 2009 : les conclusions de ces évaluations ont, dans chaque cas, permis de déclarer l'ANSM conforme aux décisions du Conseil de l'OCDE (respect des principes de BPL et des modalités de leur inspection, en conformité avec les exigences des séries n° 2, n° 3 et n° 9 des monographies de l'OCDE sur les BPL).

Parallèlement, l'ANSM a participé à l'évaluation d'autorités de contrôle des BPL : Infarmed et IPQ (Portugal) et VWA (Pays-Bas) en 1995 ainsi que BGVV (Allemagne) en 1996 dans le cadre du programme initial européen ; State Institute for Drug Control (République tchèque) en 1998, General Chemical State Laboratory (Grèce) en 1999, Spanish Agency for Medicines (Espagne) en 2001, le NIP (Hongrie) en 2012, l'Agès BASG (Autriche) en 2016 pour l'OCDE.

A ce jour, 34 pays sont signataires de la reconnaissance mutuelle.

Les coopérations internationales se poursuivent :

- de nouveaux pays sont entrés à part entière dans le groupe de travail des inspecteurs de l'OCDE et appliquent le système d'acceptation mutuelle des données (Argentine, Brésil et Inde en 2011, Malaisie en 2012 pour les pays non membres de l'OCDE, Mexique en 2017 et Estonie en 2018, pays membres de l'OCDE) ;
- la Thaïlande et la Colombie, pays non membres de l'OCDE, sont en cours d'évaluation (phase d'adhésion provisoire) ; la Turquie, pays membre de l'OCDE, l'est aussi depuis 2016.
- la Russie, la Chine, l'Indonésie et Taïwan sont parmi les observateurs actuels.

Des groupes de travail ont été créés au sein du groupe des inspecteurs BPL de l'OCDE :

1) le groupe dédié à l'harmonisation internationale des inspections des installations : ce projet a été mis en place en 2011 à la suite d'une réunion des inspecteurs avec les opérateurs internationaux en 2008, en Italie ; les travaux de ce groupe ont abouti à la création de trois sous-groupes de travail en 2012 dont les axes de travail sont l'assurance qualité, les systèmes informatisés et les éléments d'essai ; ces sous-groupes ont produit respectivement une foire aux questions OCDE relative à l'assurance qualité (publiée en 2013), le document n° 17 (publié en 2016) en remplacement du n° 10 et le document n° 19, actuellement en cours d'élaboration. Les questions restantes soulevées en 2008 et 2011 par les opérateurs font actuellement l'objet de réponses préparées par un nouveau sous-groupe (mis en place en 2016) et qui compléteront le document de questions-réponses (« FAQ »)

publié sur le site internet de l'OCDE ;

2) le groupe « peer review » en histopathologie initié en 2011 et ayant abouti à la publication en 2014 du document n° 16 ;

3) le groupe de travail des inspecteurs BPL de l'OCDE aborde diverses autres questions, en lien ou non avec d'autres groupes de travail, qui font l'objet, au cas par cas, de publications.

Il est à noter qu'au niveau européen, le groupe de travail des inspecteurs BPL de l'Union européenne a publié ces dernières années des lignes directrices relatives aux BPL qui sont maintenant en cours d'étude auprès de l'OCDE pour une appropriation et une application au niveau de l'ensemble des pays adhérents à l'accord de reconnaissance mutuelle des données. A titre d'exemple, en 2016, un guide de conduite et d'inspection des études multisites impliquant des opérateurs sur plusieurs pays, et un guide de définition du programme d'assurance de la qualité en fonction de l'analyse par le risque ont été établis.

1.4. Collaborations nationales et monégasque

Sur le plan national, les trois organismes de vérification des BPL communiquent régulièrement sur leur programme d'inspection et les résultats d'inspections.

Des inspections conjointes ANSM–ANSES sont réalisées dans les installations d'essai communes à leurs champs d'inspection respectifs. Par convention, l'ANSES peut également utiliser les rapports d'inspection de l'ANSM pour émettre des certificats pour les installations d'essai relevant de sa compétence.

En outre, l'ANSM a un accord de collaboration avec la Direction de l'Action Sanitaire de la Principauté de Monaco pour conduire les inspections relatives aux BPL ; la décision finale de conformité des installations d'essais monégasques et des études réalisées reste de la compétence de Monaco.

2 Déroutement de la campagne d'inspections

2.1. Objectif

Pour respecter d'une part, la reconnaissance mutuelle des données conclue entre les Etats membres de l'UE et d'autre part, la reconnaissance mutuelle des données pilotée par l'OCDE, les inspections de conformité aux BPL doivent permettre à chaque autorité nationale de contrôle de :

- se porter garante de la déclaration d'une installation d'essai qui assure qu'elle-même et les essais qu'elle conduit sont conformes aux BPL (article 2, alinéa 2 de la directive européenne 2004/9/CE) ;
- conserver des archives sur les inspections d'installations d'essai (et leur degré de conformité aux BPL) (annexe 1, partie A de la directive européenne 2004/9/CE) ;
- éditer un rapport annuel des résultats des inspections qui est transmis à l'UE pour les Etats concernés et à l'OCDE (article 4 de la directive européenne 2004/9/CE).

L'ANSM conduit donc des inspections régulières des installations d'essai qui revendiquent la conformité aux BPL, évalue le degré de conformité de chacune d'elles et maintient un suivi des résultats de ses inspections pour en informer les Etats membres de l'UE et de l'OCDE sous la forme d'un rapport annuel (confidentiel, à l'usage limité des autorités).

Par ailleurs, des inspections spécifiques peuvent être menées sur saisine des autorités de contrôle des Etats membres partie de la reconnaissance mutuelle des données ou des autorités d'évaluation des dossiers des essais non cliniques (ANSM, EMA, ...) ou encore lorsqu'il est nécessaire d'approfondir certains éléments des justifications produites avant ou après la mise sur le marché d'un produit de santé.

2.2. Période

La campagne des inspections BPL s'organise autour d'un programme prévisionnel bisannuel. Les opérateurs concernés (appelés « installations d'essai ») sont inspectés de façon régulière (« en routine » selon le terme internationalement accepté) sur une fréquence d'en principe tous les deux ans.

2.3. Types d'opérateurs

Les opérateurs concernés par les BPL sont à ce jour de 4 types :

- industrie pharmaceutique ;
- industrie cosmétique ;
- organismes de recherche nationaux ;
- prestataires de service (ou « CRO » pour *Contract Research Organisation*) pour les industriels du médicament, des cosmétiques ou des produits de tatouage.

Les CRO peuvent conduire l'ensemble des études de sécurité non cliniques requises pour les produits concernés par les BPL, ou seulement une partie de ces essais selon leur expertise (bioanalyse, pharmacologie de sécurité, analyse anatomo-pathologique, ...).

2.4. Période couverte par la présente synthèse

L'état des lieux de la conformité aux BPL pour le médicament à usage humain, les produits cosmétiques et produits de tatouage en France couvre les inspections réalisées de 1994 à 2017 inclus.

2.5. Méthodologie

L'analyse des observations présentées dans les chapitres suivants est issue d'une base de données dont la création a été initiée en janvier 2013. Pour l'analyse des observations relevées, cette base de données reprend l'ensemble des inspections BPL nationales effectuées depuis début 2005. Le nombre d'installations d'essai, le nombre d'inspections annuelles et le degré de conformité établi à l'issue de chaque inspection couvre la période de 1994 à 2017.

Dans cette base de données et pour chaque inspection sont renseignés la durée d'inspection et le nombre d'inspecteurs, la typologie de l'installation (en termes de tests de sécurité réalisés et de produits de santé testés), les observations relevées et les chapitres réglementaires auxquels elles se rapportent. Le nom des installations d'essai n'est pas repris dans cet état des lieux.

Les données de la base proviennent des listes des installations d'essai du programme d'inspection BPL de l'ANSM, des rapports d'inspection et des rapports annuels transmis à l'UE/OCDE.

L'analyse de ces données est effectuée par année calendaire (données des inspections conduites du 1^{er} janvier au 31 décembre de chaque année). Le nombre d'inspections étant variable selon l'année considérée et la conclusion finale de chaque inspection pouvant être donnée l'année suivant l'année de réalisation de l'inspection correspondante, les données sont présentées sous forme de pourcentages ou de moyennes afin de rendre possible la comparaison des différentes périodes d'analyse.

3 Résultats obtenus

3.1. Evaluation de la régularité des contrôles en termes d'inspections de routine

Depuis 1994, le nombre d'inspections d'évaluation de la conformité aux BPL des installations qui le revendiquent a évolué comme l'indique la figure 1 ci-dessous. Les inspections des installations d'essai réalisant des études BPL sur les produits cosmétiques, débutées en 2005, sont incluses dans ce total. Il n'y a pas à ce jour d'installation d'essai réalisant d'études BPL spécifiquement sur les produits de tatouage. Par ailleurs le nombre de missions est défini annuellement par une feuille de route. L'évolution du nombre de missions depuis 1994 est principalement liée au nombre d'installations d'essai existantes et au nombre d'inspecteurs habilités.

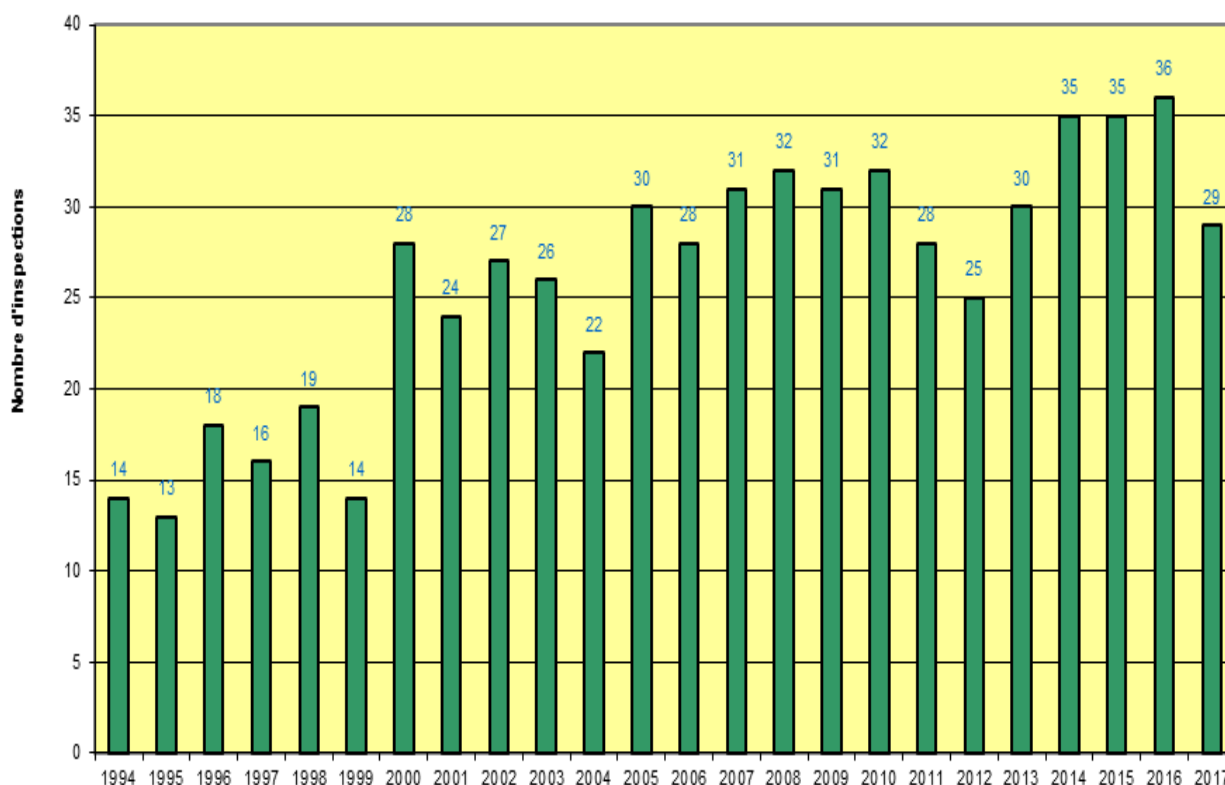


FIGURE 1 : NOMBRE ANNUEL D'INSPECTIONS BPL PAR L'ANSM (INSTALLATIONS D'ESSAI DU TERRITOIRE NATIONAL et MONACO)

La figure 2 ci-après présente l'évolution du nombre d'installations d'essai inscrites dans le programme d'inspection. Ce nombre reste stable depuis 2005.

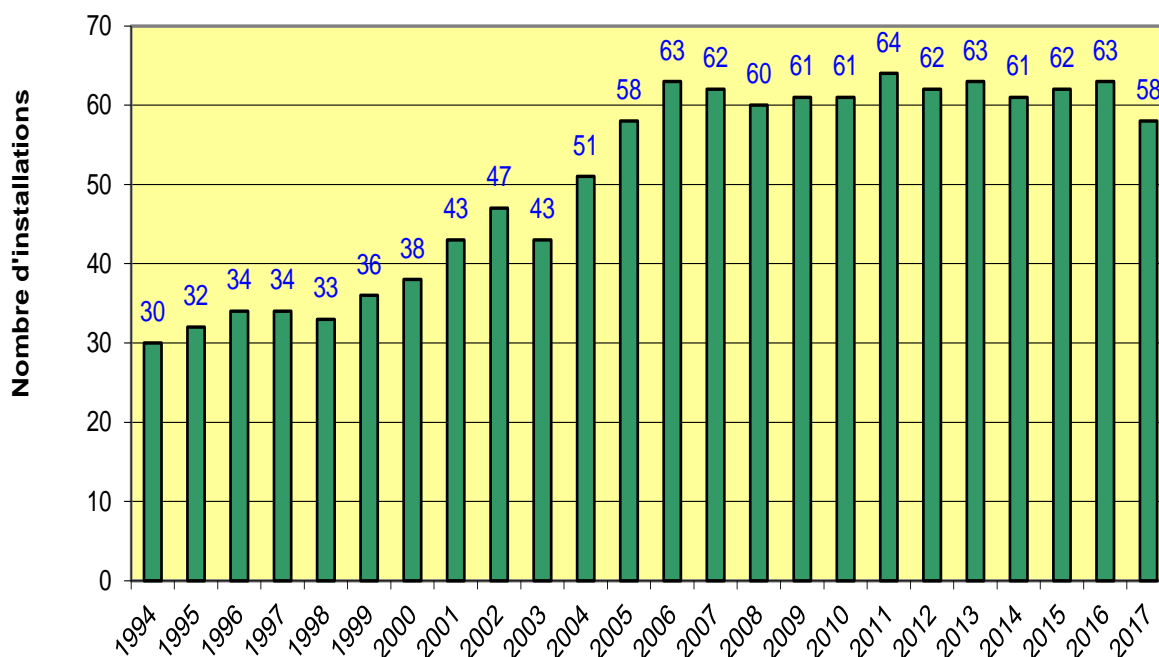


FIGURE 2 : NOMBRE D'INSTALLATIONS D'ESSAI DU PROGRAMME D'INSPECTION BPL PAR L'ANSM

Le palier observé en 2004 correspond à la mise en vigueur de l'arrêté concernant les produits cosmétiques (arrêté du 10 août 2004).

Par ailleurs, on note aussi depuis 2005 un équilibre entre le nombre d'installations d'essai qui entrent et celles qui sortent du programme. Ceci concerne environ 10% du nombre d'installations d'essai du programme. En revanche, le taux de fermeture en 2017 a eu tendance à augmenter sans avoir été compensé par de nouvelles entrées.

3.2. Inspections réalisées sur saisine

Divers organismes internationaux ont demandé à l'ANSM de réaliser des examens d'études BPL parmi lesquels l'EMA, des autorités d'inspection BPL de pays adhérents à la reconnaissance mutuelle des données de l'UE/OCDE. En outre, certaines inspections sont réalisées à la suite de demandes internes à l'ANSM.

Des inspections ont été effectuées dans ce cadre quasiment chaque année depuis 2002 à la fois sur le territoire national et hors du territoire national.

3.3. Niveau de conformité des installations d'essai inspectées

Trois niveaux de conformité peuvent être attribués aux installations d'essai :

- niveau A : l'installation d'essai est considérée comme étant en conformité avec les principes de BPL ;
- niveau B : la conformité de l'installation d'essai est partielle, la conformité aux BPL d'un nombre limité d'études peut être impactée ;
- niveau C : l'inspection révèle une absence de conformité aux principes de BPL. La conformité d'un grand nombre d'études BPL est remise en cause.

La figure 3 présente le niveau de conformité par année pour les installations d'essai inspectées.

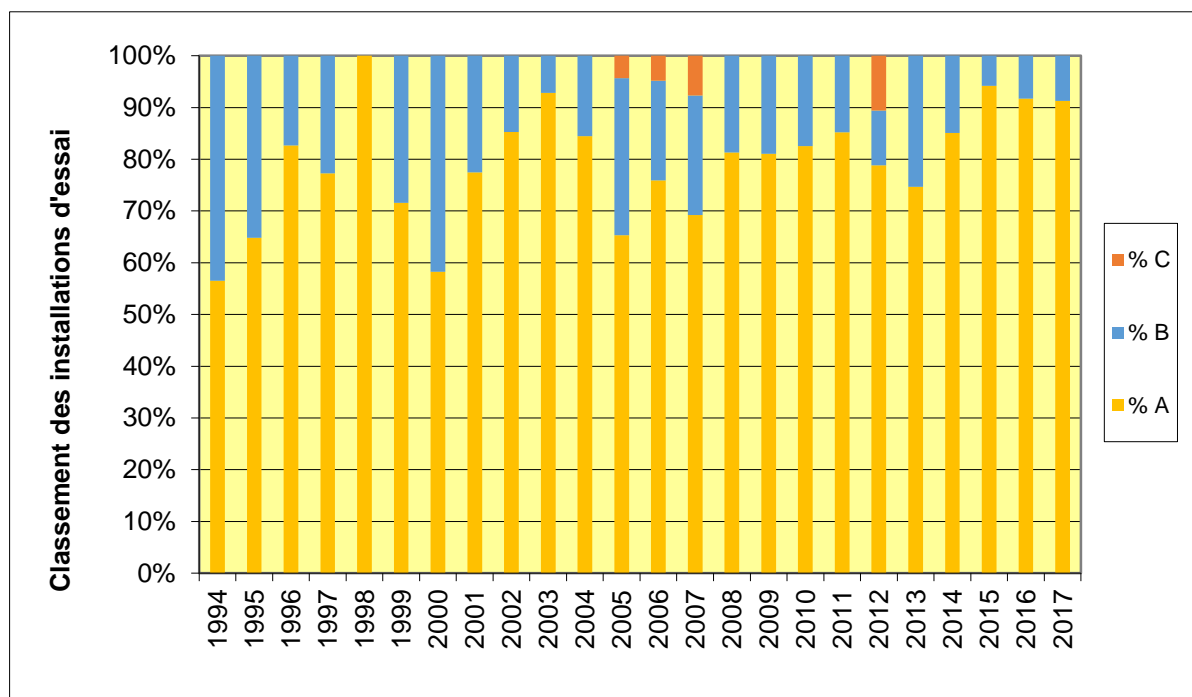


FIGURE 3 : CLASSEMENT DES INSTALLATIONS D'ESSAI DEPUIS 1994

En moyenne, sur la période allant de 2005 à 2017, le taux d'installations d'essai en conformité avec les BPL (niveau A) et en conformité partielle (niveau B) est respectivement supérieur à 85 % et égal à 13 %. Le classement en niveau C reste exceptionnel (environ 1 % sur la période considérée).

3.4. Observations relevées dans les installations d'essai inspectées

Ce chapitre présente les observations relevées par les inspecteurs en ce qui concerne leur nombre, leur gravité et leur origine réglementaire.

3.4.1. Nombre d'observations et gravité

Les observations sont classées en écarts et en remarques.

Les écarts sont des défauts constatés par rapport au référentiel applicable et classés selon leur niveau de criticité en fonction des critères indiqués ci-dessous :

- écarts mineurs : conditions, pratiques ou processus en déviation avec les principes de BPL qui ne sont aucunement susceptibles de remettre en question la qualité de l'organisation de l'installation d'essai, ni la fiabilité et l'intégrité des données des études déclarées conformes aux BPL ;
- écarts majeurs : conditions, pratiques ou processus qui peuvent remettre en cause la qualité de l'organisation de l'installation d'essai, ou la fiabilité et l'intégrité des données d'un nombre d'études BPL limité ;
- écarts critiques : conditions, pratiques ou processus remettant en cause, volontairement ou par négligence, la qualité des travaux réalisés par l'installation d'essai ou la fiabilité et l'intégrité des données d'un nombre important d'études BPL.

Les remarques concernent un défaut qui ne peut être caractérisé par un référentiel opposable.

En moyenne, entre 2005 et 2017, 15 observations sont relevées par inspection.

Les figures 4 et 5 présentent le nombre moyen d'observations par inspection par année et leur répartition en remarques et en écarts, en distinguant pour ces derniers le caractère mineur, majeur et critique.

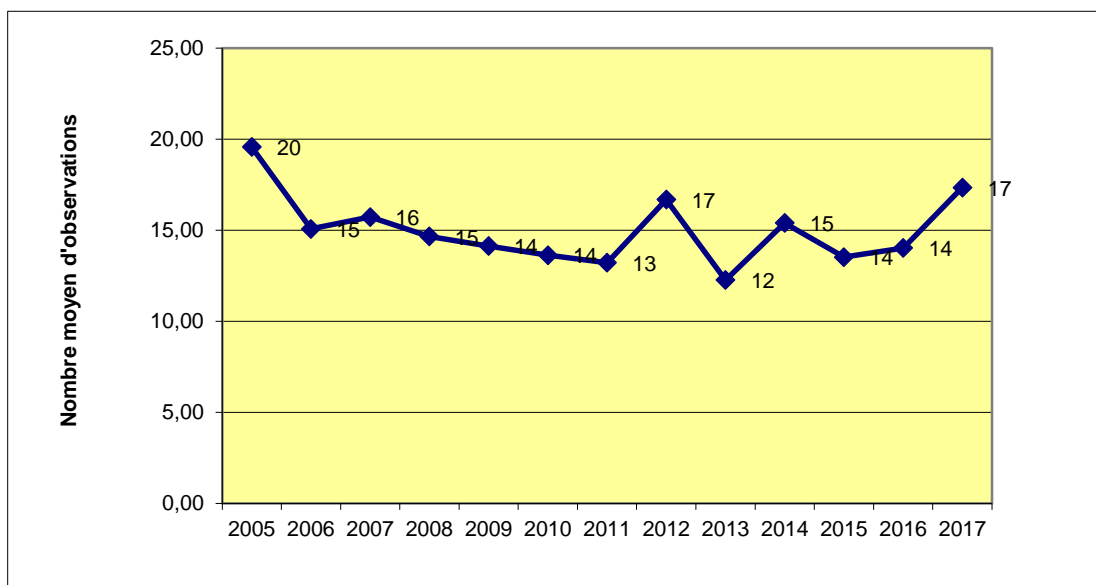


FIGURE 4 : NOMBRE MOYEN D'OBSERVATIONS PAR INSPECTION

Après une décroissance régulière des observations depuis 2005, une nette augmentation est enregistrée en 2012, puis en 2017. La tendance actuelle, à la hausse, fera l'objet d'éléments d'explication dans la suite de ce document (voir § 4).

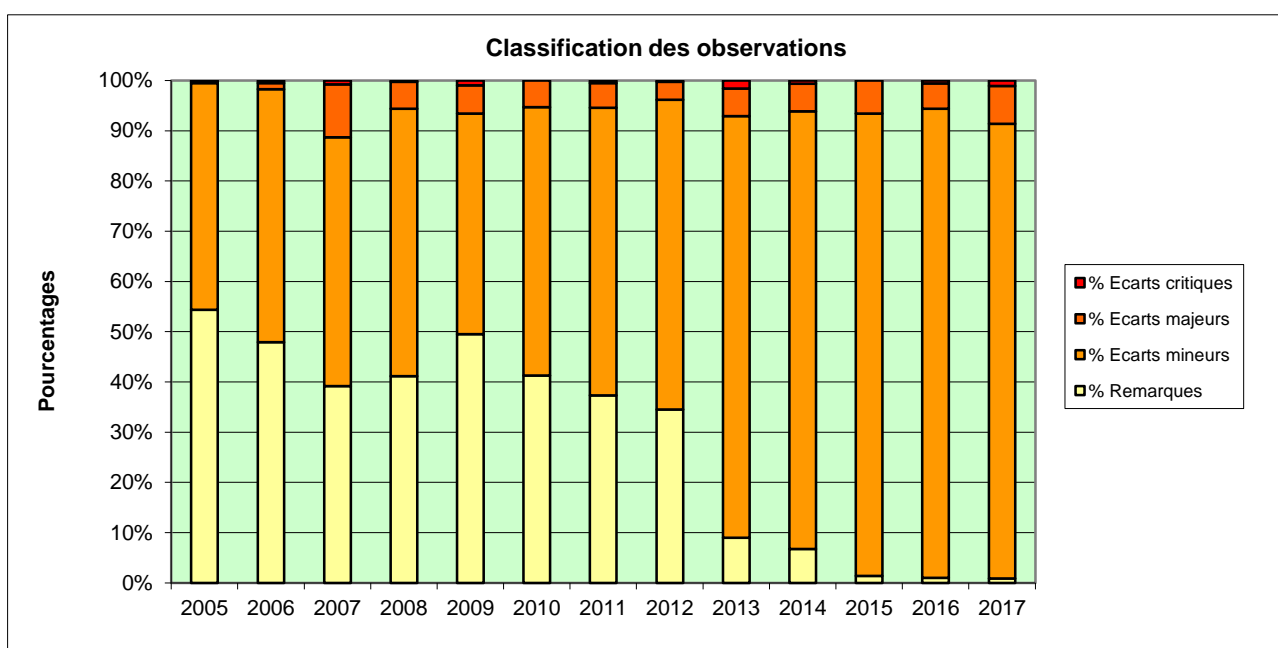


FIGURE 5 : REPARTITION DES OBSERVATIONS EN ECARTS ET REMARQUES

Sur la période allant de 2005 à 2017, le taux d'écarts est en augmentation par rapport au taux de remarques. La part d'écarts majeurs et critiques, après une augmentation ponctuelle en 2007, tend à augmenter en 2017 à un niveau entre 8 et 9 % des observations relevées en inspection. Cette tendance actuelle fera l'objet d'éléments d'explication dans la suite de ce document (voir § 4).

3.4.2. Répartition des écarts selon leur origine

La figure 6 présente un classement des écarts relevés selon les différents chapitres des BPL, et ce depuis 2005.

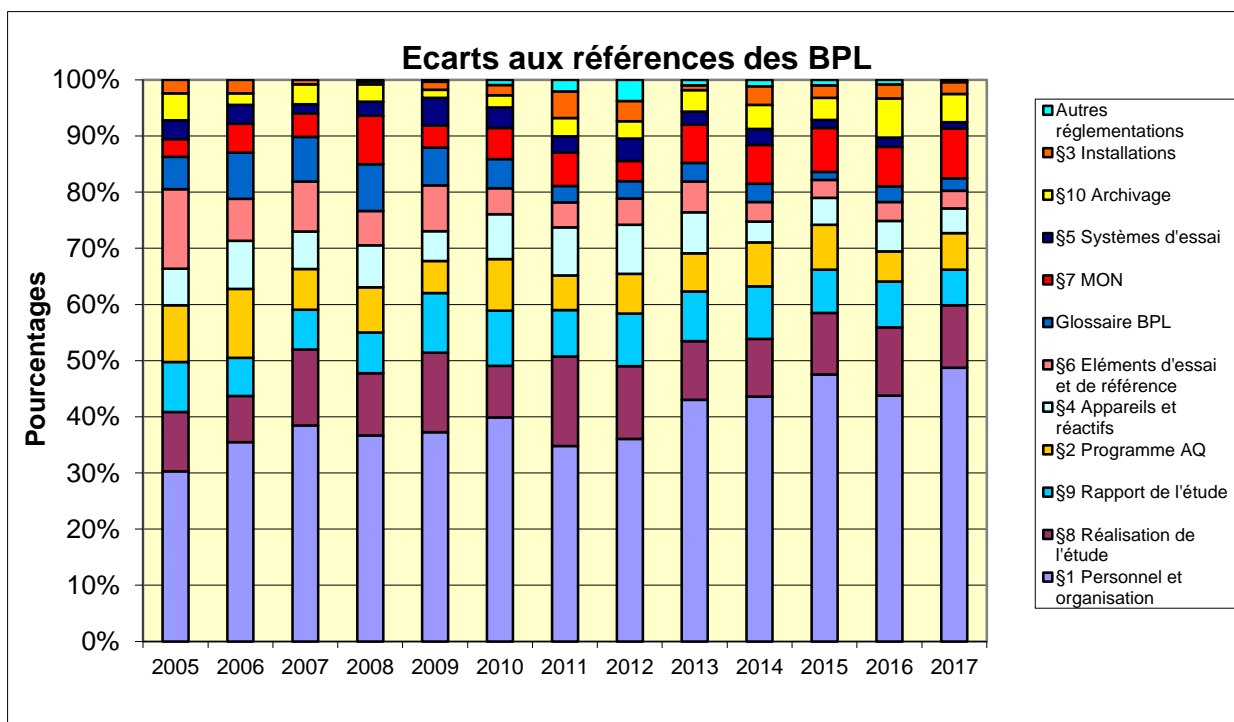


FIGURE 6 : REPARTITION DES ECARTS SELON LES CHAPITRES DES BPL

Depuis 2005, les écarts sont principalement liés au chapitre concernant l'organisation et le personnel (§ 1 de l'annexe des arrêtés) et représentent 40 % des références réglementaires aux écarts. Les chapitres relatifs à la réalisation d'étude (§ 8 et 9) représentent 20 % des références réglementaires aux écarts entre 2005 et 2017.

Concernant l'organisation et le personnel, une analyse plus détaillée des références réglementaires des écarts permet de définir le niveau de responsabilités mis en cause dans les écarts constatés (voir figure 7) : il est à noter une baisse de vigilance de la responsabilité de la direction de l'installation d'essai vis-à-vis des BPL, et ce depuis 2011.

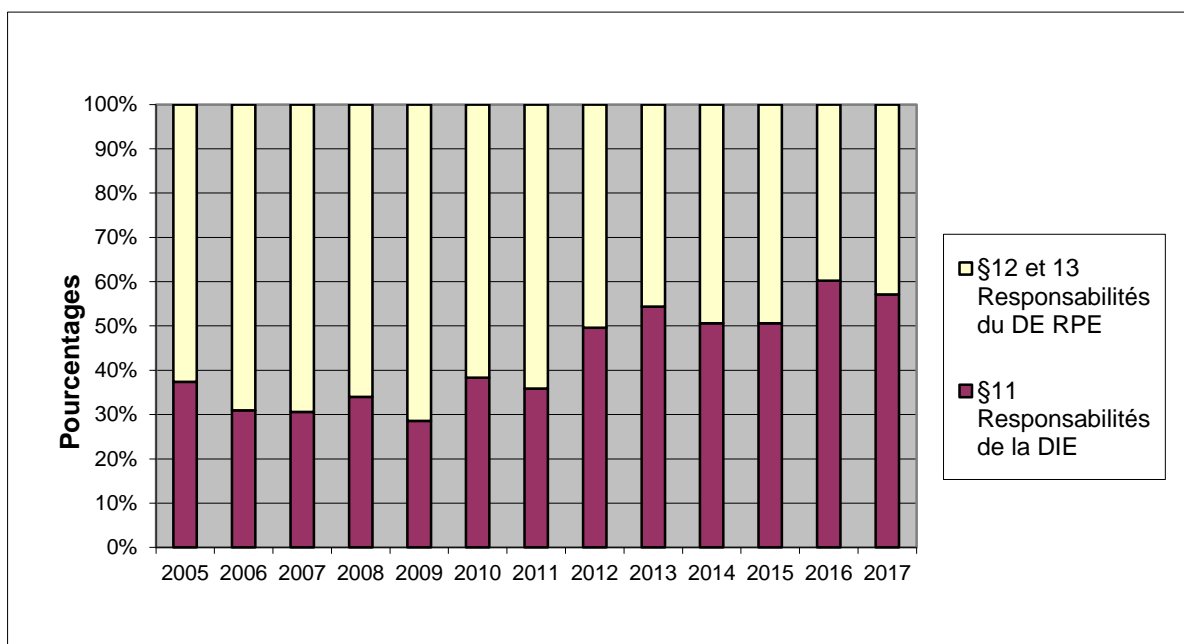


FIGURE 7 : REPARTITION DES ECARTS DU CHAPITRE 1 DES BPL

3.4.3. Répartition des écarts majeurs et critiques selon leur origine

Cette partie propose une analyse des causes des écarts majeurs (figure 8) et critiques (figure 9) relevés entre 2005 et 2017.

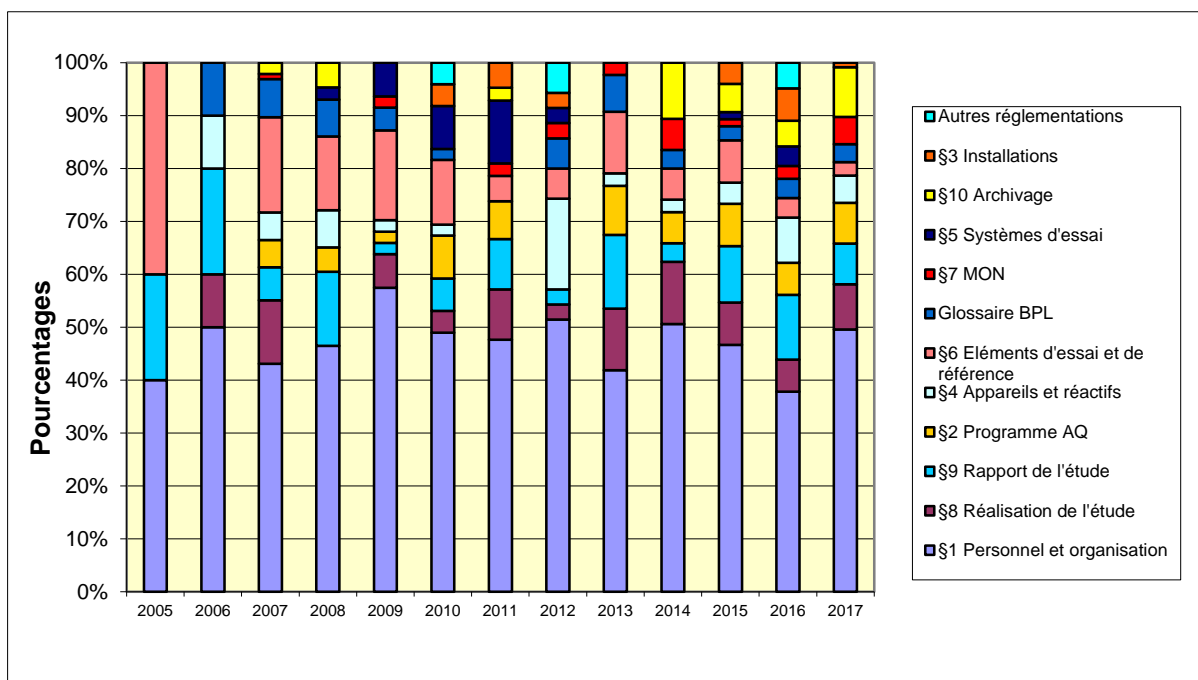


FIGURE 8 : REPARTITION DES ECARTS MAJEURS SELON LES CHAPITRES DES BPL

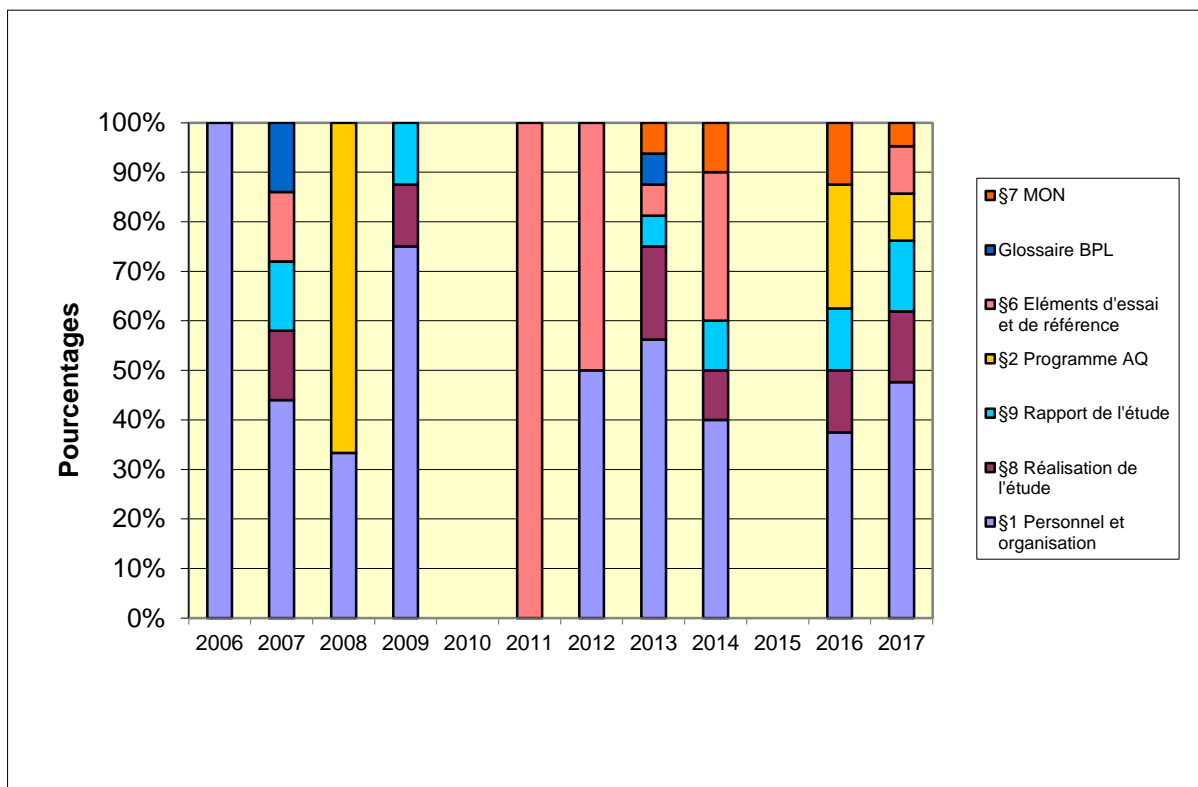


FIGURE 9 : REPARTITION DES ECARTS CRITIQUES SELON LES CHAPITRES DES BPL

Entre 2005 et 2017 et en moyenne, l'organisation et le personnel (§ 1 des BPL) sont la première cause d'écart, et en particulier d'écart critique (environ 30 %).

La seconde cause d'écart critique sur cette période concerne à parts égales le programme d'assurance qualité (§ 2 des BPL) et les éléments d'essai et de référence (§ 6 des BPL), qui représentent chacun 20 %. Le document relatif aux éléments d'essai en cours d'élaboration par le groupe d'inspecteurs BPL de l'OCDE apportera des informations utiles afin d'éviter que les éléments d'essai n'entraînent encore des écarts graves remettant en cause la validité des études.

3.4.4. Evolution du nombre d'observations selon la nature des éléments d'essai testés

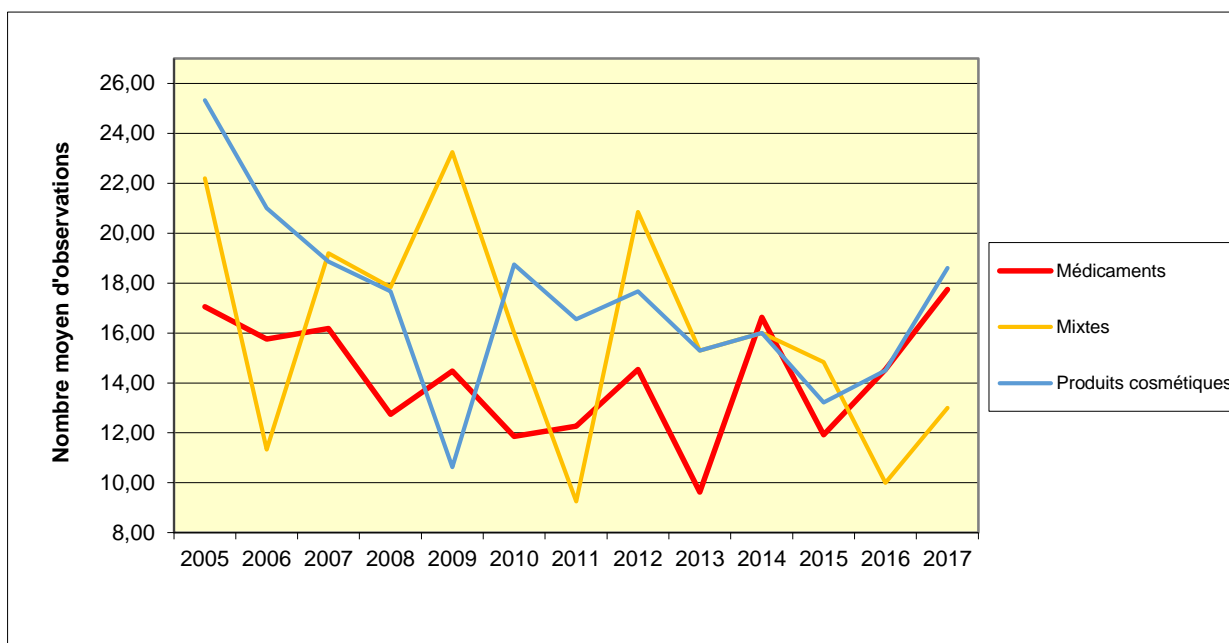


FIGURE 10 : NOMBRE MOYEN D'OBSERVATIONS SELON LE TYPE DE PRODUITS

La figure 10 propose une comparaison du nombre moyen d'observations par inspection sur la période allant de 2005 à 2017 entre les installations d'essai réalisant des études sur des éléments d'essai de natures différentes : études portant sur les médicaments à usage humain seuls, sur les produits cosmétiques seuls et sur les deux (catégorie appelée « mixte »).

Auparavant, les installations d'essai testant les médicaments présentaient moins d'observations. Ceci s'expliquerait notamment par la connaissance des BPL applicables sur le champ du médicament à usage humain depuis 1983 (les BPL sur les produits cosmétiques ne sont requises que depuis août 2004).

En revanche, il faut noter que le nombre moyen d'observations pour les installations d'essai testant les cosmétiques est globalement en diminution depuis l'entrée de ces opérateurs dans le programme d'inspection (2004), pour atteindre un niveau équivalent à celui du secteur pharmaceutique, preuve que l'application des BPL est devenue effective dans ce secteur.

4 Interprétation

Le degré de conformité des installations d'essai françaises entrant dans le champ d'intervention de l'ANSM est constant bien que le nombre d'observations relevées en inspection et leur gravité soient en augmentation.

Comme lors du constat de 2013, dans le domaine du médicament, le nombre d'études réalisées par les installations d'essai intégrées dans des groupes pharmaceutiques est en très nette diminution. La tendance actuelle est toujours à l'externalisation de la réalisation des études BPL auprès de CRO. Dans le domaine des produits cosmétiques, les études BPL sont majoritairement externalisées depuis qu'elles sont requises par la réglementation.

Il est à souligner l'entrée dans le programme d'inspection BPL par l'ANSM d'organismes de recherche nationaux.

Le nombre d'observations par inspection a nettement augmenté en 2017, comme en 2012 où la même situation avait été observée et expliquée par les réductions de budget liées à la situation économique impactant les ressources au sein des installations d'essai. Cependant, en 2017, cette augmentation peut s'expliquer également par une croissance de l'activité confiée aux installations d'essai et une difficulté à aligner les ressources à ces nouveaux besoins, notamment en matière de recrutement.

En outre, le taux de fermeture et d'ouverture des installations d'essai a sensiblement augmenté (16 arrêts d'activité contre 10 nouvelles installations d'essai entre 2013 et 2017), faisant apparaître une nouvelle granulométrie avec des opérateurs de taille plus petite et ayant moins d'expérience en remplacement de grandes installations d'essai anciennes dans le programme d'inspection BPL et donc expérimentées.

A cette augmentation générale du nombre d'observations s'associe une élévation de la gravité des écarts. Ceci est dû notamment à la mise en place au sein des installations d'essai d'études réalisées en utilisant des techniques innovantes qui ne sont pas toujours décrites dans les textes réglementaires. Ces innovations accompagnent des évolutions réglementaires (comme l'obligation de réduction du nombre d'animaux utilisés à des fins scientifiques par exemple) ou des besoins de gain de temps pour faire face à des délais de prestation de plus en plus courts. Les installations d'essai ne contactent pas toujours l'ANSM avant l'application de ces nouvelles technologies afin d'avoir l'interprétation réglementaire en matière de BPL. Des exemples sont présentés dans le chapitre suivant.

5 Evolutions réglementaires et technologiques et impact sur l'inspection BPL

5.1. Nouvelles méthodes alternatives

Dans le domaine des produits cosmétiques, l'interdiction de réaliser des études de sécurité non cliniques sur animaux a apporté de nouveaux défis pour les évaluateurs de l'innocuité, notamment en ce qui concerne l'utilisation de nouveaux ingrédients. Le risque de sensibilisation cutanée apparaît comme le point toxicologique le plus contraignant. Des lignes directrices de l'OCDE pour l'évaluation de la sensibilisation cutanée *in vitro* (n° 442C, 442D et 442E) ont été publiées respectivement en février 2015 et juillet 2016 et constituent de nouvelles méthodes de détermination du potentiel sensibilisant des produits. Les installations d'essai, qui réalisent des études précliniques pour les cosmétiques, mettent progressivement en place ces méthodes. La mise en place de ces techniques analytiques plus complexes entraîne une augmentation de la durée des missions d'inspection avec des observations plus nombreuses. En outre, l'insuffisance de ces trois nouvelles méthodes à évaluer le pouvoir sensibilisant, notamment l'absence de guide d'interprétation des résultats obtenus et la pression des donneurs d'ordre, entraîne l'utilisation de méthodes novatrices mais non validées par les organismes adaptés pour ce faire (ECVAM, OCDE notamment) dans la conduite d'études réglementaires. L'utilisation de ces méthodes non validées provoque des déclassements

systematiques d'études lors des inspections.

Dans l'ensemble des domaines, l'émergence des méthodes *in silico* (c'est-à-dire mettant en œuvre uniquement des logiciels), en développement depuis une vingtaine d'années, est un phénomène nouveau dans le domaine de l'évaluation réglementaire de la sécurité. Pour exemple, la ligne directrice M7(R1) de l'ICH propose la conduite d'études QSAR (*quantitative structure-activity relationship*) pour l'évaluation de la génotoxicité des impuretés dans le médicament. A ce jour, des discussions internationales sont en cours avec l'ensemble des autorités de vérification de la conformité aux BPL pour définir la nécessité et, le cas échéant, les modalités d'inclusion de telles études dans le champ des BPL.

5.2. Nouvelles technologies

Les sujets d'intérêt actuels concernent les nouvelles techniques que sont l'archivage électronique (notamment l'archivage virtuel de type « Cloud ») et l'évaluation des nouveaux types d'éléments d'essais issus des biotechnologies et des nanotechnologies.

Dans le cadre de l'informatisation globale, des sujets tels que la capacité du directeur d'étude physiquement absent de l'installation d'essai, mais relié par les nouveaux moyens de communication à distance, à assumer ses responsabilités dans la conduite des études, ou encore la virtualisation des lames d'histopathologie, sont des constats conduisant à des discussions dans les groupes de travail internationaux.

5.3. Nouvelles réglementations

Le règlement relatif aux dispositifs médicaux (UE)2017/745, qui sera pleinement applicable en 2020, requiert, « le cas échéant », (« where applicable », paragraphe 6.1 de l'annexe II) la conformité aux BPL des études de sécurité précliniques versées dans les dossiers de demande de certificat « CE » des dispositifs médicaux. Certains fabricants anticipent dès à présent cette exigence, souvent suite à la demande des organismes notifiés, ce qui provoque une augmentation du volume d'essais précliniques réalisés pour les dispositifs médicaux par les installations d'essai. A ce jour, les inspections de ce type d'études sont conduites en cas de demande d'autorités d'évaluation, notamment des autorités de pays tiers dont la réglementation impose la conduite de ces études en conformité avec les BPL (exemples du Japon ou des Etats-Unis d'Amérique). Par ailleurs, le règlement ne définit pas clairement les études à mener conformément aux BPL. Aussi, une réflexion sur l'initiation ou pas d'une activité systématique ou ciblée d'inspection BPL en France est en cours. Cette réflexion constitue un choix stratégique au plan national et prendra en compte les discussions avec les autres Etats membres de l'Union européenne.

Il est précisé qu'étant issues d'un règlement, les exigences BPL seront applicables directement en droit national.

Par ailleurs, la problématique des perturbateurs endocriniens, véritable enjeu pour la santé et l'environnement, représente un défi autant scientifique que réglementaire. Les méthodes de tests afin d'évaluer le potentiel perturbateur endocrinien sont en cours de développement et les instances européennes se doivent d'amender la réglementation pour rendre incontournable la surveillance de cette caractéristique toxicologique émergente des substances.

6 Conclusion

Concernant les inspections BPL menées par l'ANSM, le degré de conformité général toujours égal, malgré des changements d'organisation majeurs dans les installations d'essai, prouve que la conduite d'inspections régulières permet d'accompagner efficacement les opérateurs dans une démarche d'amélioration continue.

Par conséquent, les inspections BPL de l'ANSM contribuent au maintien de la qualité des données non cliniques de sécurité qui sont versées dans les dossiers de demande d'autorisation ou de sécurité des produits.

L'application de nouvelles technologies ou méthodes de test sans avis réglementaire préalable entraîne des écarts graves et des demandes de déclassement d'études dommageables pour les installations d'essai. Il est donc recommandé aux opérateurs de proposer les sujets novateurs, préalablement à leur mise en œuvre dans les études réglementaires, à l'inspection BPL (BPL@ansm.sante.fr) qui pourra, le cas échéant et après d'éventuelles discussions avec les autorités de pays tiers, apporter son avis.

Parmi les axes d'amélioration et les priorités identifiés, une analyse de risque formalisée est en cours de mise en œuvre depuis septembre 2017 et permettra :

- de mieux traduire les enjeux de santé publique des écarts relevés par les inspecteurs en complément de leur classification ;
- de faciliter le travail relatif à la prise de décision (en particulier dans le cas où des suites administratives sont envisagées) en renforçant également la légitimité ;
- de faciliter le suivi des installations d'essai sur le ou les risques identifiés ;
- de faciliter le retour d'expérience en contribuant à l'identification, pour un groupe d'opérateurs, du niveau de maîtrise des principaux risques et des axes de progrès sur lesquels ils doivent porter leurs efforts.

Cette analyse, dont les résultats sont présentés dans les rapports d'inspection et donc partagés avec les opérateurs, pourra orienter la programmation et définir les points prioritaires sur lesquels, non seulement les inspecteurs doivent apporter une attention particulière, mais aussi les installations d'essai doivent concentrer leur vigilance et mettre en place des actions préventives ciblées.

Ce système permettra en outre d'optimiser l'efficacité des ressources allouées par l'ANSM aux inspections BPL.