

**AVIS DU 14 JUIN 2000 RELATIF AUX EXPERIMENTATEURS QUI DIRIGENT ET SURVEILLENT LA
REALISATION D'ESSAIS DE SECURITE SUR LES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN**

(JO DU 14 JUIN 2000)

Le présent avis modifie l'instruction du 3 septembre 1984 relative à la conduite d'une inspection dans le domaine de la toxicologie expérimentale (bonnes pratiques de laboratoire).
Conduite d'inspections d'installations d'essai et de vérifications d'études

PREAMBULE

Les bonnes pratiques de laboratoire mentionnées aux articles L. 513-1 et R. 5118 du Code de la santé publique et à l'arrêté du 14 mars 2000 ont pour but de garantir la qualité et l'intégrité des résultats obtenus lors des essais de sécurité non cliniques. A cet égard, les essais de sécurité doivent être exécutés en conformité avec les dispositions relatives à ces bonnes pratiques de laboratoire.

Les dispositions de ces bonnes pratiques sont établies par la directive du Conseil n° 87/18/CEE du 18 décembre 1986 augmentée en tant qu'annexe de la directive n° 1999/11/CE du 8 mars 1999. Leur vérification est définie dans la directive du Conseil n° 88/320/CEE du 9 juin 1988 dont l'annexe a été adaptée une deuxième fois par la directive du Conseil n° 1999/12/CE du 8 mars 1999.

Le médicament est défini à l'article L. 511 du Code de la santé publique ; les dispositions de cet avis sont applicables aux essais de sécurité non cliniques sur les médicaments à usage humain, les insecticides et les acaricides mentionnés à l'article L 658-11 du Code de la santé publique. Dans l'ensemble du texte présenté ci-après, les termes élément d'essai" couvriront, par convention, les médicaments et les produits désignés ci-dessus.

Les inspecteurs de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, conformément aux dispositions de l'article L. 793-10 du Code de la santé publique sont chargés de contrôler la conformité aux bonnes pratiques de laboratoire des essais de sécurité non cliniques des éléments d'essai et des installations où ils sont réalisés. Ce contrôle ne permet pas l'attribution à l'installation d'essai d'un label de qualité valable pour les études ultérieures.

Les dispositions relatives à la protection des animaux de laboratoire utilisés à des fins expérimentales établies par la directive du n° 86/609/CEE ont été prises en compte.

Cet avis dénonce les modalités selon lesquelles les inspections d'installations d'essai et les vérifications d'études sont conduites.

GLOSSAIRE :

Termes relatifs au contrôle des principes de bonnes pratiques de laboratoire

1. Vérification de la mise en conformité aux principes de bonnes pratiques de laboratoire : inspection périodique d'installations d'essai et vérification d'études réalisées afin de s'assurer du respect des principes de bonnes pratiques de laboratoire.

2. Inspection d'installation d'essai : examen sur place des procédures et des méthodes appliquées dans l'installation d'essai, afin d'évaluer le degré de conformité aux principes de bonnes pratiques de laboratoire. Au cours des inspections, la structure administrative et les modes opératoires normalisés de l'installation d'essai sont examinés, le personnel technique est interrogé, la qualité ainsi que l'intégrité des données obtenues par l'installation sont évaluées et il en est rendu compte dans un rapport.

3. Vérification d'étude : comparaison des données brutes et des rapports qui y sont associés avec le rapport de l'étude, en vue de déterminer si les données brutes ont été notifiées avec exactitude, de vérifier si les essais ont été menés conformément au plan de l'étude et aux modes opératoires normalisés, d'obtenir des informations complémentaires ne figurant pas dans le rapport et d'établir si les méthodes utilisées pour obtenir les données ne risquaient pas d'entacher leur validité.

4. Degré de conformité aux principes de bonnes pratiques de laboratoire : respect des principes de bonnes pratiques de laboratoire d'une installation d'essai qui est évalué par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Introduction

Les inspections des installations d'essai visent à déterminer le degré de conformité aux principes de bonnes pratiques de laboratoire de ces installations ; elles visent également à vérifier que les études sont conduites en conformité avec ces principes et à vérifier l'intégrité des données pour s'assurer que les résultats obtenus sont d'une qualité suffisante pour procéder à une évaluation.

Les Inspections des installations d'essai comportent le plus souvent une vérification d'étude à caractère limité ou examen".

Les Inspections donnent lieu à des rapports qui décrivent le degré de conformité des installations d'essai aux principes relatifs aux bonnes pratiques de laboratoire.

Les Installations d'essai sont inspectées de façon régulière, en principe tous les deux ans, afin que puisse être constitué et tenu à jour par l'inspection de l'agence française sanitaire des produits de santé un dossier sur la mise en conformité aux bonnes pratiques de laboratoire de ces installations.

Des vérifications d'études sont également menées par les inspecteurs de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé de manière détaillée. Les principes généraux de conduite des vérifications d'études détaillées sont présentées à titre d'informations en chapitre 3 de ce document, mais ces vérifications seront adaptées pour chaque inspection.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé tient dûment compte des résultats des inspections d'installations d'essai et des vérifications d'études par un Etat membre de l'union européenne, sans préjudice des dispositions décrites au sixième alinéa de cette introduction, pour déterminer le degré de conformité de ces installations aux principes de bonnes pratiques de laboratoire.

Ces dispositions s'appliquent, dans la mesure du possible, et notamment afin d'éviter tout risque de double emploi selon le principe de protection des animaux de laboratoire, à la validité des données résultant d'essais conduits selon les bonnes pratiques de laboratoire.

Lorsque l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé estime qu'une installation d'essai située en France et qui déclare respecter les bonnes pratiques de laboratoire ne s'y conforme pas en réalité, au point que l'intégrité ou l'authenticité des études que celle-ci effectue risquent d'être compromises, elle en informe immédiatement la Commission des Communautés européennes.

Un Etat membre de l'Union européenne peut demander au directeur de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé des informations sur le degré de conformité aux bonnes pratiques de laboratoire d'une installation d'essai et demander notamment une vérification d'étude, éventuellement accompagnée d'une nouvelle inspection.

De la même façon, le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé peut demander ces informations aux autorités compétentes d'un Etat membre.

Lorsque la vérification d'étude a été réalisée, un compte rendu complet des conclusions est établi et adressé à l'autorité compétente de l'Etat membre demandeur.

Au cas où l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et les autorités compétentes de l'autre Etat membre ne parviendraient pas à un accord, la Commission et les autres Etats membres sont informés et les motifs de désaccord sont précisés.

Les Etats membres de l'Union européenne sont informés des résultats des évaluations de la conformité aux bonnes pratiques de laboratoire des installations d'essai situées sur le territoire de chaque Etat. Un rapport relatif à l'application de bonnes pratiques de laboratoire est réalisé annuellement et contient une liste des installations d'essai incluses dans le programme de contrôle, la date à laquelle les inspections se sont déroulées et un bref résumé des conclusions des inspections. Ce rapport est transmis au plus tard le 31 mars par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé à la Commission des Communautés européennes.

1. Inspections des installations d'essai

Des inspections visant à vérifier la mise en conformité aux principes de bonnes pratiques de laboratoire peuvent être effectuées dans toute installation d'essai où sont obtenues, en vue de leur soumission aux autorités réglementaires compétentes, des données concernant la sécurité des éléments d'essai. Dans certain cas, les inspecteurs peuvent avoir besoin de l'aide de spécialistes de disciplines particulières.

Compte tenu de la grande diversité des installations d'essai (s'agissant tant de l'agencement des locaux que de la structure administrative) et des différents types d'études rencontrés lors des inspections, le jugement des inspecteurs chargés d'évaluer le degré et l'ampleur de la conformité aux principes relatifs aux bonnes pratiques de laboratoire est essentiel. Il n'en reste pas moins que les inspecteurs doivent s'efforcer d'adopter une démarche uniforme pour évaluer si, dans le cas d'une installation d'essai précise ou d'une étude particulière, un degré de conformité adéquat est atteint pour chaque principe de bonnes pratiques de laboratoire.

Dans les chapitres suivants, des recommandations sont données sur les divers aspects de l'installation d'essai, y compris ceux relatifs à son personnel et aux procédures qui sont susceptibles d'être examinées par les inspecteurs. Dans chacun des chapitres, l'objet visé est indiqué et les points précis qui pourraient faire l'objet d'un examen lors d'une inspection d'installation d'essai sont énumérés à titre d'exemple. Ces listes ne sont pas exhaustives et ne sauraient être considérées comme telles.

L'examen du plan scientifique de l'étude et de l'interprétation des résultats obtenus dans les études portant sur les risques pour la santé humaine et l'environnement ne relève pas de l'inspection de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Ces questions sont du ressort des autorités réglementaires auxquelles les données sont soumises à des fins d'évaluation et réglementation.

Les inspections des installations d'essai et les vérifications d'études perturbent inévitablement les activités normales de ces installations. Les inspecteurs effectuent alors leur travail de façon méthodique et selon un plan soigneusement établi et, dans la mesure du possible, tiennent compte des souhaits de la direction de l'installation d'essai quant aux heures auxquelles ils peuvent se rendre dans certaines parties de l'installation.

Les inspecteurs veillent à ce que tout document confidentiel, ayant une valeur commerciale, auquel ils ont accès ne soit vu que par le personnel autorisé.

2. Procédures d'inspection

2.1. Préinspection

Objet : faire connaître aux inspecteurs l'installation d'essai soumise à inspection, notamment sa structure administrative, l'agencement de ses locaux et l'éventail des études qui y sont effectuées.

Avant d'effectuer une inspection d'installation d'essai ou une vérification d'étude, il est nécessaire que les inspecteurs se familiarisent avec l'installation qu'ils vont visiter. Pour cela, ils passent en revue toutes les informations existantes sur l'installation d'essai.

Ces informations peuvent comprendre les rapports d'inspection antérieurs, le plan des locaux, les organigrammes, des rapports d'étude, des plans d'étude, un curriculum vitae (CV) du personnel. Ces documents apporteront des renseignements sur :

- la nature, les dimensions et l'agencement de l'installation d'essai;
- l'éventail des études susceptibles d'être rencontrées au cours de l'inspection et
- la structure administrative de l'installation d'essai.

Ces renseignements sont également donnés dans le dossier "état des lieux" établi par chaque installation d'essai suivant un format communiqué par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé; il est recommandé de transmettre aux inspecteurs ce dossier complété au moins deux semaines avant le début de l'inspection.

Les inspecteurs notent également les carences éventuelles des inspections précédentes. Lorsque aucune inspection d'installation d'essai n'a été réalisée auparavant, il est possible d'effectuer une visite de préinspection afin d'obtenir les renseignements pertinents.

La direction de l'installation d'essai est normalement, sauf décision contraire du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, informée de la date et de l'heure d'arrivée des inspecteurs, de l'objectif et de la durée prévue de la visite d'inspection.

Elle peut ainsi veiller à ce que le personnel concerné soit présent et que la documentation appropriée soit disponible. Dans les cas où des documents ou dossiers particuliers doivent être examinés, il peut être utile d'en informer l'installation d'essai à l'avance afin que celle-ci puisse les communiquer immédiatement aux inspecteurs au cours de leur visite.

2.2. Réunion préliminaire

Objet : informer la direction et le personnel des raisons de l'inspection de l'installation d'essai ou de la vérification d'étude qui va avoir lieu. Cette réunion permet d'identifier les secteurs de l'installation d'essai, les études choisies pour vérification, les documents et les membres du personnel susceptibles d'être concernés.

Les détails administratifs et pratiques d'une inspection d'installation d'essai ou d'une vérification d'étude sont examinés avec la direction de cette installation au début de la visite.

A la réunion préliminaire, les inspecteurs :

- présentent dans leurs grandes lignes l'objet et la portée de leur visite;
- indiquent la documentation dont ils ont besoin pour procéder à l'inspection de l'installation d'essai telle que listes des études en cours et terminées, plans des études modes opératoires normalisés, rapports d'études, etc. C'est à ce stade qu'il convient de décider de l'accès aux documents pertinents et, le cas échéant, de prendre des dispositions permettant leur reproduction;
- demandent des précisions ou des informations sur la structure administrative (organisation) et le personnel de l'installation d'essai;
- demandent des informations sur la conduite parallèle d'études qui ne sont pas soumises aux principes de bonnes pratiques de laboratoires dans les secteurs de l'installation où sont menées les études soumises aux principes de bonnes pratiques de laboratoires :

- procèdent à une première détermination des parties de l'installation d'essai concernées par l'inspection;
- décrivent des documents et spécimens qui sont nécessaires pour l'étude (les études) en cours ou terminée(s) sélectionnée(s) en vue d'une vérification d'étude;
- indiquent qu'une réunion de clôture aura lieu à la fin de l'inspection.

Avant de mener plus loin l'inspection, il est souhaitable que les inspecteurs prennent contact avec le service chargé de l'assurance de la qualité (AQ).

En règle générale il est utile que les inspecteurs soient accompagnés par un membre du service interne chargé de l'assurance de la qualité lors de la visite d'une installation d'essai.

Les inspecteurs peuvent éventuellement demander qu'une pièce leur soit réservée pour examiner les documents et pour d'autres activités.

2.3. Organisation et personnel

Objet : déterminer si l'installation d'essai dispose d'un personnel qualifié, de ressources en personnel et de services de soutien suffisants pour la diversité et le nombre des études entreprises ; vérifier que la structure administrative est appropriée et que la direction a mis en place pour son personnel une politique de formation et de surveillance sanitaire, adaptée aux études entreprises dans l'installation d'essai.

La direction est invitée à fournir certains documents, tels que :

- un plan des locaux;
- les organigrammes de la gestion de l'installation et de son organisation au plan scientifique;
- les CV du personnel impliqué dans la ou les catégories d'études choisies pour vérification;
- la ou les listes des études en cours et terminées ainsi que les informations sur la nature de l'étude, les dates de début et de fin des expériences et des études, les systèmes d'essai, les méthodes d'administration ou d'application de l'élément d'essai et le nom du directeur de l'étude;
- la politique suivie en matière de surveillance sanitaire du personnel;
- des descriptions de tâches ainsi que des dossiers sur les programmes de formation du personnel;
- un index des modes opératoires normalisés de l'installation d'essai;
- les modes opératoires normalisés spécifiques en rapport avec les études ou les procédures inspectées ou vérifiées;
- les listes des directeurs d'études et des donneurs d'ordre impliqués dans les études vérifiées.

Les inspecteurs vérifient, en particulier :

- les listes des études en cours et terminées pour évaluer le volume des travaux entrepris par l'installation d'essai;

- l'identité et les qualifications des directeurs d'études, du responsable du service d'assurance de la qualité, ainsi que celles d'autres membres du personnel;
- l'existence de modes opératoires normalisés pour tous les domaines d'essais pertinents.

Remarque : Si la direction ou le personnel d'assurance de la qualité sont localisés dans des installations extérieures à l'installation d'essai, il convient de préciser la localisation de ce personnel (cela peut être le cas également du personnel d'autres installations d'essai intervenant dans les études de sécurité) ainsi que sa place dans la hiérarchie. Si nécessaire, les inspecteurs procéderont à une vérification des organismes prestataires de service.

2.4. Programme d'assurance de la qualité

Objet : déterminer si la direction de l'installation d'essai dispose de systèmes appropriés pour s'assurer que les études sont conduites en accord avec les principes de bonnes pratiques de laboratoire.

Le responsable du service AQ est invité à faire la démonstration des systèmes et des méthodes prévus pour l'audit et la vérification de la qualité des études, ainsi que du système utilisé pour enregistrer les observations effectuées lors de la vérification de la qualité. Les inspecteurs vérifient :

- les qualifications du responsable AQ et de tout le personnel du service placé sous sa direction;
- l'indépendance du service AQ par rapport au personnel participant aux études;
- la façon dont le service AQ programme et effectue les audits et dont il vérifie les phases critiques relevées dans une étude, ainsi que les ressources disponibles pour les activités d'audit et de vérification de la qualité;
- les dispositions prévues pour assurer la vérification sur la base d'échantillons dans le cas où la durée des études est si brève qu'il est impossible de vérifier chacune d'entre elles;
- l'ampleur et la précision des vérifications d'assurance de la qualité lors de la réalisation pratique de l'étude;
- l'ampleur et la précision des vérifications d'assurance de la qualité appliquées aux tâches courantes de l'installation d'essai;
- les procédures d'assurance de la qualité applicables à la vérification du rapport final, afin de veiller à ce que celui-ci soit conforme aux données brutes;
- la notification à la direction et au directeur de l'étude, par le service AQ, des problèmes de nature à altérer la qualité ou l'intégrité d'une étude;
- les mesures prises par le service AQ lorsque des écarts sont constatés;
- le rôle de l'AQ (le cas échéant) dans le cas où des études sont effectuées en partie ou en totalité dans des organismes prestataires de service;
- la contribution (le cas échéant) du service AQ à l'examen, la révision et la mise à jour des modes opératoires normalisés.

2.5. Installations

Objet : déterminer si les dimensions, l'agencement et la localisation de l'installation d'essai, tant à l'intérieur qu'à l'extérieur, permettent de répondre aux exigences des études entreprises. Les inspecteurs vérifient :

- que l'agencement de l'installation d'essai permet une séparation suffisante des différentes activités de manière que, par exemple, les éléments d'essai, les animaux, les régimes alimentaires, les spécimens pathologiques, etc. d'une étude ne puissent être confondus avec ceux d'une autre;
- qu'il existe des procédures de contrôle et de surveillance des conditions d'environnement et qu'elles opèrent convenablement dans les zones les plus importantes, comme l'animalerie et les autres salles réservées aux systèmes d'essai, les aires de stockage des éléments d'essai et les secteurs de l'installation d'essai;
- que l'entretien général des diverses installations est suffisant et qu'il existe des procédures de lutte contre les nuisibles, en cas de besoin.

2.6. Soins, logement et confinement des systèmes d'essai

Objet : déterminer si, dans le cas d'études sur les animaux de laboratoire ou d'autres systèmes d'essai, l'installation d'essai dispose d'un équipement approprié et des conditions suffisantes pour assurer leur soins, leur logement et leur confinement, de manière à prévenir le stress et autres problèmes qui pourraient affecter les systèmes d'essai et donc la qualité des données.

Une installation d'essai peut réaliser des études nécessitant divers systèmes d'essai chimiques, physiques ou biologiques. Le type de systèmes d'essai utilisé détermine les aspects relatifs aux soins, au logement et au confinement que les inspecteurs vérifient.

Les inspecteurs vérifient selon les systèmes d'essai :

- que les installations sont adaptées aux systèmes d'essai utilisés et aux exigences de l'essai à effectuer;
- que des dispositions sont prévues pour mettre en stabilisation (ou isolement) les animaux et les végétaux le nécessitant et qu'elles fonctionnent de manière satisfaisante;
- que des dispositions sont prévues pour isoler les animaux (ou les autres éléments d'un système d'essai, le cas échéant) dont on sait ou dont on soupçonne qu'ils sont malades ou porteurs de maladies ou d'agents pathogènes;
- qu'un contrôle et des registres appropriés sont prévus sur la santé, le comportement ou d'autres aspects, en fonction des caractéristiques du système d'essai;
- que l'équipement destiné à assurer les conditions d'environnement requises pour chaque système d'essai est adéquat, bien entretenu et efficace;
- que les cages, râteliers, réservoirs et autres récipients, ainsi que les autres équipements accessoires sont maintenus dans un état de propreté suffisant;
- que les analyses visant à vérifier les conditions d'environnement et les systèmes de soutien sont effectuées de la façon requise;
- qu'il existe des procédures de suivi des soins et des procédures d'autopsie;
- qu'il existe des dispositifs adaptés et respectant les dispositions réglementaires en vigueur pour l'enlèvement et l'évacuation des déchets animaux et des résidus des

systèmes d'essai et que des dispositifs sont utilisés de façon à réduire au minimum l'infestation par les parasites, les odeurs, les risques de maladies et la contamination de l'environnement;

- que des aires de stockage sont prévues pour les aliments pour animaux ou des produits équivalents, pour tous les systèmes d'essai; que ces aires ne sont pas utilisées pour stocker d'autres matériels tels que les éléments d'essai, produits chimiques de lutte contre les parasites ou désinfectants, et qu'elles sont séparées des zones abritant les animaux ou les autres systèmes d'essai;
- que les aliments et les litières stockés sont à l'abri de conditions néfastes d'environnement, d'infestation et de contamination.

Pour les animaux de laboratoire utilisés comme systèmes d'essai le respect du décret n° 87-848 du 19 octobre 1987 transposant la directive n° 86/609/CEE du Conseil des Communautés européennes du 24 novembre 1986 relative à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques, ainsi que les dispositions de l'annexe I de l'arrêté du 19 avril 1988 fixant les conditions d'agrément, d'aménagement et de fonctionnement des établissements d'expérimentation animale et l'arrêté du 23 novembre 1988 relatif à la mise en œuvre du contrôle des établissements détenant des animaux, sont contrôlés par les inspecteurs.

2.7. Appareils, matériels, réactifs et spécimens

Objet : déterminer si l'installation d'essai dispose d'appareils en bon état de marche, convenablement situés, en quantité suffisante et de capacité adéquate pour répondre aux exigences des essais qui y sont effectués et s'assurer que les matériels, les réactifs et les spécimens sont correctement étiquetés, utilisés et stockés.

Les inspecteurs vérifient :

- que les appareils sont propres et en bon état de marche;
- que des registres ont été tenus sur le fonctionnement, l'entretien, la vérification, l'étalonnage et la validation des équipements et des appareils de mesure (y compris les systèmes informatisés);
- que les matériels et les réactifs chimiques sont correctement étiquetés et stockés dans des bonnes conditions et que les dates de péremption sont respectées. Les étiquettes des réactifs en indiquent l'origine, la nature, la concentration et d'autres informations pertinentes;
- que l'identification des spécimens permet l'identification du système d'essai, de l'étude effectuée, de la nature et de la date de prélèvement du spécimen;
- que les appareils et les matériels utilisés n'altèrent pas de façon appréciable le système d'essai;
- que toute défaillance de l'équipement ne peut conduire à une contamination des éléments d'essai ou de référence, à des stress incontrôlés sur le système d'essai ou à des résultats erronés;
- que si le même équipement est utilisé pour mélanger l'élément d'essai et l'élément de référence dans l'aliment, des procédures sont prévues pour prévenir toute contamination croisée.

2.8. Systèmes d'essai

Objet : déterminer s'il existe des modes opératoires normalisés appropriés pour la manipulation et le contrôle des divers systèmes d'essai requis par les études entreprises dans l'installation d'essai, par exemple des systèmes chimiques, physiques ou biologiques.

2.8.1. Systèmes d'essai physiques et chimiques

Les inspecteurs vérifient :

- que la stabilité des éléments d'essai et de référence a été déterminée conformément aux prescriptions éventuelles du plan de l'étude et que les éléments de référence visés dans les plans d'essai ont été utilisés;
- que dans les systèmes automatisés, les données obtenues sous forme de graphiques, de courbes d'enregistrement ou de sorties d'Imprimante ont été classées comme données brutes et archivées.

2.8.2. Systèmes d'essai biologiques

Prenant en compte les points pertinents ci-dessus relatifs au soin, au logement et au confinement des systèmes d'essai biologiques, les inspecteurs vérifient :

- que les systèmes d'essai correspondent à ce qui est défini dans le plan de l'étude;
- que les systèmes d'essai sont identifiés de façon adéquate ci, si cela est nécessaire et approprié de manière univoque tout au long de l'étude, qu'il existe des registres sur la réception et sur le nombre de systèmes d'essai reçus, utilisés, remplacés ou rejetés, largement étayés de pièces justificatives;
- que les logements ou les récipients des systèmes d'essai sont correctement identifiés avec toutes les informations nécessaires;
- qu'il existe une séparation suffisante entre les études conduites sur les mêmes espèces animales (ou les mêmes systèmes d'essai biologiques) mais avec des éléments d'essai différents;
- que la séparation des espèces animales (et des autres systèmes d'essai biologiques) est assurée de manière satisfaisante, dans l'espace et dans le temps;
- que l'environnement des systèmes d'essai biologiques est tel qu'il est défini dans le plan de l'étude ou dans les modes opératoires normalisés, notamment en ce qui concerne la température ou les cycles lumière/obscurité;
- que les registres sur la réception, la manutention, le logement ou le confinement, le soin et l'évaluation de l'état de santé sont adaptés aux caractéristiques des systèmes d'essai;
- qu'il existe des registres sur l'examen, la stabilisation (ou isolement), la morbidité, la mortalité, le comportement, ainsi que sur le diagnostic et le traitement des affections des systèmes d'essai ou sur d'autres aspects analogues adaptés à chaque système d'essai;
- que des dispositions sont prévues pour l'élimination satisfaisante des systèmes d'essai à l'issue des essais.

2.9. Eléments d'essai et de référence

Objet : déterminer si l'installation d'essai dispose de modes opératoires normalisés destinés :

- i) A assurer que la nature, la concentration, la quantité et la composition des éléments d'essai et de référence sont conformes aux prescriptions et
- ii) A réceptionner et à stocker correctement les éléments d'essai et de référence.

Les inspecteurs vérifient :

- qu'il existe des registres (indiquant l'identité de la personne responsable) sur la réception, ainsi que sur la manutention, l'échantillonnage, l'utilisation et le stockage des éléments d'essai et de référence;
- que les récipients des éléments d'essai et de référence sont correctement étiquetés;
- que la gestion du stock des éléments d'essai et de référence est assurée;
- que les conditions de stockage sont à même de préserver la concentration, la pureté et la stabilité des éléments d'essai et de référence;
- lorsqu'il y a lieu, que des registres sont tenus pour déterminer l'identité, la pureté, la composition et la stabilité des éléments d'essai et de référence et pour en prévenir la contamination;
- lorsqu'il y a lieu, qu'il existe des modes opératoires normalisés pour la détermination de l'homogénéité et de la stabilité des mélanges contenant des éléments d'essai et de référence;
- lorsqu'il y a lieu, que des registres sont tenus sur les spécifications des véhicules et des aliments utilisés comme véhicule;
- lorsqu'il y a lieu, que les récipients contenant des mélanges (ou des dilutions) des éléments d'essai ou de référence sont étiquetés et que des registres sont tenus sur l'homogénéité et la stabilité de leur contenu;
- que des échantillons de chaque lot d'éléments d'essai et de référence ont été prélevés à des fins d'analyse et qu'ils ont été conservés pendant une durée appropriée pour toutes les études, à l'exception des études à court terme;
- que des modes opératoires normalisés sont prévus pour la formulation des éléments d'essai et de référence de façon à éviter les erreurs d'identification et la contamination croisée.

2.10. Modes opératoires normalisés

Objet : déterminer si l'installation d'essai dispose de modes opératoires normalisés écrits pour tous les aspects importants de ses activités, compte tenu du fait qu'il s'agit là d'un des principaux moyens pour la direction de contrôler les activités l'installation d'essai. Ces modes opératoires ont un rapport direct avec les aspects les plus courants des essais menés par l'installation d'essai.

Les inspecteurs vérifient :

- que chaque secteur de l'installation d'essai a un accès immédiat à des exemplaires agréés des modes opératoires normalisés appropriés;
- qu'il y a des procédures pour la création, la diffusion, la révision et la mise à jour des modes opératoires normalisés, que tout amendement ou changement dans les modes opératoires normalisés a été agréé et daté;

- que des dossiers chronologiques des modes opératoires normalisés sont tenus à jour;
- que des modes opératoires normalisés sont disponibles pour les activités suivantes et éventuellement pour d'autres activités :

- i) Réception, identification, étiquetage, manutention, échantillonnage, utilisation, stockage et, s'il y a lieu, détermination de la pureté, de la composition et de la stabilité des éléments d'essai et de référence;
- ii) Utilisation, entretien, nettoyage, étalonnage, vérification et validation des appareils de mesure, des systèmes informatisés et des équipements de régulation des conditions ambiantes;
- iii) Préparation des réactifs et dosage des préparations;
- iv) Tenue de registres, établissement de rapport, stockage et consultation des registres et rapports;
- v) Préparation et régulation des conditions ambiantes des zones contenant le système d'essai;
- vi) Réception, transfert, localisation, caractérisation, identification et entretien des systèmes d'essai;
- vii) Manipulation des systèmes d'essai avant, pendant et à la fin de l'étude;
- viii) Elimination des systèmes d'essai;
- ix) Utilisation d'agents de lutte contre les nuisibles et d'agents nettoyeurs;
- x) Opérations liées au programme d'assurance de la qualité.

Les inspecteurs peuvent demander la liste complète des modes opératoires normalisés écrits de l'installation d'essai ainsi que des extraits représentatifs de ces modes opératoires.

2.11. Réalisation de l'étude

Objet : vérifier qu'il existe des plans d'études écrits et que les plans et le déroulement des études sont en conformité avec les principes de bonnes pratiques de laboratoire.

Les inspecteurs vérifient :

- que le plan de l'étude a été signé par le directeur de l'étude;
- que toutes les modifications apportées au plan de l'étude ont été signées et datées par le directeur de l'étude;
- que la date d'agrément du plan de l'étude par le donneur d'ordre a été enregistrée;
- que les mesures, les observations et les examens sont réalisés conformément au plan de l'étude et aux modes opératoires normalisés appropriés;
- que les résultats de ces mesures, observations et examens ont été enregistrés de manière directe, rapide, précise, indélébile et lisible et qu'ils ont été signés (ou paraphés) et datés;
- que toutes les modifications apportées aux données brutes, y compris à celles mises en mémoire sur ordinateur, ne se superposent pas aux mentions précédentes, indiquent la raison, la date de la modification et l'identité de la personne qui y a procédé ; que les données obtenues par ordinateur ou mises en mémoire sont identifiées et que les procédures de sauvegarde ou de protection contre les amendements non autorisés sont appropriées;
- que les systèmes informatisés utilisés dans le cadre de l'étude sont fiables, exacts et ont été validés;
- que tous les événements imprévus consignés dans les données brutes ont été étudiés et évalués;

- que les résultats présentés dans les rapports de l'étude sont concordants et complets et qu'ils reflètent correctement les données brutes.

2.12. Etablissement du rapport sur les résultats de l'étude

Objet : vérifier que les rapports finals sont établis en conformité avec les principes de bonnes pratiques de laboratoire.

Lorsqu'ils examinent un rapport final, les inspecteurs vérifient :

- qu'il est signé et daté par le directeur de l'étude attestant qu'il prend la responsabilité de la validité de l'étude et précisant dans quelle mesure elle respecte les principes relatifs aux bonnes pratiques de laboratoire;
- qu'il est signé et daté par les autres scientifiques spécialisés, si des rapports émanant des rapports de ces chercheurs dans les disciplines auxquelles l'étude fait appel y sont inclus;
- qu'une attestation de l'assurance de la qualité figure dans le rapport, qu'elle est signée et datée;
- que les amendements éventuels ont été apportés par la personnel compétent;
- que le rapport donne la liste des emplacements dans les archives de tous les échantillons spécimens et données brutes.

2.13. Stockage et conservation des enregistrements et des matériels

Objet : déterminer si l'installation d'essai a établi des registres et des rapports adéquats et si des dispositions appropriées ont été prises pour assurer le stockage et la conservation en toute sécurité des documents et des matériels.

Les inspecteurs vérifient :

- l'identité du (ou des) individu(s) responsable(s) des archives;
- les salles d'archives servant au stockage des plans études, des données brutes (y compris celles obtenues dans le cadre d'études réalisées selon les bonnes pratiques de laboratoire ayant été interrompues), des rapports finals, des échantillons des éléments d'essai et de référence et des spécimens, ainsi que des registres sur les qualifications et la formation du personnel;
- la procédure de consultation du matériel archivé;
- les procédures qui limitent l'accès aux archives au personnel autorisé et les registres où figure le nom des personnes ayant accès aux différents matériels et enregistrements archivés;
- qu'un index des matériels retirés des archives ou à l'inverse rentrés, est tenu;
- que les documents et les matériels sont conservés pendant le temps nécessaire et approprié et que des mesures sont prises pour éviter qu'ils ne soient perdus ou endommagés par le feu, par des conditions ambiantes nocives, etc...

3. Vérifications d'études

En général, les inspections d'installations d'essai comportent entre autres des vérifications d'études qui consistent en de brefs examens d'études en cours ou complétées.

Des vérifications d'études particulières sont également souvent requises par les autorités réglementaires ; celles-ci peuvent être effectuées indépendamment d'inspections d'installations d'essai.

En raison de la grande diversité des études qui peuvent être ainsi vérifiées, il convient de ne donner que des indications d'ordre général, et les inspecteurs et autres personnes prenant part à la vérification exerceront toujours leur jugement sur la nature et la portée des examens qu'ils effectueront. Leur but est de reconstruire l'étude en comparant le rapport final au plan de l'étude, aux modes opératoires normalisés, aux données brutes et autres documents archivés.

Dans certains cas, les inspecteurs peuvent avoir besoin de l'aide d'experts pour mener efficacement une vérification d'étude ; par exemple, lorsqu'ils doivent examiner au microscope des coupes de tissus.

Lorsqu'ils effectuent une vérification d'étude, les inspecteurs :

- recueillent le non la description des tâches et le résumé de la formation et de l'expérience de certains membres du personnel engagés dans l'étude ou les études, tels que le directeur de l'étude et les scientifiques spécialisés;
- s'assurent qu'il existe un nombre suffisant de personnes formées dans les domaines se rapportant à l'étude ou aux études entreprises;
- déterminent les différents appareils ou équipements spéciaux utilisés dans l'étude et examinent les registres relatifs à la calibration, à l'entretien et au service de ces équipements;
- examinent les registres relatifs à la stabilité des éléments d'essai, aux analyses de ces éléments et des préparations, aux analyses d'aliments;
- essaient de déterminer, dans la mesure du possible à travers un entretien les tâches dévolues à des personnes choisies participant à l'étude, pour savoir si ces personnes ont disposé de suffisamment de temps pour accomplir les tâches qui leur étaient assignées dans le plan de l'étude;
- se procurent des exemplaires de tous les documents décrivant les procédures de contrôle ou faisant partie intégrante de l'étude, notamment :

i) Le plan de l'étude;

ii) Les modes opératoires normalisés en vigueur à l'époque où l'étude a été faite;

iii) Les registres, carnets de laboratoire, dossiers, fiches de travail, sorties d'imprimante, etc.. la vérification des calculs. le cas échéant;

iv) les documents relatifs aux déviations;

v) Le rapport final ;

- s'assurent que le plan de l'étude et les modifications autorisées ont été respectées ;
- s'assurent de la cohérence de l'ensemble des données;

Dans les études pour lesquelles des animaux (par exemple des rongeurs ou d'autres mammifères sont utilisés, les inspecteurs examinent ce qu'il advient d'un certain pourcentage d'animaux depuis leur entrée dans l'installation d'essai jusqu'à leur autopsie. Ils accordent une attention particulière aux dossiers concernant :

- le poids corporel des animaux, les quantités d'eau et d'aliments ingérées s'il y a lieu, la préparation et l'administration des doses, etc;
- les observations cliniques et les résultats d'autopsie;

- les examens biologiques;
- la pathologie.

4. Fin de l'inspection

A la fin de la mission d'inspection, les inspecteurs discutent leurs premières conclusions avec les représentants de l'installation d'essai au cours d'une réunion de clôture d'inspection. Les observations formulées à la suite de la mission d'inspection sont communiquées, sous forme d'un rapport d'inspection, au responsable de l'installation d'essai par le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, conformément aux dispositions de l'article R. 793-19 du code de la santé publique. Le directeur de l'installation d'essai inspectée peut faire valoir ses observations dans un délai de quinze jours. Les inspecteurs peuvent répliquer à ces observations.

Les inspecteurs s'assurent auprès du responsable de l'installation d'essai que des mesures seront prises pour remédier à l'ensemble des anomalies; décelées au cours de l'inspection.

Les inspecteurs peuvent se rendre à nouveau dans l'installation d'essai après un certain temps afin de vérifier que les mesures nécessaires ont été prises.

Si une inspection fait apparaître un grave écart par rapport aux principes de bonnes pratiques de laboratoire, et si les inspecteurs estiment que cet écart peut avoir compromis l'intégrité ou l'authenticité de l'étude vérifiée ou d'autres études réalisées dans l'installation d'essai, ils le notifient aux services compétents de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Les mesures prises par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé dépendront de la nature et de l'ampleur du manquement au respect des principes de bonnes pratiques de laboratoire.

Après l'inspection d'une installation d'essai, un certificat d'évaluation de la conformité aux bonnes pratiques de laboratoire est établi, qui indique la date d'inspection et le statut de conformité de l'installation d'essai.