

# Bioéquivalence : Enjeux et Défis Tunis 5-6 avril 2019

## Audit et revue des données

J-M. Cardot

Université Clermont Auvergne

28 place H. Dunant

63001 Clermont-Fd France

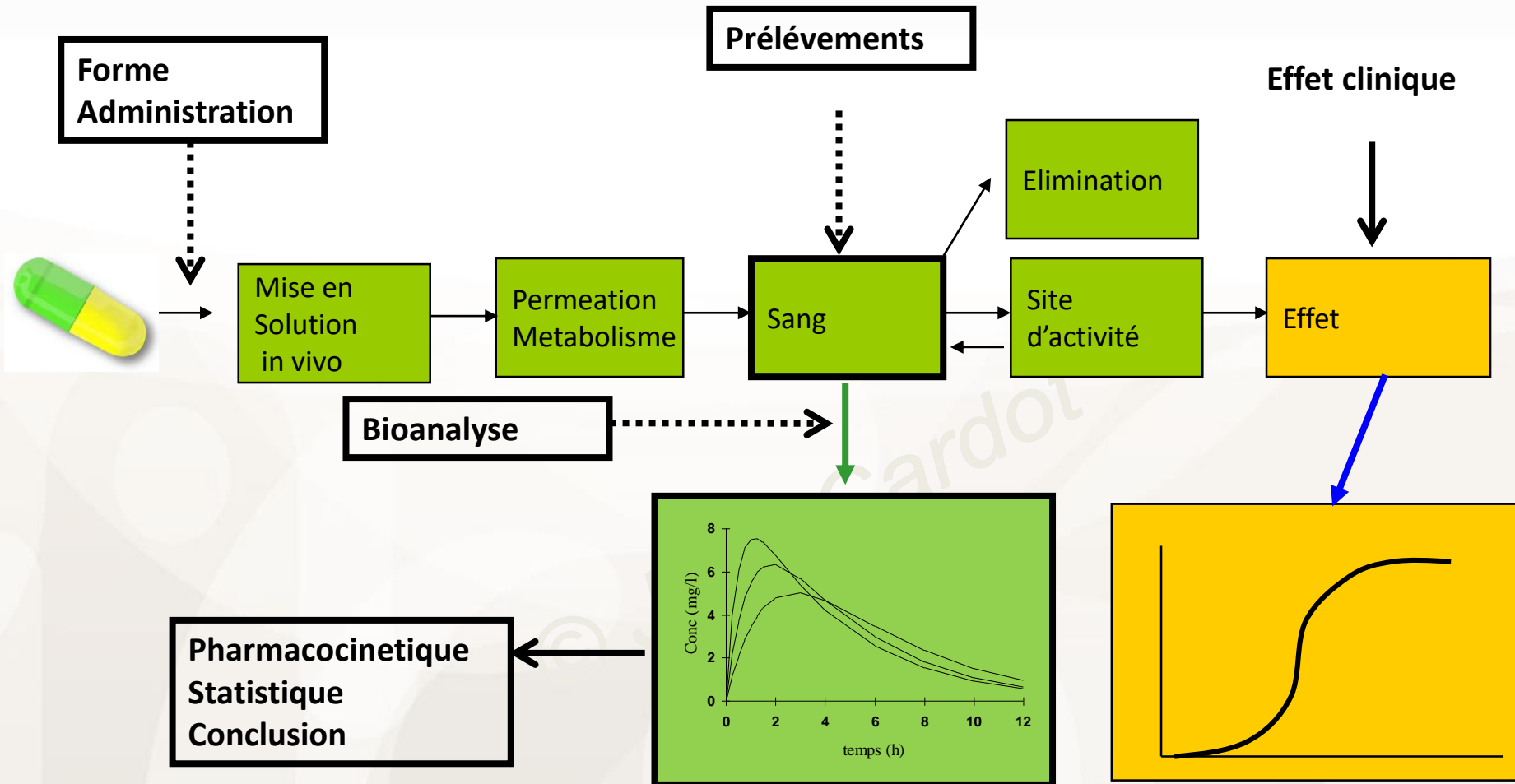
Email: [j-michel.CARDOT@uca.fr](mailto:j-michel.CARDOT@uca.fr)

L'auteur déclare conseiller des laboratoires pharmaceutiques dont Sanofi, Novartis, Sandoz, GSK, Roche, Substipfram, Abbott, Biogaran, Fresenius, UCB

# Audit et revue des données

© J-M. Cardot

# Bioéquivalence



# Études de bioéquivalences

- Compare la Biodisponibilité :
  - Quantité qui atteint le sang à partir de la forme
  - Vitesse d'entrée dans l'organisme
- En pratique
  - AUC
  - Cmax/Tmax

# Les données

- Sans la qualité des données, l'étude n'a pas de valeur
  - Administration
  - Respect du protocole
  - Respect des procédures et directives
  - Prélèvements effectués en accord avec protocole
  - Qualité de la bioanalyse
  - Règle exclusion des sujets
  - Etc...

# Responsabilités

- De la part du promoteur
- De la part de la CRO
- De la part des autorités

© J-M. Cardot

Description	Sponsor	CRO
A. Project Management		
EUDRACT number application		X
IMPD CTA Contract	X	X
Preparation of Protocol, Protocol Synopsis, Informed Consent, CRF	X approves	X
Drafting amendments	X approves	X
Printing CRFs		X
Printing/duplication of other study related documentation		X
Protocol and other study-related documents Submission and Correspondence – Ethics Committee and Health Authorities		X
Principal Investigator		X
Clinical Investigators		X
Subject Recruitment and Remuneration		X
Executing of Clinical Study		X
Completion of CRFs		X
Compilation of Trial Documentation File		X
Preparation of Investigator File		X
Selection of pathology laboratory and performance of safety analysis		X
Subject Insurance	X	
Drafting and sending of reports		X
Report template		X
Clinical report	X approves	X
Financial aspects	X	X

B. Quality Management		
Monitoring (internal)		X
Monitoring (external)	X	
Monitoring reports/follow-up letters	X	
Quality Assurance (in house)		X

© J-M. Cardot



C. Study Medication		
Importation	X	X
Certificate of Analysis	X	
Dispensing	X	
Handling and Storage		X
Accountability		X
D. Study site		
Principle investigator selection		X
Collection of CVs of clinical investigator and co-investigators (in English)		X
Site staff training		X
Start-up meeting		X
Setting timelines		X
Site management		X
Advertising for subjects		X
Subject recruitment		X
Ensuring eligibility and Informed Consent		X
SAE and SUSAR handling and reporting to Ethics Committee		X
SAE and SUSAR handling and reporting through EudraVigilance	X	
E. Data Management		
Double data (DD) entry		X
DD checking/verification		X
Randomization schedule		X
Print listings		X

F. Archiving		
Subject files		X (on site)
All remaining study documentation		X
G. Biological Samples		
Procurement of reference and internal standards		X
Plasma Sample Preparation		X
Sample Analysis		X
Validation Protocol and Validation Report	X approves	X
Analytical Report	X approves	X
PK and Statistical Report	X approves	X

# Protocole

© J-M. Cardot

# Le protocole

- Doit suivre toutes les règles en vigueur
- Suivre les BPC, sa structure est décrite dans les BPC
- Prévoir tous les cas (si possible) afin de n'avoir aucune ambiguïté

# Soumission, approbation

- Il est soumis à des comités d'éthiques indépendants
- Dans certains pays aux autorités en plus
- Ne peut être modifié ensuite que si des amendements sont déposés et approuvés (avant le début de l'étude en théorie)

# Audit(s)

© J-M. Cardot

# Avant le début de l'étude

- Le promoteur doit auditer le centre d'investigation clinique
- Veiller à l'existence de procédures et aux bons respects de celles-ci
- Vérifier les équipements en cas d'urgence
- S'assurer de la compétence du centre, des collaborateurs
- Vérifier les autorisations
- Vérifier le stockage des médicaments
- Vérifier la sécurisation des données
- Etc...

# Durant l'étude

- S'assurer que ce qui est fait est conforme au protocole et aux procédures
- Par exemple être présent lors de la 1<sup>ère</sup> administration
- Vérifier le respect du remplissage des cahiers d'observation (électronique ou papier)
- Vérifier le traitement des échantillons (centrifugation, congélation, règles de transports etc...)
- Etc...



# Après la phase clinique Avant la revue des données

- Procéder à une visite de clôture d'étude afin de s'assurer que tous les documents sont bien en ordre

© J-M. Cardot

# Circuit des données et revue des données avant la bioanalyse

© J-M. Cardot

# Les données hors bioanalyse

- Données nombreuses et diverses
  - Données sur les lots de médicaments
  - Analyses de biologie
  - Données démographiques
  - Données cliniques
  - Données sur les prélèvements (pas les concentrations)
  - Données de respect des conditions
  - Etc...

# Entrée des données

- Soit directement de manière électronique
- Soit manuellement à partir des cahiers d'observations
  - Double saisie, vérification
  - Vérification cohérence (ex âge vs date de naissance)
  - Etc...

# Revue de la base hors analytique

- Une fois l'étape de saisie terminée (données réputées exactes)
- Les déviations vs protocole sont toutes sorties
- Les observations pertinentes sont éditées
- Les sujets sortis d'études explicités

# Revue des données avant analytique

- Réunion
  - L'investigateur
  - L'ARC
  - Le sponsor
  - Le pharmacocinéticien et le statisticien
  - Les autres personnes impliquées dans l'étude
- Etude des déviations

# Revue suite

- Lors de cette revue seront statuées
  - Les déviations mineures, y compris les déviations de temps de prélèvement (91 minutes au lieu de 90), les valeurs hors normes de biologie ou de clinique (bpm 59 limite à 60), etc...
  - Les déviations majeures, y compris celles pouvant amener à exclure un sujet
- Déviations majeures : exemples
  - Vomissement après la prise (définir le temps)
  - Maladie du sujet (par ex : légère fièvre début P2)
  - Les non respects du protocole (prise de médicaments autres que ceux de l'étude, non respect de l'heure d'arrivée dans le centre, présence de drogue dans les urines, etc...)
  - Non respect des procédures (temps prélèvement manquant (ex pouvant impacter la Cmax), centrifugation, congélation, etc...)

# Revue suite

- Le mieux est de prévoir le maximum de cas dans le protocole
- C'est le dernier moment où l'on peut exclure un sujet, un échantillon: n'ayant pas les résultats de bio analyse on ne peut savoir si cette exclusion est favorable ou non au médicament test
- Après cette revue des données la bioanalyse peut débuter en aveugle : analyse sujet par sujet P1 puis P2 sans connaître le produit administré (test ou ref)



# Si pas de revue des données?

- Il faut garder tous les sujet et tous les prélèvements
- On ne peut plus exclure dès que la bio analyse a débuté

© J-M. Cardot

# Redosage en pharmacocinétique

- Ne peuvent être ré-analysés qu'en cas de problème technique avéré (problème injection etc...) et si la stabilité de l'échantillon est garantie
- Ne peuvent pas être ré-analysés car « ne correspondent pas à ce qui est attendu »
- En cas de redosage « pour vérifier » (!) la première mesure est gardée

# Conclusion

© J-M. Cardot

# Données

- Réelle valeur d'une étude = qualité du maillon le plus faible
- La qualité des données est fondamentale pour la qualité finale de l'étude
- La revue des données est le dernier moment pour exclure un sujet
- L'exclusion d'un sujet n'est plus possible dès que la bio analyse a débuté