



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER

Pharmacien et Recherche Clinique Centre investigateur

Présentation réalisée par:

- le groupe de travail « Formation » du Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation Sud-Ouest Outre-Mer Hospitalier (GIRCI SOHO)
à partir du support de formation élaboré par:
- le groupe de travail « Essais Cliniques » de la Commission des Pharmaciens de CHU, sous l'égide de la Conférence des Présidents de CME

Sommaire

- Objectifs de ce support d'auto-formation
- Abréviations
- Socle réglementaire
- Organisation générale Rôle de la Pharmacie dans la Recherche Clinique
- Déroulement des essais cliniques
- Gestion du ME

Objectifs de ce support d'auto-formation

- Ce support peut servir d'autoformation concernant le rôle de la pharmacie dans les essais cliniques d'un centre investigateur
- Il peut aussi être utilisé pour une présentation en face à face
- Vulgarisé, il s'adresse à tout public averti ayant une formation de base scientifique ou médicale, et il devra être complété pour tout approfondissement
- Il n'est pas validant en tant que formation aux BPC

Abréviations

- *ARS : Agence régionale de santé*
- *ARC : Attaché de recherche clinique*
- *BPC : Bonnes pratiques cliniques*
- *CRO : Clinical research organization*
- *DM(E) : Dispositif médical (expérimental)*
- *EC : Essai clinique*
- *IVRS : Interactive Voice Response System*
- *IWRS : Interactive Web Response System*
- *MDS : Médicaments dérivés du sang*
- *MRP : Médicaments radio pharmaceutiques*
- *MTI : Médicaments de thérapie innovantes*
- *ME : Médicaments Expérimentaux*
- *PUI : Pharmacie à Usage Intérieur*
- *UT : Unité de Traitement*

Socle réglementaire

- **Article L5126-1 Modifié par Ordonnance n°2016-1729 du 15 décembre 2016 -art. 1**

«Les PUI répondent aux besoins pharmaceutiques des personnes prises en charge par l'établissement

A ce titre, elles ont pour missions :

1°D'assurer la gestion, l'approvisionnement, la vérification des dispositifs de sécurité, la préparation, le contrôle, la détention, l'évaluation et la dispensation des **médicaments**, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1, **des dispositifs médicaux stériles** et des **médicaments expérimentaux ou auxiliaires** définis à l'article L. 5121-1-1, et d'en assurer la qualité ...»

- **BP de pharmacie hospitalière (arrêté du 22 juin 2001)**

Socle réglementaire

Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) – décision du 24 novembre 2006 (16) – JO du 30/11/2006.

- art 5.6.2 : Gestion du ME par les pharmacies à usage intérieur (PUI)
Lorsqu'une recherche est conduite dans un établissement de santé, le promoteur fait connaître préalablement pour information au directeur de l'établissement et, le cas échéant, au pharmacien chargé de la gérance de la pharmacie à usage intérieur les renseignements prévus respectivement aux articles R. 1123-63 et R. 1123-64 du CSP.

CSP: article L1121-16

Pendant la durée de la recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1, le promoteur fournit gratuitement les ME et, le cas échéant, les médicaments auxiliaires, les dispositifs médicaux utilisés pour les administrer, ainsi que les produits faisant l'objet de la recherche pour les recherches portant sur des produits autres que les médicaments.

Socle réglementaire

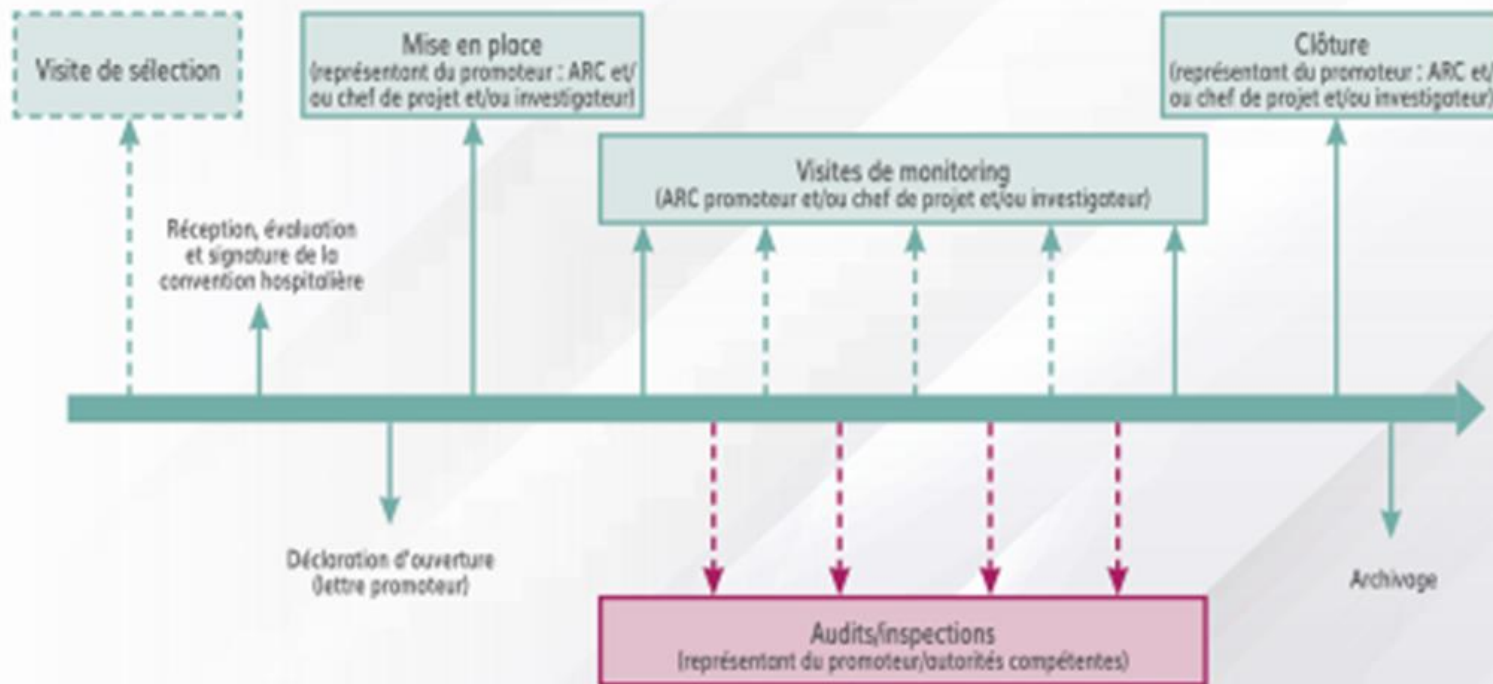
CSP – article L5126-5

Le pharmacien hospitalier est chargé d'assurer dans le respect des règles de fonctionnement de l'établissement, la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention, la dispensation des médicaments, produits ou objets, ainsi que des dispositifs médicaux stériles, y compris le cas échéant, des me, et d'en assurer la qualité.

Le pharmacien hospitalier peut être amené à réaliser les préparations rendues nécessaires par l'essai.

Organisation générale

Le déroulement général d'un EC, qu'il soit de promotion industrielle, académique ou institutionnelle, comporte plusieurs grandes étapes chronologiques obligatoires ou facultatives, intégrant une communication avec le promoteur de l'essai et l'investigateur.



Légende:

→ → Étapes obligatoires

----> Etapes facultatives



Les documents nécessaires à la gestion de l'étude

- Protocole
- Brochure investigateur / RCP
- Identité des investigateurs
- Avis favorable du CPP
- Autorisation de l'Autorité compétente
- Attestation d'assurance
- Certificats d'analyse et de libération des lots de ME
- Instructions concernant la détention, le conditionnement, la dispensation et utilisation des ME
- Procédure de levée d'aveugle (le cas échéant)

Déroulement de l'essai clinique

1. Visite de sélection de la pharmacie

- Organisée par le promoteur de l'essai
- Indispensable pour établir la faisabilité de l'essai, adéquation des moyens humains et techniques (évaluation réalisée à partir des documents fournis par le promoteur: protocole, brochure investigateur...)
- Réalisée sous la forme soit d'un entretien téléphonique, soit d'une visite sur site, par la personne mandatée (ARC/ chef de projet). Peut aussi se traduire par le remplissage d'un formulaire par le pharmacien

2. Information de la pharmacie sur l'ouverture de cet essai accompagné de l'envoi des documents de l'étude (art. R. 1123-63 et R. 1123-64)

Déroulement de l'essai clinique

3. Signature de la convention hospitalière

- La convention hospitalière bipartite (+/- tripartite) incluant les surcoûts pharmaceutiques doit être signée entre le promoteur et le centre investigateur (+/- structure tierce) avant le démarrage de l'essai
 - Dans le cas des essais à promotion industrielle multicentrique, les surcoûts sont fixés par le centre coordonnateur :
 - Grille standardisée de *surcoûts* selon le modèle de la convention unique (cf. Décret n° 2016-1538 du 16 novembre 2016 relatif à la convention unique pour la mise en œuvre des recherches à finalité commerciale impliquant la personne humaine dans les établissements de santé, les maisons et les centres de santé)
 - Arrêté du 16 novembre 2016 fixant le modèle de convention unique prévu à l'article R1121-4 du code de la santé publique
- Possibilité pour le pharmacien d'un centre investigateur d'adapter l'évaluation des surcoûts pharmaceutiques de la grille proposée par le pharmacien coordonnateur à l'activité pharmaceutique réelle dans l'essai clinique, selon les particularités du centre.
- Obligation pour le pharmacien de respect des délais de signature de la convention unique après évaluation

Déroulement de l'essai clinique

4. Après signature de la convention:

- La lettre d'ouverture des inclusions est envoyée par le promoteur au pharmacien de la PUI (copie Direction du centre)

Déroulement de l'essai clinique

5. Visite de mise en place

- A lieu obligatoirement après autorisation de l'essai par ANSM, avis favorable CPP et signature de la convention
- Réalisée par la personne mandatée par le promoteur
- A lieu sur le site investigateur ou par téléphone, ou par webconférence, le cas échéant
- Réunissant l'ensemble des acteurs et services impliqués dans la réalisation du projet sur ce centre notamment le pharmacien
- Donnant lieu à la remise du classeur pharmacie

Déroulement de l'essai clinique

Lors de cette visite:

- Le promoteur présente:
 - L'essai clinique et traitements de l'étude
 - Le Circuit du ME ou DME (capacités et conditions de stockage, système de sécurisation des locaux, traçabilité des températures, procédures qualité, circuit général des unités intra ou inter-sites, procédures d'approvisionnement/ réception des UT, modalités de levée d'aveugle)
 - Les procédures spécifiques si applicable (système d'IWRS, réapprovisionnement automatique...)
 - Les documents protocolaires (formulaire de comptabilité, ordonnances, formulaires de réapprovisionnement...)
 - Le Plan de monitoring prévisionnel
- Le pharmacie fournit:
 - CV, attestation BPC pharmaciens
 - Certifications calibration sondes de températures
 - Modèles de documents de compatibilité
 - Formulaire de délégation des tâches signé et documentation de la formation des personnels
 - Qualification des locaux Procédure de destruction des UT
 - Autorisation ARS si des opérations pharmaceutiques spécifiques sont nécessaires (ex ré étiquetage)

Déroulement de l'essai clinique

6. Visite de monitoring

- Systématiquement réalisée sur site par l'ARC promoteur (ou ARC mandataire d'une CRO)
- Rythme basé sur le risque, le rythme d'inclusion du centre / déviations protocolaires
- Vérification de la qualité et conformité de la gestion des UT (documentaires et circuit):
- A l'issue de la visite un compte-rendu de monitoring est transmis au centre et archivé, listant les points vérifiés et les actions correctives éventuelles
- Points vérifiés:
 - Le classeur pharmacie (complet et à jour)
 - La présence des accusés de réception des produits à l'étude
 - La courbe de température des appareils où sont stockés les produits à l'étude pendant la période concernée par le stockage
 - La conformité des dispensations et des éventuelles préparations
 - Le respect des dates de péremption
 - La comptabilité des produits à l'étude
 - Le respect de la procédure d'insu le cas échéant
 - La présence des certificats d'analyse ou des certificats de libération des lots
 - Le retour ou la mise en destruction des produits à l'étude le cas échéant

Déroulement de l'essai clinique

7. Avenants convention / Facturation en cours d'étude

- Le promoteur informe la PUI des modifications apportées au projet susceptibles d'avoir un impact sur la convention initiale
- La PUI revoit s'il y a lieu une nouvelle proposition de grille financière pharmaceutique qu'elle valide ou discute avec le promoteur
- Selon le calendrier de facturation établi dans la convention initiale, les services administratifs concernés (Direction des Affaires Financières, DRCI ...) envoient la demande de facturation adressée par le promoteur à la PUI
 - **La PUI évalue les actes non forfaitaires à facturer**

Déroulement de l'essai clinique

8. Visite de clôture

- Réalisée par l'ARC promoteur (ou ARC-CRO) sur site (ou à distance si aucun produit n'a été envoyé sur site)
- Il vérifie que le classeur pharmacie est complet :
 - *dernières versions documents réglementaires : protocole, brochure investigateur, modifications substantielles, autorisations réglementaires ,assurance, CV*
 - *Fiche de délégation des tâches signées*
 - *Calendrier des visites*
 - *Traçabilité complète de la gestion des UT (bilan quantitatif: comptabilité/ retour/destruction)*
- Le promoteur doit donner son accord pour la destruction des UT, par la PUI (ou société prestataire) et récupère les certificats de destruction associés
- Le promoteur peut également organiser avec le pharmacien, le retour des UT pour destruction
- Facturation finale à envoyer, le cas échéant

Déroulement de l'essai clinique

9. Archivage

- Le pharmacien de la PUI est responsable de l'archivage , après réception de la lettre de clôture du promoteur
- Durée réglementaire:
 - **15 ans** : étude portant sur un DM ou un « hors produit de santé »
 - **15 ans** : toute étude portant sur un médicament Hors Médicament hors Médicament Dérivé du Sang (MDS) (le Règlement Européen prévoit un passage à 25 ans)
 - **30 ans** : toute étude sur les MTI
 - **40 ans** : toute étude portant sur un MDS
- Toute destruction ne peut être réalisée qu'après expiration du délai réglementaire et après accord du promoteur

Déroulement de l'essai clinique

10. Assurance qualité/Audit/inspection

- La pharmacien responsable des essais cliniques met en place un système qualité pour la gestion pharmaceutique des EC, afin d'être conforme aux exigences réglementaires en vigueur (BPC, textes législatifs, RE...)
- Processus d'amélioration continu qui doit être maîtrisé tout au long de l'essai (suivi d'indicateurs définis)

Documentation		Assurance qualité
Procédures / Modes opératoires générales	Gestion ME/DME Organisation interne Activités réception, stockage, déstockage, dispensation, préparation, retours, destruction...	Chaque document créé et validé doit être: Signé, référencé, daté, archivé Toute modification est suivie Cartographie des documents
Procédures/ MO/ Fiches techniques spécifiques à chaque EC	Documents opérationnels, modalités organisationnelles / EC	Maitrise et correction des non-conformité
Cartographie des points sensibles		Hierarchisation des risques Actions de prévention

En cours ou après l'EC : le promoteur ou l'autorité compétente peut réaliser un audit ou une inspection de la PUI, afin de vérifier la bonne conduite de l'essai

Le pharmacien doit se rendre disponible et mettre à disposition tous les documents de l'étude



Gestion du Médicament Expérimental (ME)

Définition Médicament expérimental

Article L. 5121-1-1 du C.S.P modifié par ordonnance du 16 juin 2016

Règlement N°536/2014 relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE (définitions)

*Tout principe actif sous une **forme pharmaceutique ou placebo***

- *expérimenté ou utilisé comme référence dans une recherche impliquant la personne humaine,*
- *y compris les médicaments bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché (AMM),*
 - *mais utilisés ou présentés ou conditionnés différemment de la spécialité autorisés*
 - *ou utilisés pour une indication non autorisée*
 - *ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme de la spécialité autorisée*



Gestion du Médicament Expérimental (ME)

Fourniture Médicaments ou dispositif

Article R5121-17

Modifié par Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 -art. 5 JORF 27 avril 2006

- Le promoteur :
 - Est responsable de l'adéquation de la présentation des médicaments expérimentaux à l'usage prévu par le protocole.
 - s'assure également que les médicaments expérimentaux sont préparés, étiquetés et, le cas échéant, mis en insu selon les bonnes pratiques dont les principes sont fixés par décision du directeur général de l'ANSM



Gestion du Médicament Expérimental (ME)

Obligation du promoteur de fournir les médicaments expérimentaux

art 5.9.2. des BPC (24/11/06) « Conformément aux dispositions de l'article R. 5121-17 du code de la santé publique, le promoteur fournit gratuitement les médicaments expérimentaux et, le cas échéant, les dispositifs utilisés pour les administrer, sauf dans les cas où la loi en dispose autrement. »

exception si essai clinique à finalité non commerciale :

ME est pris en charge par la sécurité sociale s'il dispose d'une AMM et si l'indication revendiquée dans l'essai est une indication ouvrant droit au remboursement

Lorsque l'indication dans laquelle il est utilisé dans l'essai n'est pas ouverte au remboursement, une dérogation doit être obtenue auprès de la Haute Autorité de Santé (HAS) et de l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) (article

L.1121-16-1) qui fait l'objet d'un arrêté avec parution au Journal Officiel (JO)

-Étiquetage obligatoire fixé par l'arrêté du 24 mai 2006 :

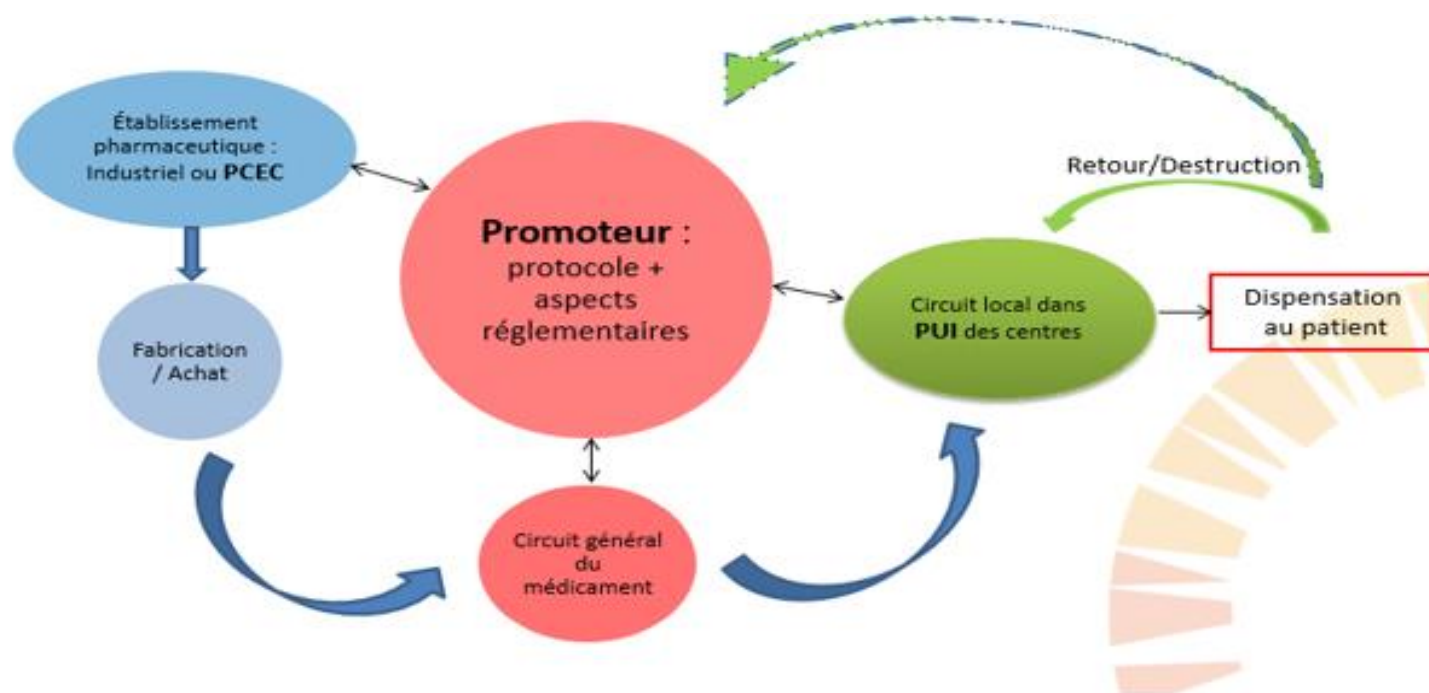
« L'étiquetage garantit la protection de la personne qui se prête à la recherche et la traçabilité du produit, permet l'identification du produit et de la recherche et facilite l'usage adéquat du médicament expérimental. »

Un certain nombre d'informations sont à mentionner sur l'étiquette comme le promoteur, l'étude, le ME, l'identification du patient, l'investigateur, les conditions de stockage, certaines mentions dont celle indiquant l'utilisation uniquement dans le cadre de l'essai clinique.



Gestion du Médicament Expérimental (ME)

Circuit du Médicament Expérimental (ME)



- De façon générale, le périmètre d'activité du pharmacien EC s'étend au-delà de la gestion pharmaceutique des ME et DME, mais concerne tout produit expérimental; les circuits produits de santé hors périmètre doivent être évoqué au cas par cas, selon les organisations spécifique à chaque établissement.

Gestion du Médicament Expérimental (ME)

Approvisionnement

L'approvisionnement concerne les:

Médicaments (ME/auxiliaires, MPR, MTI)

Matières premières et articles de conditionnement

DM relevant de la responsabilité pharmaceutique (*art. L5126-1 du CSP*)

Ceux-ci peuvent être:

- ✓ Fournis directement par le promoteur (ou via une société prestataire)
- ✓ Fournis par la pharmacie coordinatrice
- ✓ Non fournis et donnant lieu à un remboursement

L'approvisionnement peut être **automatique** et géré par le promoteur (IVRS/IWRS/IxRS/IRT) Ou **manuel** avec bons de commande sous la responsabilité de la PUI (suivi stock...) +/- enregistrement des courbes de température le cas échéant



Gestion du Médicament Expérimental (ME)

Réception

- Dans les établissements disposant d'une PUI:

Livraison dans une zone de réception dédiée

Ouverture immédiate du colis:

- Contrôle UT contenu dans le colis(adéquation avec bon de livraison /intégrité/quantité UT/ conformité des températures de conservation en regard de l'EC concerné, nature molécule/dispositif, étiquetage, numéro de lots... si DM: vérification marquage CE...
- Vérification selon recommandations fournies par le fournisseur sur les points à contrôler à la réception
- Validation de la réception par le pharmacien selon modalités définies par le promoteur (IWRS...)
- Enregistrement des UT dans les logiciels de gestion de la PUI
- Envoi de l'accusé de réception au fournisseur (date/heure réception, visa de la personne, température...)



Gestion du Médicament Expérimental (ME)

Réception

En cas de non-conformité à la réception:

- Les UT sont placés en quarantaine dans une zone à température maîtrisée
- Ces UT doivent être identifiables
- Transmission de la non-conformité au fournisseur / promoteur (envoi de formulaire papier ; via un système IRT/IXRS)

Seul le promoteur ou prestataire peut lever la quarantaine

Cas des radiopharmaceutiques MRP

La réglementation impose en plus de ces contrôles:

- ✓ Un contrôle de l'étiquetage du colis
- ✓ Un contrôle de la non contamination du colis



Gestion du Médicament Expérimental (ME)

Stockage

- Les UT doivent être stockés dans **des locaux pharmaceutiques dédiés**; respectant la stabilité et la nature du produit et dont l'accès est sécurisé et réservé aux personnels en charge de l'EC.
- Le lieu doit être équipé d'un **système d'enregistrement des températures**: mesures automatiques; ou manuelles; relevés à intervalle régulier selon les exigences fixées par le promoteur
- Toute excursion de température doit être notifiée au promoteur
- Un emplacement spécifique doit permettre d'identifier clairement et rapidement les UT d'un protocole
- **Prévoir une zone de quarantaine**



Gestion du Médicament Expérimental (ME)

Préparation et contrôle

Seule une PUI ayant une autorisation de l'ARS est habilitée à préparer des ME

- Préparation de doses de ME à administrer
- Reconstitution des spécialités pharmaceutiques

Sur demande du promoteur , la PUI peut effectuer si ces opérations sont spécifiées dans l'autorisation délivrée par l'ARS:

- La mise en aveugle des traitements
- La préparation de médicaments toxiques
- La préparation en conditions stériles

La préparation complexe

Le conditionnement; étiquetage ou ré étiquetage



Gestion du Médicament Expérimental (ME)

Préparation et contrôle

Pour être en capacité d'effectuer ces activités, la PUI doit

- Effectuer une Analyse de Faisabilité
 - Personnel
 - Locaux
 - Equipements
- Rédiger de Modes opératoires de fabrication
- S'assurer que les Préparations sont réalisées par du personnel formé et habilité
- Respecter les exigences des BPP (registre des préparations, contrôles, libération par pharmacien, ...)

Gestion du Médicament Expérimental (ME)

Prescription

Sous la responsabilité de l'investigateur

- Prescription via une ordonnance dont le format est fixé par le protocole ou format libre
- Ordonnance papier ou électronique (logiciel établissement, système informatique; via ecrf...)
- Chaque ordonnance doit être validée, signée par l'investigateur pour un patient donné puis envoyée à la pharmacie
- L'ordonnance doit mentionner les informations suivantes:
 - Le nom de l'EC
 - Le numéro d'inclusion/randomisation du sujet
 - Le cycle/visite/
 - Le numéro de traitement/bras de traitement
 - La dénomination et la dose du ME
- La durée du traitement



Gestion du Médicament Expérimental (ME)

Dispensation

- **Avant dispensation, la PUI doit contrôler :**
 - » Que le patient est bien inclus dans le bon protocole
 - » L'ordonnance complète et validée par le médecin
 - » La date de péremption des UT délivrés et le nombre de doses pour la durée de traitement
 - » Conserver s'il y a lieu les étiquettes pour le suivi de la traçabilité
 - » Compléter l'étiquetage si besoin

Le pharmacien ou par délégation tout personnel pharmaceutique formé aux BPC délivre les conseils pharmaceutiques adaptés au traitement protocolaire: *modalités de prise, conservation, retour des traitements, traitements concomitants pris ou interdits*



Gestion du Médicament Expérimental (ME)

Dispensation

- **2 types de dispensation:**
 - Dispensation nominative via une ordonnance; papier ou électronique fournie par le promoteur, ou propre à chaque établissement validée (signée) par l'investigateur
 - Dispensation globale ou partielle
 - Modalités définies lors de la visite d'initiation
 - Mise à jour des formulaires de comptabilités des UT:
 - » La réconciliation finale doit permettre pour chaque UT réceptionnée de tracer les renseignements nécessaires à la traçabilité



Gestion du Médicament Expérimental (ME)

- **Respect de la confidentialité / anonymat patient**
- **Personnel habilité et formé**
 - Liste de délégation des tâches
- **Traçabilité de la dispensation (quantités, n°traitement, n°lot, DLU)**
 - Ordonnancier des essais cliniques
 - Dossier patient
 - Fiche de comptabilité



Gestion du Médicament Expérimental (ME)

Gestion des retours et destruction

Le promoteur en collaboration avec l'investigateur et le pharmacien mettent en place un système assurant le retour des UT:

- Retour patient → pharmacie
- Retour pharmacie → promoteur ou prestataire de service
- Après monitoring du promoteur et autorisation écrite obtenue, la PUI procède à la **mise en destruction des ME**
 - **Etablissement d'un certificat de destruction**



Gestion du Médicament Expérimental (ME)

- **Cas des MTI expérimentaux: thérapies innovantes**

- *Médicaments de thérapie génique (OGM,,)*
- *Médicaments de thérapie cellulaire (immunothérapies , CART-cells..)*
- *Médicaments issus de l'ingénierie tissulaire ou cellulaire*
- *Médicaments combinés*

- **Gestion particulières quant aux conditions techniques, réglementaires et organisationnelles**
- **Avant le démarrage** : il est indispensable d'évaluer la faisabilité réelle de l'étude, respectant **les conditions de confinement** nécessaires
- **Circuit spécifique sécurisé** en accord avec la réglementation sur ce type de produit
- Mise en place **d'une traçabilité très précise** à toutes les étapes
- Procédés de préparation stricts
- Gestion spécifique des déchets

Exigences -Etiquetage des ME

Sur conditionnement extérieur et primaire des ME

Doit être conforme aux indications détaillées dans :

- Annexe 13 GMP européennes (items 26 à 33)
- l'arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu de l'étiquetage des ME (France)
- points 26 à 33 de la LD13 des BPF françaises (décision du 29 déc. 2015, MAJ 2016, 2019)

Ecrit dans la (les) langue (s) officielle (s) du pays

- Adaptation pour conditionnement primaire de petite taille
- Etiquetage complémentaire si utilisation conditionnement commercial (sans masquer les autres mentions)
- Conditions de ré-étiquetage pour prolongation de péremption

Conclusion

Pour plus d'informations:

<https://www.girci-soho.fr/>

*Le guide des essais cliniques de la Société Française de
Pharmacie Clinique 2020*

[https://sfpc.eu/nouveaute-guide-des-essais-cliniques-
cpchu-sfpc-2020/](https://sfpc.eu/nouveaute-guide-des-essais-cliniques-cpchu-sfpc-2020/)