



GUIDE

PROFESSIONNEL

Activités pharmaceutiques relatives aux essais cliniques de médicaments et de dispositifs médicaux réalisés au sein des établissements de santé



Sous l'égide
de la Commission des Pharmaciens de CHU
Président Pr Samuel LIMAT



Avec le partenariat
de la Société Française de Pharmacie Clinique
Président Pr Stéphane HONORE

GROUPE DE TRAVAIL - AUTEURS

Commission Pharmaciens de Centres Hospitaliers Universitaires Essais Cliniques – CPCHU Essais Cliniques

Coordinateur

Lise BERNARD
Pharmacien MCU-PH
UFR Pharmacie, Université Clermont-Auvergne
CHU Clermont-Ferrand

Auteurs

Antoine ALIX
Pharmacien Hospitalier
CHU Caen

Philippe BENOIT
Pharmacien Hospitalier
CHU Reims

Lise BERNARD
Pharmacien MCU-PH
UFR Pharmacie, Université Clermont-Auvergne
CHU Clermont-Ferrand

Sophie BODDAERT
Pharmacien Hospitalier
CHU Amiens

Charleric BORNET
Pharmacien Hospitalier
Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille

Christine BROISSAND
Pharmacien Hospitalier
Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades
Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

Audrey CASTET-NICOLAS
Pharmacien MCU-PH
UFR Pharmacie, Université Montpellier
CHU Montpellier

Laetitia CATURLA
Pharmacien Hospitalier
CHU Toulouse

Fanny CHARBONNIER BEAUPEL
Pharmacien Hospitalier
Hôpital La Pitié Salpêtrière
Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

Anne-Laure CLAIRET
Pharmacien Hospitalier
CHU Besançon

Amélie CRANSAC
Pharmacien Hospitalo-Universitaire
UFR des Sciences de Santé
Université de Bourgogne

Valérie DANIEL
Pharmacien Hospitalier
CHU Angers

Bénédicte DELUCA
Pharmacien Hospitalier
Assistance Publique Hôpitaux de Marseille

Sarah DJABAROUTI
Pharmacien MCU-PH
UFR Pharmacie, Université de Bordeaux
CHU Bordeaux

Nathalie DONNADIEU
Pharmacien Hospitalier
CHU Rouen

Florence EMPANA-BARAT
Pharmacien Hospitalier
AGEPS
Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

Michèle ESSERT
Pharmacien Hospitalier
CHU Besançon

Frédéric EYVRARD
Pharmacien Hospitalier
CHU Toulouse

Laurent FLET
Pharmacien Hospitalier
CHU Nantes

Anaïs GRAND
Pharmacien Hospitalier
Oncopôle
Institut Universitaire du Cancer de Toulouse

Corinne GUERIN
Pharmacien Hospitalier
Hôpital Cochin
Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

Coralie GUILLEMOT
Pharmacien Hospitalier
Oncopôle
Institut Universitaire du Cancer de Toulouse

Catherine HAMON
Pharmacien Hospitalier
CHU Rennes

Anne HUTT
Pharmacien Hospitalier
CHU Strasbourg

Julie JAMBON
Pharmacien Hospitalier
CHU Nîmes

Audrey LEHMANN
Pharmacien Hospitalier
CHU Grenoble Alpes

Christian MAILLARD
Pharmacien Hospitalier
CHU Nîmes

Mélanie MINOVES
Pharmacien AHU
UFR Médecine-Pharmacie Université
Grenoble Alpes
CHU Grenoble

Christine PIVOT
Pharmacien Hospitalier
Groupement Hospitalier Centre
CHU Lyon

Michel PREVOT
Pharmacien Hospitalier
CHU Nancy

Isabelle PRINCET
Pharmacien Hospitalier
CHU Poitiers

Sylvia PUGLIESE
Pharmacien Hospitalier
CHU Nice

Adeline QUINTARD
Pharmacien Hospitalier
CHU Montpellier

Françoise RENON-CARRON
Pharmacien Hospitalier
CHU Limoges

Catherine RIOUFOL
Pharmacien PU-PH
UCBL1-ISPB Faculté de Pharmacie de Lyon
EMR 3738 – CTO
Groupement Hospitalier Sud
CHU de Lyon

Isabelle ROCH-TORREILLES
Pharmacien Hospitalier
CHU Montpellier

Vérane SCHWIERTZ
Pharmacien hospitalier
Groupement Hospitalier Sud
CHU Lyon

Ian SOULAIROL
Pharmacien Hospitalier
CHU Nîmes

Benjamin SOURISSEAU
Pharmacien Hospitalier
CHU Bordeaux

Béatrice THIELEMANS
Pharmacien Hospitalier
CHRU Lille

Annick TIBI
Pharmacien MCU-PH
UFR Pharmacie, Université Paris Descartes
Pharmacien Hospitalier
AGEPS
Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

Martine TCHING-SIN
Pharmacien Hospitalier
CHU Nantes

Sophie TOLLEC
Pharmacien Hospitalier
CHR Orléans

LE GROUPE CPCHU ESSAIS CLINIQUES souhaite remercier

Pour leur contribution
à la rédaction de ce guide

Valérie CAUSSE-LEMERCIER
Pharmacien hospitalier – Radiopharmacien
Hôpital La Pitié Salpêtrière
Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

Catherine FARGEOT
Pharmacien Hospitalier
Hôpital Bicêtre
Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

Isabelle MADELAINE
Pharmacien Hospitalier
Hôpital Saint-Louis
Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

Yvan MOURAEFF
Pharmacien Hospitalier - Radiopharmacien
Hôpital Cochin
Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

Pour avoir animé et représenté
le groupe de travail

Marie-Claude SAUX

Pour leur soutien scientifique
et financier à la concrétisation
de ce guide

La Société Française
de Pharmacie Clinique (SFPC)

Et particulièrement...
Stéphane HONORE
Rémy COLLOMP

Table des matières

Introduction - Définitions

Qu'est-ce qu'un essai clinique? _____	10
Qu'est-ce qu'un promoteur? _____	10
Qu'est-ce qu'un investigateur? _____	10
Qu'est-ce qu'un investigateur coordonnateur? _____	11
Qu'est-ce qu'un Attaché de Recherche Clinique (ARC)? _____	11
Quelle information apporter aux personnes participant à un essai clinique? _____	11

Réglementation des essais cliniques

Avant-propos _____	14
De la Loi Huriet au Règlement Européen: 30 ans de législation _____	14
La réglementation actuelle _____	14
Les catégories de recherche (Loi Jardé) _____	15
Les recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP: RIPH 1 _____	15
Les recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du CSP: RIPH 2 _____	15
Les recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du CSP: RIPH 3 _____	15
Principes fondamentaux du Règlement Européen (RE) n°536/2014 _____	16
Difficultés de passer de la Loi Jardé au Règlement Européen _____	17
Les Instances et obligations réglementaires en France _____	18
Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) _____	18
Comité de Protection des Personnes (CPP) _____	18
Autorisations de lieux de recherche _____	18
Notifications relatives à la vigilance des essais _____	18
De la réglementation à la pratique: les points essentiels _____	20
Fourniture des produits de santé _____	20
Convention entre le promoteur et l'établissement de santé _____	20
Les recommandations de Bonnes Pratiques pour le pharmacien _____	21
Information et publication des essais cliniques _____	22

Rôle du Pharmacien Hospitalier dans les essais cliniques

Locaux, équipements, système d'informations, personnel et formation	24
Locaux	24
Equipements	26
Moyens de communication	28
Personnel	28
Formation	29
Systèmes d'information	30
Organisation générale de la gestion pharmaceutique des essais cliniques	31
Visite de sélection	32
Déclaration d'ouverture de l'étude	32
Signature de la convention hospitalière	32
Visite de mise en place (ou visite d'initiation)	34
Visites de monitoring	35
Visite de clôture	35
Archivage	36
Audit/Inspection	37
Gestion des médicaments, DM et autres produits expérimentaux	38
Réception	39
Stockage	40
Dispensation des produits expérimentaux	42
Préparation des produits expérimentaux	44
Retours	46
Destruction des traitements expérimentaux	47
Traçabilité générale et comptabilité	48
Archivage	48
Gestion de la levée d'aveugle	48
Cas particulier: médicaments de thérapie innovante	49
Introduction	49
Locaux et équipements	53
Personnel	54
Cas particuliers: essais cliniques de promotion interne	57
Conceptualisation du projet	59
Analyse de faisabilité	59
Participation aux comités/instances scientifiques internes	59
Etiquetage /Dossier du Médicament Expérimental ou Auxiliaire/dossier de demande d'autorisation	60
Planification/organisation pratique de l'essai clinique	60
Mise en œuvre du projet: application du circuit pharmaceutique	60
Suivi du projet, clôture et archivage	61
Valorisation	61

Assurance Qualité et gestion des risques	62
Organisation générale	62
Documentation	63
Maîtrise des non-conformités/Actions d'amélioration	64
Gestion des risques <i>a priori</i>	65
Essais Cliniques et Pharmacie clinique	66

Relations et collaborations

Relations internes: DRCI, commissions scientifiques, services cliniques, PUI (autres secteurs, transversalité)	72
Commissions scientifiques (Cf. II 5.3)	73
Services Cliniques	73
Autres unités de la PUI	73
Les services techniques et biomédicaux	75
Autres directions	75
Relations externes: promoteurs, CRO, autorités compétentes, auditeurs externes	76
Promoteurs, CRO	76
Autorités compétentes	76
Auditeurs externes	76

ANNEXES	79
---------	----

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	91
-----------------------------	----

GLOSSAIRE DES TEXTES RÉGLEMENTAIRES	97
-------------------------------------	----

INTRODUCTION DÉFINITIONS

Qu'est-ce qu'un essai clinique ?

Un essai clinique (EC) est une recherche organisée et pratiquée sur l'Homme en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Les essais cliniques portant sur les médicaments ont pour objectif d'établir ou de vérifier selon les cas, certaines données pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et thérapeutiques d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle façon d'utiliser un traitement connu. Il en est de même sur les dispositifs médicaux (DM). Les essais cliniques visent à vérifier l'efficacité et la sécurité d'utilisation des DM avant le marquage CE, ou après, pour évaluer une nouvelle indication ou obtenir l'inscription sur la liste des prestations particulières.

L'essai peut se faire chez le volontaire malade ou le volontaire sain. Pour débiter, l'essai doit avoir obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) et une autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Pendant toute la durée de l'essai, l'ANSM est informée des effets indésirables graves et inattendus (EIGI) et de tout fait nouveau lié à la recherche susceptible de

remettre en cause la sécurité des personnes se prêtant à la recherche. L'objectif, les conditions de réalisation et de déroulement de l'essai, les critères d'inclusion, d'information, de traitement et de surveillance des personnes participant à l'essai et les procédures de recueil des informations sont définis dans un protocole d'EC préétabli par le promoteur.

Qu'est-ce qu'un promoteur ?

Le promoteur est la personne physique ou morale qui prend l'initiative de l'EC. Il peut être un laboratoire pharmaceutique (français ou étranger), une association, une institution, un établissement de soins, une personne physique (par exemple un médecin). Il peut être représenté par un prestataire de service (CRO, Contract Research Organization), obligatoirement européen si le promoteur ne l'est pas.

Qu'est-ce qu'un investigateur ?

L'investigateur dirige et surveille la réalisation de l'EC. Il s'agit d'une personne qualifiée. Pour

les essais cliniques sur les médicaments, c'est un médecin inscrit à l'Ordre et justifiant d'une expérience appropriée.

Qu'est-ce qu'un investigateur coordonnateur ?

Lorsque le promoteur confie la réalisation d'un EC à plusieurs investigateurs (essais multicentriques), il désigne parmi ceux-ci un investigateur coordonnateur.

Qu'est-ce qu'un Attaché de Recherche Clinique (ARC) ?

L'attaché de recherche clinique est le représentant du promoteur sur le site. Il a pour mission de mettre en place et de suivre les études cliniques d'un projet auprès des investigateurs et de leurs équipes, dans le but de garantir la qualité des données recueillies et le respect de la réglementation.

Quelle information apporter aux personnes participant à un essai clinique ?

Un essai clinique ne peut être mené sans information préalable de la personne humaine (patient ou sujet sain) se prêtant à la recherche et sans qu'elle ait donné son consentement libre et éclairé.

Avant d'accepter ou de ne pas accepter de participer à un EC, la personne est informée par le médecin qui dirige l'essai ou un médecin qui le représente :

- de l'objectif, de la méthodologie et de la durée de la recherche ;
- des bénéfices attendus, des contraintes et des risques prévisibles, y compris en cas

- d'arrêt de la recherche avant son terme ;
- des éventuelles alternatives médicales ;
- des modalités de prise en charge prévues en fin de recherche, si une telle prise en charge est nécessaire, en cas d'arrêt prématuré de la recherche, et en cas d'exclusion de la recherche ;
- de l'avis favorable du CPP et de l'autorisation de l'ANSM ;
- de son droit d'avoir communication, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations concernant sa santé ;
- le cas échéant, de l'interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou la période d'exclusion prévue par le protocole et son inscription dans le fichier national ;
- de son droit de refuser de participer à une recherche ou de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait.

Les informations communiquées sont résumées dans une « note d'information ». Le consentement est donné par écrit. La participation d'un mineur à un EC requiert le consentement de celui-ci, s'il est apte à le donner, et l'accord de ses deux parents s'ils sont tous les deux dépositaires de l'autorité parentale. Les personnes citées aux articles L1121-5 (femmes enceintes, les parturientes et les mères qui allaitent), L1121-6 (personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, les personnes faisant l'objet de soins psychiatriques et les personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celle de la recherche) et L1121-8 (personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou hors d'état d'exprimer leur consentement) du CSP ne peuvent être sollicitées pour se prêter à des recherches que dans certaines conditions.



RÉGLEMENTATION DES ESSAIS CLINIQUES

Avant-propos

Le terme « recherche clinique » ou « essais cliniques » a disparu des textes actuels au profit de « **Recherche Impliquant la Personne Humaine** » ou RIPH. Par simplification, ce guide conservera le terme « essais cliniques » pour toute RIPH utilisant un produit de santé du périmètre de responsabilité du pharmacien hospitalier. Les essais cliniques sont actuellement régis par la Loi relative aux RIPH (dite **Loi Jardé**) n°2012-300 du 5 mars 2012⁽¹⁾ et par son décret d'application n° 2016-1537 du 16 novembre 2016⁽²⁾. Ils sont soumis au **Règlement Européen n° 536/2014**⁽³⁾ à l'horizon 2019/2020.

De la Loi Huriet au Règlement Européen : 30 ans de législation

La France s'est dotée très tôt d'une législation encadrant non pas la recherche clinique elle-même mais la **protection des personnes** qui s'y prêtent (**Loi Huriet** du 20 décembre 1988)⁽⁴⁾. Cette loi s'appliquait à tout type de recherche sans distinguer particulièrement le médicament du dispositif médical, une stratégie de traitement ou un choix dans la voie d'abord d'une intervention chirurgicale. La standardisation des législations entre les pays de l'Union Européenne (UE) a conduit à l'application dans chaque pays membre de la **directive européenne 2001/20/CE** du 4 avril 2001⁽⁵⁾, transposée en France par la **Loi de Santé Publique** n°2004-806 du 9 août 2004⁽⁶⁾. Cette directive ne s'intéressait qu'à l'encadrement de la recherche clinique portant sur des médicaments. La France, en élargissant le champ de sa législation nationale à tous produits de santé, intégrait les fondements de la Loi Huriet dans la Loi de Santé Publique de 2004 mise en application par le **décret N°2006-477** du 26 avril 2006⁽⁷⁾. L'échec de l'harmonisation recherchée par la Directive européenne de 2001 a conduit l'Union Européenne à adopter le **Règlement Européen n°536/2014**⁽³⁾ du parlement européen et du conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain, abrogeant ainsi la directive européenne 2001/20/CE. Un règlement s'applique tel quel à tous les pays membres (pas de nécessité de

transposition législative nationale). Il était prévu une application en mai 2016, cette échéance est reportée à mai 2020.

La réglementation actuelle

Dans cette phase de transition, la France se dote d'une nouvelle législation, la Loi Jardé n°2012-300 du 5 mars 2012⁽¹⁾, qui a pour objectif d'assouplir les démarches pour toutes les recherches ne concernant pas les médicaments innovants.

La Loi Jardé modifiée par l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016⁽⁸⁾ a reçu tardivement son décret d'application (décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016⁽²⁾) et malgré ce retard, les définitions retenues dans la loi française pour définir les différentes catégories de recherche ne collent pas exactement avec celles qui sont définies dans le Règlement Européen (RE). Parallèlement, la France continue à appliquer une même réglementation de la recherche clinique pour tous les produits de santé appartenant à la liste de l'article L.5311-1, en particulier pour les dispositifs médicaux stériles.

En effet, le RE n°536/2014 ne s'intéresse qu'aux médicaments répondant à la définition de Médicaments Expérimentaux (ME). Cependant, la réforme européenne sur les dispositifs médicaux du 5 mai 2017 (Règlement (UE) 2017/745 relatif aux DM⁽⁹⁾) prévoit des exigences cliniques pour tous les nouveaux dispositifs médicaux de classe III et Dispositifs Médicaux Implantables (DMI), ou invasifs de classes IIa ou IIb. Les DM concernés peuvent être non marqués CE ou marqués CE pour une utilisation non conforme à leur destination. Le développement de la recherche clinique sur les Dispositifs Médicaux (DM) va connaître un essor que le RE devra prendre en compte et encadrer dans des addendum.

La réglementation des essais cliniques MTI de thérapie cellulaire, d'ingénierie cellulaire et combinés de thérapie innovante suivent la même réglementation que les essais cliniques classiques. Seules sont nécessaires des autorisations particulières : classement du niveau de confinement du produit à obtenir par le promoteur ; autorisation à obtenir pour chaque établissement de soins pour chaque essai MTI de thérapie génique/OGM ou OGM

non MTI et obtention avant le 31/12/2021 d'une autorisation de préparation des MTI pour les PUI (voir chapitre II.4)

Les catégories de recherche (Loi Jardé)

La loi n° 2012-300 du 5 mars 2012⁽¹⁾ relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite Loi Jardé), telle que modifiée par l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016⁽⁸⁾, distingue 3 catégories de recherches (figure 1) :

Les recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP : RIPH 1

Ce sont les recherches qui comportent une intervention sur les personnes, non dénuée de risques pour celles-ci. On compte parmi ces recherches, celles portant sur des médicaments, sur les autres produits de santé (mentionnés à l'article L. 5311-1 dont les dispositifs médicaux, les produits cosmétiques et de tatouage, les produits biologiques : produits sanguins labiles, préparation de thérapie cellulaire, tissus, organes) et également celles ne portant pas sur des produits de santé (par exemple recherches portant sur des denrées alimentaires).

Elles ne peuvent être mises en œuvre qu'après autorisation de l'ANSM et avis favorable d'un CPP (article L. 1121-4 du Code de la Santé Publique (CSP)). La personne qui s'y prête devra consentir à la recherche par un consentement libre, éclairé et exprès, notifié par écrit.

Les recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du CSP : RIPH 2

Ce sont des recherches à risques et contraintes minimales, qui sont définies par un arrêté du ministre chargé de la santé (arrêté du 2 décembre 2016 modifié par l'arrêté du 12 avril 2018⁽¹⁰⁾ qui en fixe la liste). Elles peuvent comporter l'utilisation de produits de santé, mais dans les conditions habituelles d'utilisation. Elles peuvent comporter des actes peu invasifs (prélèvement veineux sanguins, imagerie non invasive...). Sont exclues des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 celles qui portent sur un médicament à usage humain.

Le caractère minime des risques et contraintes liés à réalisation de la ou des interventions mentionnées ci-dessus s'apprécie au regard de l'âge, de la condition physique et de la pathologie éventuelle de la personne se prêtant à la recherche ainsi que de la fréquence, de la durée et des éventuelles combinaisons de ces interventions. Elles peuvent être encadrées par des professionnels non médecins si habituellement les actes pratiqués au cours de la recherche ne nécessitent pas la présence d'un médecin. Ainsi, une partie de ces recherches correspond à ce qui était antérieurement désigné comme « recherches visant à évaluer les soins courants ». Le terme « soins courants » est devenu obsolète depuis l'application de la Loi Jardé.

Ces recherches ne peuvent être mises en œuvre qu'après avis favorable d'un CPP (article L. 1121-4 du CSP). L'autorisation de l'ANSM n'est pas requise. Le consentement de la personne qui s'y prête est libre, éclairé et exprès, donné par écrit ou oralement (attesté par un témoin).

Les recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du CSP : RIPH 3

Elles sont également désignées par le terme « recherches non interventionnelles » ou RNI (anciennement « recherches observationnelles »). L'arrêté du 12 avril 2018⁽¹¹⁾ en fixe la liste. Ce sont les recherches qui ne comportent aucun risque ni contrainte et dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle. Ce peut être par exemple des observations portant sur l'adhésion aux traitements, des tests, des questionnaires évaluant la tolérance d'un médicament après sa mise sur le marché, la sécurité d'utilisation d'un DM après marquage CE, les pratiques de soins d'un centre comparé à un autre, etc. Ces recherches ne peuvent être mises en œuvre qu'après avis favorable d'un CPP (article L. 1121-4 du CSP). L'autorisation de l'ANSM n'est pas requise. Les personnes qui s'y prêtent doivent exprimer leur « non-opposition » à ces recherches, après en avoir été informées.

Les recherches portant sur des données rétrospectives

Ces recherches sont exclues de la Loi Jardé (exemple : travaux universitaires sur dossiers

médicaux par exemple, épidémiologie) dans la mesure où elles ne portent pas sur des personnes mais sur des données. Elles relèvent du seul avis de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), qui repose sur un avis préalable du CERES (Comité

d'Expertise pour les Recherches, les Études et les Evaluations dans le domaine de la Santé), ancien CCTIRS (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé).

Recherches impliquant la Personne Humaine (RIPH) Article R 1121-1-1 du csp : « Sont des recherches impliquant la personne humaine au sens du présent titre les recherches organisées et pratiquées sur des personnes volontaires saines ou malades, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales... »		Recherches non RIPH	
Recherches Interventionnelles		Recherches non Interventionnelles	Recherches non Interventionnelles
RIPH de Catégorie 1	RIPH de Catégorie 2	RIPH de Catégorie 3	Sont concernées les recherches dans le domaine de la santé qui relèvent du chapitre IX de la loi Informatique et Libertés et qui n'appartiennent pas aux recherches impliquant la personne humaine. Sont en particulier visés les projets reposant sur la réutilisation de données de santé à caractère personnel
Recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle	Recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales, dont la liste est fixée par arrêté	Recherches non interventionnelles dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance	
Obtention d'une autorisation de l'ANSM	Informé l'ANSM de l'étude et de l'avis favorable du CPP	Informé l'ANSM de l'étude et de l'avis favorable du CPP	- Autorisation de l'ANSM non exigée - Information de l'ANSM non exigée
Obtention d'un avis favorable d'un CPP	Obtention d'un avis favorable d'un CPP	Obtention d'un avis favorable d'un CPP	- Avis d'un CPP non exigé. A des fins de publication dans une revue scientifique, il est recommandé de soumettre à un comité d'éthique Recherche (Ex. : CERAR)
- Information - Obtention du consentement libre, éclairé et écrit	- Information - Obtention du consentement libre, éclairé et exprès	- Information - Non opposition de la personne ou du patient	- Information - Non opposition de la personne ou du patient
- Engagement MR001* ou - Obtention avis CNIL	- Engagement MR001 ou - Obtention avis CNIL	- Engagement MR003 ou - Obtention avis CNIL	- Engagement MR004** ou - Obtention avis CNIL

* MR = Méthodologie de Référence

Figure 1 : Catégories de recherche et réglementation (source : Réseau Recherche SFAR)

Principes fondamentaux du Règlement Européen (RE) n°536/2014

Il concerne tous les EC de médicaments conduits dans l'Union Européenne. Il ne concerne pas les études non interventionnelles. Il définit deux catégories de recherche :

- Les essais cliniques à fort niveau d'intervention (à risques)
- Les essais cliniques à faible niveau d'intervention si l'ensemble des conditions suivantes est rempli :
 - ME avec Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ;

- médicament utilisé dans les conditions de l'AMM ou utilisé hors AMM dans des indications étayées par des publications de haut niveau : protocoles nationaux, régionaux ; articles de revues scientifiques, etc. ;

- procédures supplémentaires de l'essai ne comportent au plus, qu'une contrainte ou un risque mineur.

L'EC sur le médicament, quel que soit le niveau d'intervention, doit remplir les conditions suivantes :

- stratégie définie à l'avance ;
- décision de prescrire le médicament prise à l'inclusion du patient ;
- procédures de diagnostic et de surveillance particulières à la recherche.

Difficultés de passer de la Loi Jardé au Règlement Européen

L'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016⁽⁸⁾ vise à préparer la mise en application du RE. L'ordonnance modifie les articles du CSP pour les ajuster aux dispositions nouvelles du RE, en particulier les articles L1121-10, L1121-11, L1121-13, L1121-14, L1121-16, L1121-16-1, L1123-10, L1126-1 à L1126-12, L5121-1-1, L5125-1, L5126-1.

Cette ordonnance précise au II de l'article 8 que les dispositions particulières applicables aux essais cliniques de médicaments sont régies par les dispositions du Règlement UE N° 536/2014 du 16 avril 2014⁽⁹⁾. Ces dispositions entreront en vigueur à la date d'entrée en vigueur des dispositions du RE.

Dans l'attente de cette entrée en vigueur, ce sont les dispositions de la Loi Jardé qui s'appliquent.

- dans le RE, le 2° de l'article L1121-1 du CSP est inclus dans le 1°.

Les essais cliniques sont des essais de médicaments et il y a deux niveaux de risques.

- le 2° de l'article L1121-1 du CSP exclut les essais sur les médicaments, sauf s'ils ne sont pas eux-mêmes l'objet de la recherche.

Ces médicaments, dans ces conditions, sont considérés comme médicaments auxiliaires.

Le RE distingue les médicaments expérimentaux des médicaments auxiliaires (secours, diagnostic, traitement de fond, réactifs) et oblige à l'étiquetage des médicaments expérimentaux quel que soit le niveau de l'essai, y compris pour les médicaments auxiliaires sauf si le médicament possède une AMM.

Le RE prévoit des essais « par grappe » menés sur des groupes de participants encore appelés cohortes ; ils sont réalisables si :

- médicaments expérimentaux possèdent une AMM
- essais de faible niveau d'intervention
- affectation de traitements standards à un patient donné
- pas d'autres interventions que la prise des traitements
- utilisation des données soumise à consentement simplifié = non opposition
- essais menés dans un seul état membre.

En ce qui concerne les essais cliniques de thérapie innovante définis à l'article 2 du RE (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007⁽¹²⁾ et au 17° de l'article L5121-1 du CSP, ils ne peuvent être réalisés que dans un ETS ou de transfusion sanguine.

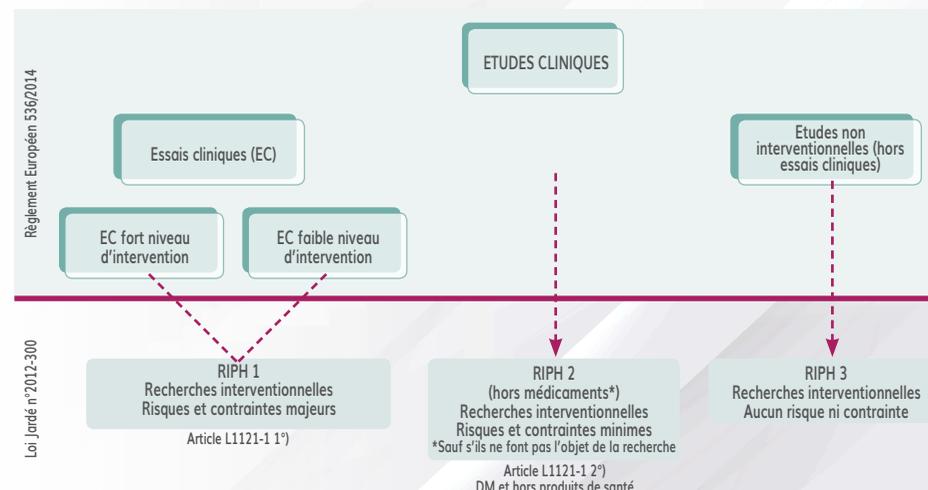


Figure 2 : Relations réglementaires entre Loi Jardé et Règlement Européen sur les essais cliniques

Les Instances et obligations réglementaires en France

Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM)

C'est l'autorité compétente en France. Elle autorise la RIPH 1 et est informée des RIPH 2 et 3. Elle seule a le droit de suspendre ou d'interdire une recherche. Tout fait nouveau, tout effet indésirable grave inattendu, tout événement médical grave doit lui être transmis sans délai. Elle a pour seul interlocuteur le promoteur de la recherche ou par délégation son représentant en Europe.

Comité de Protection des Personnes (CPP)

Le CPP est, en France, le nom donné au « comité d'éthique » pour la recherche clinique. C'est l'équivalent de l'institutional review board, IRB des Anglo-Saxons. Il a compétence nationale et pour que la recherche débute, il est nécessaire qu'elle ait recueilli l'avis favorable du CPP. La saisine du CPP se fait par un tirage au sort régi par décret et organisé par la commission nationale des recherches impliquant la personne humaine, CNRIPH. En cas d'avis défavorable, un autre CPP peut être saisi dans un délai d'un mois suivant l'émission de l'avis défavorable, via un nouveau tirage au sort. Le CPP est composé de 14 membres titulaires (et autant de suppléants) dont 7 relèvent du collège médical (médecins, pharmacien, infirmier, biostatisticien) et 7 de la société civile (éthique, social, représentant des usagers, juridique) et doit se prononcer sur la balance des bénéfices et risques de la recherche pour la personne qui s'y prête, des modalités de son information et du recueil de son consentement. Le Comité dispose de documents, dont un résumé de la recherche rédigé en français. C'est avec l'étiquetage du ME, la notice d'information et du consentement du patient les éléments obligatoirement rédigés en langue française.

La RIPH 1 peut débiter lorsque l'avis favorable du CPP est obtenu et que l'ANSM a donné son autorisation. Les RIPH 2 et 3 débutent lorsque l'avis favorable du CPP est obtenu.

Lors du dépôt du projet de recherche à l'autorité compétente, la recherche est enregistrée sous un n° EUDRACT (base européenne). Le fichier international disponible sur www.clinical.trial.gov peut également être renseigné.

Quelques nouveautés sont apportées par la Loi Jardé dans le **consentement libre, éclairé et exprès des personnes engagées dans un EC** :

- Le Promoteur peut utiliser les données obtenues avant le retrait du consentement de la personne se prêtant à la recherche.
- Il est également possible de recueillir l'autorisation d'un seul parent pour les recherches sur mineurs à risque minimale (sous certaines conditions).
- En cas d'urgence vitale immédiate, est prévue une dérogation au consentement de la famille, même si présente.

Autorisations de lieux de recherche

Les autorisations de lieux de recherches (articles L. 1121-13 et R. 1121-13 du CSP), délivrées par les Agences Régionales de Santé (ARS), sont valables pour :

- une durée de 3 ans pour les lieux où se dérouleraient des essais de première administration à l'homme d'un médicament ;
- une durée de 7 ans dans les autres cas.

Notifications relatives à la vigilance des essais

Evènements et effets indésirables

Dès qu'il en a connaissance, l'investigateur se doit de notifier au promoteur les **Evènements Indésirables Graves** (EIG) ou *Serious Adverse Event* (SAE). L'EIG est défini par tout événement qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap important ou durable, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale. Un Comité de Surveillance Indépendant (CSI) ou *Data and Safety Monitoring Board* (DSMB) peut être mis en place spontanément par le promoteur ou à la demande des autorités compétentes pour surveiller les données de EC concernant la sécurité des patients et l'efficacité du traitement.

Il émet des recommandations sur la poursuite de l'essai.

Les promoteurs ont l'obligation de déclarer à l'autorité compétente (ANSM) les **Effets Indésirables Graves inattendus** (EIGI) ou *Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction* (SUSAR) à savoir tous les effets indésirables graves dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations relatives aux produits, aux actes pratiqués et méthodes utilisées au cours de la recherche. S'ils ont entraîné la mort ou mis la vie du patient en danger, ils doivent être déclarés sans délai. Pour les études menées chez des **volontaires sains** (article R. 1123-54 du CSP), le promoteur déclare à l'ANSM tous les EIG et effets indésirables graves qu'ils soient attendus et inattendus.

Dispositions en matière de faits nouveaux

Il s'agit de toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des

recherches similaires. [...] ». Les faits nouveaux doivent faire l'objet d'une déclaration à l'ANSM et au CPP. Dans le cadre d'une recherche de 1^{ère} administration à la personne humaine ou menée chez des volontaires sains, tout EIG est constitutif d'un fait nouveau et tous les faits nouveaux doivent également faire l'objet d'une déclaration au directeur général de l'ARS.

Renforcement de la surveillance et de la vigilance avec la Loi Jardé

- Pour les essais portant sur la 1^{ère} administration à la personne humaine (ou utilisation d'un produit de santé chez des volontaires sains), tout événement indésirable grave (EIG ou SAE) est considéré comme un « fait nouveau »
- Les mesures urgentes de sécurité prises par le promoteur sont renforcées (suspension immédiate de l'essai information sans délai de l'ANSM, CPP, etc.)
- Les effets indésirables graves inattendus (EIGI ou SUSAR) et les faits nouveaux sont déclarés sans délai par le promoteur à l'ANSM.



De la réglementation à la pratique : les points essentiels

Fourniture des produits de santé

Médicaments (L1121-16 du CSP)

Dans le cadre du RE, 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.

Dans le cadre de loi Jardé, il existe une **exception à la fourniture gracieuse du ME** quand l'essai est à **finalité non commerciale**, c'est-à-dire des recherches dont les résultats ne sont pas exploités à des fins lucratives et où le promoteur et les investigateurs sont **indépendants à l'égard des entreprises** qui fabriquent ou qui commercialisent les produits. Dans ce cas, le 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). La note d'information de la DGOS n° DGS/PP2/DSS/IC/DGOS/PP2/2019/146 du 26 juin 2019⁽¹³⁾ précise les modalités de facturation par les établissements de santé participant à une recherche impliquant la personne humaine, des médicaments faisant l'objet de cette prise en charge dérogatoire pour chaque patient participant à cette recherche.

Dispositifs médicaux

Lors des études cliniques réalisées en vue de l'obtention du marquage CE, les DM doivent être fournis gratuitement. Lorsque les DM ont le marquage CE mais des études insuffisantes pour démontrer leur intérêt réel, il est possible d'avoir recours au forfait innovation. Celui-ci consiste en une prise en charge précoce et dérogatoire des dispositifs médicaux et des actes innovants, conditionnée à la réalisation

d'études cliniques et éventuellement médico-économiques permettant de fournir les données manquantes (Loi n°2014-1554 du 22 décembre 2014-art 57⁽¹⁴⁾ et décret n°2015-179 du 16 février 2015⁽¹⁵⁾ fixant les procédures applicables au titre de la prise en charge prévue à l'article L.165-1-1 du code de la Sécurité Sociale). Les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale ont droit de regard sur le protocole de l'essai et ses amendements, bien que le protocole de l'essai soit parallèlement autorisé par l'ANSM et approuvé par un CPP. Quand elle est obtenue, cette prise en charge dérogatoire pour un DM et un essai spécifique fait l'objet d'un arrêté avec parution au JO.

Dans les autres cas le financement doit être négocié dans le cadre de la convention avec le promoteur. Compte tenu du coût de certains DM et du montant total, il est parfois nécessaire de passer un marché spécifique dans le cadre de l'EC.

Médicaments radiopharmaceutiques (MRP)

Avant la mise en place d'un EC portant sur un MRP, la PUI (unité de Radiopharmacie), via le service de Médecine Nucléaire, doit disposer de l'autorisation de détention et d'utilisation du radioélément utilisé dans l'essai, donnée par l'Autorité de Sécurité Nucléaire (ASN). L'autorisation n'est délivrée que pour l'utilisation du MRP dans l'essai en question ; si un nouvel essai utilisant ce même MRP est envisagé, il devra faire l'objet d'une nouvelle autorisation. La PUI doit ensuite obtenir un bon d'enregistrement afin d'acquérir le radionucléide dans le cadre de l'essai. Pour cela, elle doit envoyer à l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN) un formulaire de demande de radionucléides en sources non scellées sur lequel sont renseignés l'identification du radioélément (pour lequel elle aura été préalablement autorisée) et le code d'utilisation (qui correspond à 015 pour la recherche clinique). Ce formulaire, une fois rempli et signé par le titulaire de l'autorisation (PUI), est envoyé au laboratoire radiopharmaceutique assurant la distribution du MRP, pour qu'il renseigne sa partie. C'est lui qui se chargera de le retourner à l'IRSN.

Convention entre le promoteur et l'établissement de santé

La convention intervient entre le promoteur et le lieu de recherche et est exclusive de tout autre



contrat à titre onéreux. Si la recherche intervient dans plusieurs lieux de recherche, la convention établie par l'établissement coordonnateur s'applique aux autres lieux de recherches, dits centres associés. L'investigateur principal de chaque centre doit signer la convention.

Le décret n°2016-1538 du 16 novembre 2016 (2) instaure la **Convention Unique (CU)** applicable pour la mise en œuvre des RIPH à finalité commerciale dans les ETS, les maisons et les centres de santé. La CU est un document contractuel qui permet :

- le remboursement des coûts et des surcoûts hospitaliers ;
- le versement ou non des contreparties.

La convention unique autorise le versement des fonds d'investissement à une association ou à une fondation (structure tierce labellisée). Les structures destinataires des contreparties financières définies dans l'annexe 3 sont précisées par un arrêté (en cours de parution).



Les recommandations de Bonnes Pratiques pour le pharmacien

La conduite des essais cliniques est réalisée conformément aux **Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) – décision du 24 novembre 2006**⁽¹⁶⁾ – JO du 30/11/2006. Il y est écrit que l'investigateur est responsable de la gestion des médicaments de l'EC (§4.6.1) et qu'il peut le cas échéant se faire assister ou déléguer tout ou partie de ce travail à un collaborateur, le pharmacien par exemple. En application du CSP, l'investigateur en France est tenu de confier ces missions au pharmacien de son établissement, mais pour se conformer aux BPC, la délégation de ces actes au pharmacien sera notifiée sur la fiche de délégation des tâches de l'essai.

CSP – art 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.

Les promoteurs conduisent les essais cliniques dans le respect des BPC et conformément aux dispositions de l'*International Council for Harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for human use (ICH)*, étape 4 de la version du 9 novembre 2016 du *Guideline for Good Clinical Practice E6(R2)*⁽¹⁷⁾ pour tous les essais d'enregistrement.

Il est réglementaire que le pharmacien reçoive du promoteur les documents nécessaires à son information sur l'essai (article R 1123-70 du CSP) :

- la lettre de déclaration de l'essai au pharmacien de l'établissement
- les éléments du protocole : protocole et résumé
- les pré-requis scientifiques sur les produits de l'essai : brochure investigateur (médicament sans AMM ou un DM sans marquage CE) ou RCP (médicament avec AMM), du certificat de marquage CE, de la déclaration de conformité

et de la notice d'emploi pour un dispositif médical marqué CE

- l'autorisation de l'ANSM, l'avis favorable du CPP et l'attestation d'assurance du promoteur.

RECOMMANDATION

Au cours de l'essai, le pharmacien veillera à ce que lui soit adressé pour chaque nouveau lot fourni, le certificat de conformité du lot authentifié par la signature de la personne qualifiée dans l'UE pour libérer les lots de ME.

Au cours de l'essai, les versions actualisées du protocole, de la brochure investigateur et des documents prouvant qu'elles ont été approuvées sont adressées au pharmacien par le promoteur. A la clôture de l'essai, les documents archivés par le pharmacien sont les versions du protocole, les versions de la brochure investigateur et les certificats de conformité des lots reçus. Le support d'archivage dépend du promoteur. Le dossier de l'essai constitué par le pharmacien tout au long de la vie de l'essai comprenant protocole, brochure investigateur, certificats de conformité des lots reçus et la traçabilité de tous les actes de gestion, approvisionnement, détention, dispensation et le cas échéant de préparation ainsi que des courriers échangés avec les collaborateurs de l'essai sera conservé selon la durée d'archivage requise. La durée d'archivage de 15 ans sera portée à 25 ans lorsque le RE sera appliqué. Elle est portée à 40 ans en cas de médicaments dérivés du sang et à 30 ans pour les médicaments de thérapie innovante (article 9 de la Directive 2015/565⁽¹⁸⁾).

Information et publication des essais cliniques

Tous les essais cliniques doivent être enregistrés avant le début de l'essai dans un registre public référencé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Les essais cliniques de phase I à IV conduits chez les patients, ou pour l'évaluation des vaccins conduits chez les volontaires sains, sont répertoriés sur un registre internet accessible gratuitement au public : le site américain www.clinicaltrials.gov, le site européen www.clinicaltrialsregister.eu mis en place par l'Agence européenne du médicament (EMA) ou un autre registre national ou agréé par l'OMS, conformément aux réglementations applicables et au plus tard 21 jours après le recrutement de la première personne. Ce registre contient les informations suffisantes pour permettre à un patient ou à son médecin traitant de connaître les modalités de recrutement, soit :

- le code de l'essai (si disponible)
- le n° National Clinical Trial (NCT), n° EudraCT, Universal Trial Number (UTN)
- le titre bref et titre officiel de l'essai
- la description et les objectifs de l'essai (traitement, diagnostic, prévention)
- le type d'intervention (vaccin, médicament)
- les conditions, la maladie
- les principaux critères d'éligibilité (dont l'âge et le sexe)
- le statut du recrutement de l'essai
- le lieu de l'essai, le promoteur.

Les résumés des résultats, qu'ils soient positifs ou négatifs, sont disponibles sur ces mêmes sites un an après la fin de l'essai. Les résultats d'un essai clinique peuvent également faire l'objet d'une ou plusieurs publications sous différentes formes (communications affichées, articles dans une revue, etc.).

RÔLE DU PHARMACIEN HOSPITALIER DANS LES ESSAIS CLINIQUES

Locaux, équipements, système d'informations, personnel et formation

Locaux

Les recherches cliniques ne peuvent être réalisées que dans un lieu disposant des moyens humains, matériels et techniques adaptés et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent (article L1121-13 du CSP). Plus précisément, l'arrêté du 29 septembre 2010 du Code de la Santé Publique ⁽¹⁹⁾ impose la nécessité pour le pharmacien de disposer de « moyens matériels et techniques adaptés pour réaliser les opérations nécessaires aux recherches biomédicales menées dans ce lieu [...] d'approvisionnement, de conditionnement et d'étiquetage des médicaments expérimentaux ainsi que les opérations de stockage correspondantes ».

L'accès aux locaux du secteur essais cliniques doit être sécurisé et réservé au personnel de la pharmacie. Cette sécurisation peut s'effectuer par différents moyens : clés, badge, etc.

En pratique, pour optimiser la gestion de l'espace et du temps, il est recommandé de distinguer les espaces suivants :

Zone d'accueil/ de dispensation des traitements expérimentaux

C'est le lieu d'interface entre la pharmacie et les différents acteurs du circuit des médicaments et dispositifs médicaux expérimentaux. Les deux zones (accueil et dispensation) peuvent être associées ou séparées en fonction des configurations structurelles internes. Le critère principal lié à cet espace est la notion de zone de confidentialité :

- pour les patients, infirmiers ou médecins à qui sont remises les unités thérapeutiques
- pour les Techniciens de Recherche Clinique (TEC), ARC, auditeurs et inspecteurs afin de respecter la confidentialité des données de chaque essai et l'anonymat des personnes se prêtant à la recherche dans les dossiers relatifs.

Cette zone de confidentialité peut être simplement délimitée par une ligne dessinée au sol, si les locaux ne permettent pas de disposer d'un sas ou d'une porte pour assurer la confidentialité de la dispensation. La zone d'accueil/dispensation peut être commune avec

celle définie pour l'activité de Rétrocession de la pharmacie.

Zone administrative

C'est l'espace dédié aux bureaux de l'équipe pharmaceutique en charge de la gestion des ME et Dispositifs Médicaux Expérimentaux (DME). Il doit contenir un nombre suffisant de postes informatiques au regard de l'activité et du personnel et être configuré pour permettre une communication fluide entre les membres de l'équipe (exemple : open space, etc.). Cette zone contient un espace de documentation permettant le stockage adapté de l'ensemble des dossiers des essais en cours : salle dédiée et/ou étagères, armoires, casiers de rangement, etc. Une nomenclature de rangement des dossiers est recommandée par exemple : par ordre alphabétique de promoteurs, par type de promoteurs (industriel, institutionnel), par ordre alphabétique de code d'essai, de nom de médicament, par date de création, etc.

Zone de réunion

Cet espace est fortement recommandé pour permettre les réunions programmées avec les promoteurs (sélections, Mises en Place ou MEP, monitorings, audits) et les réunions de l'équipe pharmaceutique.

Zone de stockage des ME et DME

Il s'agit de l'espace de stockage des unités thérapeutiques (ME et DME). Cet espace doit être à proximité de la zone administrative. C'est un espace spécifique, séparé du stock classique des médicaments référencés à la pharmacie et dont l'accès doit être restreint au personnel autorisé.

Afin de limiter le risque d'erreurs, il est recommandé de subdiviser cette zone comme suit :

- une zone de stockage : contient l'ensemble des ME et DME d'essais cliniques ouverts actifs. Les différentes conditions de conservation des ME et DME (température ambiante, réfrigération, congélation, stockage cryogénique) imposent la définition de différentes zones comprenant les équipements garantissant le respect des conditions de stockage préconisées (voir chapitre II.1.2). En fonction de la configuration de chaque PUI, il peut être possible de stocker chaque type de produits dans une pièce spécifique.
- des zones de quarantaine : contient l'ensemble des ME et DME placés en quarantaine (périmés,

retraits de lots, soumis à une excursion de température, défaut qualité, etc.) dans le respect de leurs conditions de conservation.

- une zone de « retour » : ensemble des ME et DME retournés par les patients ou utilisés, en attente de monitoring par le promoteur avant mise en destruction ou renvoi au dépôt.

Ces différentes zones doivent être séparées les unes des autres et clairement identifiées. Pour ce faire, plusieurs types d'organisation peuvent être mis en place, tels que la détermination d'un code couleur sur les étiquettes/pancartes des boîtes de ME et DME, la présence de pièces de stockage différentes, l'établissement d'un rangement spécifique, etc. L'objectif est que chaque essai soit clairement identifié avec visualisation rapide et facile des ME ou DME associés.

RECOMMANDATION

Lors de la visite de MEP et/ou sélection de l'essai clinique, le pharmacien doit s'assurer de l'adéquation entre les exigences requises par le promoteur en termes de conditions de conservation des ME ou DME et les locaux de la pharmacie. C'est à ce moment que les modalités d'approvisionnement sont fixées conjointement entre le pharmacien et le promoteur. Elles doivent correspondre aux capacités de stockage et d'équipement dont dispose la pharmacie.

Zone de réception

Il s'agit de la zone où sont réceptionnés les médicaments et dispositifs médicaux expérimentaux avant leur stockage dans la zone de stockage dédiée. Chaque fois que possible, ces deux zones sont attenantes ou à proximité étroite. La zone de réception n'est pas forcément un local fermé mais peut être un lieu identifié d'accès facile (pour les agents qui déposent les colis) et suffisamment spacieux et dégagé pour accueillir des colis nombreux et volumineux (sas, paillasse dédiées, zone au sol délimitée, etc.). Dans le cas des DME, il est important que cette zone soit dimensionnée de manière à accueillir plusieurs palettes, particulièrement en cas d'EC avec Dispositifs Médicaux Implantables (DMI) volumineux, à stériliser ou stériles, nécessitant des ancillaires et/ou couplés à un équipement.

Pour les MRP, la zone de réception peut être attenante ou correspondre au local même de livraison. Ce local est défini de manière à assurer la mise en sécurité jusqu'à leur prise en charge,

des produits radioactifs même lorsque leur livraison a lieu en dehors des heures d'ouverture de la PUI. Pour les MRP, la livraison doit se faire obligatoirement dans le local de réception autorisée pour les radioéléments.

Zone de préparation

Selon l'organisation locale, la zone de préparation des ME est soit une zone intégrée aux locaux de la pharmacie et dédiée aux essais cliniques, soit indépendante et intégrée à un autre secteur de la pharmacie (pharmacotechnie et/ou unité de préparation des médicaments anticancéreux injectables).

En termes de locaux, la préparation des médicaments expérimentaux répond aux mêmes exigences que les préparations hors essais cliniques (Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) ⁽²⁰⁾, Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (BPPH) ⁽²¹⁾) (voir chapitre II.1.2).

Une attention particulière sera portée aux locaux et installations nécessaires à la préparation de Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) et de MRP, qui nécessitent des pré-requis ou autorisations spécifiques (autorisation ARS et autorisation ASN).

RECOMMANDATION

Lors de la MEP de l'essai clinique, le pharmacien doit s'assurer que les locaux destinés à la préparation des ME répondent aux conditions requises par l'essai clinique et aux exigences réglementaires spécifiques (exemple : MTI => mesures de confinement dépendantes de la classe de l'organisme génétiquement modifié OGM-médicament). L'analyse de faisabilité de l'essai réalisée en amont de sa MEP doit tenir compte de ces modalités (voir chapitre II.3)

Zone de conditionnement

Il s'agit d'une zone dédiée à la mise en forme pharmaceutique des unités thérapeutiques (conditionnement, contre-étiquetage et randomisation/attribution après une éventuelle étape de préparation). Ces unités sont préparées en vue de leur dispensation ou distribution aux autres centres investigateurs dans le cas d'essais cliniques multicentriques de promotion interne. Cet espace peut également servir à d'autres opérations à type de ré-étiquetage. Cet espace requiert un isolement (espace non ouvert dans l'idéal) en raison de la vigilance accrue nécessaire à ces opérations pharmaceutiques.

Zone d'archivage

Cet espace requiert une capacité importante au regard des volumes des dossiers papiers de chaque EC. Un local dédié et agréé par la commission de sécurité de l'établissement à l'archivage peut être nécessaire. Des boîtes d'archivage sont à prévoir. Un système d'identification et de classement des archives est nécessaire (fichier informatisé et étiquetage). Dans certains centres hospitaliers, l'archivage est externalisé (archives centrales). Il est recommandé d'archiver le dossier pharmacie d'un essai clinique séparément du dossier investigateur.

Equipements

Le matériel nécessaire à la réalisation de l'activité essais cliniques doit être adapté et en quantité suffisante. Le pharmacien responsable des EC, en lien avec le pharmacien gérant, s'assure de l'adéquation des équipements aux besoins préalablement définis. Selon le type de matériel, il pourra s'agir : soit de matériel dédié à l'activité EC, soit d'un matériel non dédié, mais qui sera à accessibilité contrôlée, et donc isolé pendant la période de temps d'utilisation pour l'activité EC. Ce matériel inclut l'ensemble des consommables (papeterie, étiquettes, etc.), du matériel hôtelier (mobiliers des locaux tertiaires, etc.) et de stockage adapté (rayonnages, armoire à stupéfiant, etc.) tels que des équipements froids dédiés (réfrigérateurs et chambres froides, congélateurs, etc.), du matériel de thermométrie, d'hygrométrie, de ventilation, ainsi que des équipements informatiques, etc. L'entretien et la calibration de ce matériel sont assurés selon les contrats de maintenance de l'établissement.

Lors de la MEP de l'EC par le promoteur, une revue du matériel nécessaire à la réalisation de l'EC est effectuée, et, en cas d'absence d'un matériel indispensable, une solution doit être trouvée. Ce matériel peut être mis à disposition par le promoteur si besoin. En cas de mise à disposition, le promoteur en assure la mise en service et la maintenance. Un contrat de prêt doit être joint à la convention le cas échéant. A l'issue de la période de mise à disposition, le matériel peut être soit repris par le promoteur soit cédé gracieusement à la pharmacie. Un document de donation du matériel à l'institution devra être produit afin de pouvoir l'intégrer au parc institutionnel.

Dans le cas particulier des MRP, il sera également envisageable de disposer d'équipements de radioprotection supplémentaires ou spécifiques qui devront être adaptés à la nature et à l'énergie des rayonnements émis par le radioélément mis en œuvre ainsi qu'à l'activité radioactive préparée et dispensée.

Equipements de stockage

- un réfrigérateur ou chambre froide avec espace dédié aux produits expérimentaux, maintenant une température entre 2 et 8°C (incluant des équipements de secours en cas de panne)
- une salle de stockage avec rayonnages ou stockeur rotatif dédié aux produits expérimentaux à conserver à température ambiante (usuellement +15 – +25 °C)
- un congélateur pour les produits expérimentaux devant être conservés à -20°C +/-5°C
- un congélateur pour les produits expérimentaux devant être conservés à -80°C +/-10°C
- une cuve ou dry-shipper d'azote pour les produits cryoconservés à <-150°C (si possible)
- un coffre à stupéfiants
- un stockeur radioprotégé pour les MRP, dont l'épaisseur et le type de blindage doit être adapté au type de rayonnement et à l'activité du radioélément stocké.

Des équipements de stockage secours (back-up) doivent être prévus en cas de défaillance du système principal. En cas de panne électrique générale, les équipements doivent être raccordés au système électrique de secours de l'établissement. Une climatisation permettant un maintien permanent de la température entre +15 et +25°C doit être disponible.

Un système de mesure de la température doit être utilisé. Il est calibré selon les normes en vigueur, calibration réalisée par un service de l'hôpital (ex : services biomédicaux ou techniques) ou par un prestataire externe mandaté. Il peut s'agir de thermomètres à dilatation de liquide, thermomètres min/max ou de systèmes perfectionnés (systèmes de surveillance continue automatiques avec transmission des données via des logiciels spécifiques). Idéalement, l'ensemble des températures est enregistré en continu et bénéficie d'une alarme et d'un report d'alarme pendant les heures de fermeture de la PUI de façon à permettre la gestion de toute excursion de température selon une procédure définie. Un des modes d'organisation retenu est le report d'alarme sur le poste de garde de l'établissement

avec alerte de l'interne de garde en pharmacie en dehors des heures ouvrables de la pharmacie. En l'absence de monitoring en continu, un relevé journalier sera a minima effectué.

Cas particulier : à noter que le stockage de certains MTI, comme les CAR-T cells, requiert un stockage cryogénique.

Préparatoire

Les caractéristiques des équipements sont les mêmes que pour les préparations réalisées hors champ expérimental. Il convient donc de se reporter aux Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) ⁽²⁰⁾ en vigueur (nouvelle version en cours de validation pour 2020) et notamment la ligne directrice spécifique aux médicaments expérimentaux. La préparation de produits pharmaceutiques expérimentaux requiert des équipements dédiés à chaque fois que possible. S'ils ne le sont pas, il convient de réaliser une analyse de risque (contamination croisée) et de valider la possibilité de travailler par campagne en adaptant la procédure de préparation pour minimiser la contamination et d'assurer un bionettoyage adapté entre chaque campagne.

Ces équipements sont régulièrement entretenus et qualifiés. Des instructions de qualification, d'utilisation et de maintenance doivent être présentes pour chaque équipement. Les appareillages, les équipements et zones critiques (ex : hottes à flux laminaire, isolateurs, balances, dispositifs de traitement d'eau et d'air, etc.) sont accompagnés d'un « cahier de suivi » mentionnant, selon les cas, toutes les validations, les étalonnages, les opérations d'entretien, de nettoyage ou de maintenance avec les dates et le nom des personnes ayant effectué ces opérations et la société en cas d'intervention extérieure. Les différents équipements de préparation concernés sont :

- des balances
- un gélulier et le matériel associé pour masquage par sur-encapsulation
- un isolateur ou hotte à flux laminaire
- une centrale de traitement d'air (CTA) et/ou d'eau
- des équipements de désinfection et décontamination des produits pour préparation stérile au sein d'un isolateur ou en salle blanche
- un autoclave
- des équipements de contrôle analytique des préparations finies si concernés
- une hotte à flux laminaire munie d'un écran plombé ou enceinte radioprotégée adaptée

au type de rayonnement (radiopharmacie)

- un activimètre étalonné pour le radioélément et son conditionnement (radiopharmacie).

Cas particulier des MRP

Les préparations doivent être réalisées dans des enceintes radio-protégées, ventilées en dépression, équipées de sas pour l'entrée du matériel et des produits. Elles sont munies des dispositifs médicaux utiles pour la mesure de l'activité des doses préparées, les activimètres, qui sont calibrés pour les radioéléments manipulés. Certaines enceintes radioprotégées peuvent disposer d'un flux d'air laminaire : elles permettent de limiter les risques de contamination microbienne tout en limitant l'exposition aux rayonnements ionisants. L'ensemble des préparations est également effectué à l'aide de matériel permettant d'assurer la radioprotection du manipulateur lors des différentes phases opératoires (utilisation de pot d'éluion blindé, protège-flacon et protège-seringue radioprotégés, pince pour la manipulation à distance, etc.).

RECOMMANDATION

Considérant que les risques de toxicité des médicaments expérimentaux sont insuffisamment connus, il peut être recommandé de retenir le choix d'un isolateur ou d'une hotte à flux d'air laminaire vertical (cytotoxiques ...). Les équipements de préparation (isolateur, hotte) sont dédiés à la préparation des médicaments expérimentaux. S'ils ne le sont pas, il convient de travailler par campagne. Le travail par campagnes est néanmoins contraignant sur le plan organisationnel et chronophage (bionettoyage approfondi entre les campagnes). Il n'est pas adapté aux volumes importants d'activité, à l'urgence, ni à la flexibilité requise pour une production à destination des hôpitaux de jour.

Les caractéristiques particulières des locaux de préparation sont les mêmes que celles requises pour les préparations hors EC.

Cas particulier des médicaments expérimentaux : En ce qui concerne la préparation de médicaments expérimentaux sous hotte (classe particulière A, ISO 4), il convient de manipuler dans une zone d'atmosphère contrôlée de classe B (ISO 5) ou C (ISO 7 au repos). Bien que la manipulation en système ouvert d'ampoules soit autorisée sous hotte dans un local de classe

C, des locaux de classe particulière B sont à privilégier dans les unités de préparation de volume d'activité important compte-tenu de la probabilité plus importante de manipuler des conditionnements en système ouvert. En effet, bien que la majorité des conditionnements de médicaments expérimentaux soit compatible avec une manipulation en système fermé (flacons...), il arrive que les médicaments expérimentaux soient fournis dans des conditionnements nécessitant d'être ouverts (ampoules en verre par exemple, flaconnages particuliers...).

Equipements de décontamination des conditionnements de médicaments expérimentaux

La décontamination des conditionnements de médicaments expérimentaux avant manipulation en vue d'une préparation stérile requiert les mêmes dispositifs et équipements que pour les préparations hors EC (lingettes de décontamination manuelle, autoclave, dispositif automatisé de désinfection/décontamination (acide peracétique, peroxyde d'hydrogène...)).

RECOMMANDATION

Il convient de communiquer au promoteur les modalités de décontamination des conditionnements de ME dans un isolateur.

Moyens de communication

Doivent être disponibles :

- un ou plusieurs ordinateurs
 - une connexion Internet
 - un téléphone avec ligne extérieure (France et étranger)
 - un fax avec ligne extérieure (France et étranger)
 - un scanner
 - une imprimante
 - un photocopieur
- Mobilier adapté (tables, chaises, étagères...)
Consommables : papeterie, etc.

Personnel

Le personnel du secteur des essais cliniques est un personnel formé et habilité. Bien que la réglementation ne l'exige pas, le(s) pharmacien(s) inscrit(s) à l'Ordre mettent à disposition leur CV et les attestations nécessaires de formation (BPC 2006, ICH 2015 E6R2, formation spécifique à chaque essai). Le pharmacien gérant délègue sa responsabilité au pharmacien responsable des

EC. Une feuille de délégation interne des tâches (ou autre système) est complétée et signée par l'ensemble du personnel qui intervient dans la gestion des EC. Cette feuille de délégation précise les différentes opérations accomplies par chaque agent ; elles sont détaillées dans la fiche de poste de ce dernier. Ce document n'est pas spécifique d'un essai. Il vaut normalement pour tous les essais cliniques et devrait être accepté par tous les promoteurs. La feuille de délégation interne peut également dans certains cas faire office d'attestation de formation par le pharmacien responsable.

Par ailleurs, pour tout EC, il est important de vérifier que la feuille de délégation investigateur est signée par le pharmacien responsable du secteur essais cliniques. Cette seule signature est suffisante si la feuille de délégation interne (ou autre système) au secteur existe et est mise à jour.

Fiche de poste ou de missions

Les missions du personnel sur le secteur essais cliniques sont décrites dans la fiche de poste ou de mission de chaque catégorie d'agent.

Différentes catégories de personnel

Les catégories de personnel suivantes peuvent être impliquées dans la gestion des essais cliniques :

- le pharmacien gérant
- un pharmacien désigné par le pharmacien gérant pour la responsabilité opérationnelle : PH (/ responsable d'UF), PUPH, MCUPH, AHU, CCA, PA, AS
- des pharmaciens PH, PUPH, MCUPH, CCA, AHU, PA, AS
- des internes en pharmacie dédiés ou pas au secteur Essais Cliniques (EC), externes en pharmacie sous contrôle effectif du pharmacien
- des préparateurs en pharmacie hospitalière sous contrôle effectif du pharmacien
- des TEC, ARC ou Ingénieurs de Recherche Clinique
- pour le cas particulier des MRP, les Manipulateurs en Electro-Radiologie Médicale sous contrôle radiopharmaceutique

D'autres catégories de personnel peuvent être impliquées sur certaines missions (par exemple manutentionnaires pour la réception des colis ou la remise des retours promoteurs, secrétaires pour la prise de rendez-vous, etc.). Il ne s'agit néanmoins pas de personnel dédié aux essais cliniques.

ATTENTION : Les personnels des services investigateurs titulaires d'un diplôme de pharmacien ne peuvent exercer les missions du pharmacien responsable des essais cliniques de la PUI de l'établissement.

RECOMMANDATION

Le personnel « essais cliniques » est un personnel dédié, formé et expérimenté aux essais cliniques. Une feuille de délégation interne attestant de cette qualification est complétée par l'ensemble du personnel (personnel permanent car il convient de lister les internes sur un document indépendant au regard du turn-over fréquent). Elle est requise par le promoteur de chaque essai clinique.

Formation

Il existe de nombreux référentiels pour le pharmacien en charge des essais cliniques : la réglementation propre aux essais cliniques (BPC 2006 et ICH E6R2 2015) à laquelle s'ajoutent les référentiels métier, la réglementation CSP de chaque activité, les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (BPPH) ⁽²¹⁾, BPP ⁽²⁰⁾,

Bonnes Pratiques de Dispensation (BPD) ⁽²²⁾, etc. Bien que non exigé par la réglementation, le CV du ou des pharmaciens sera fourni pour justifier de la qualification de la personne à gérer les produits expérimentaux, à la demande du promoteur qui se doit de vérifier l'adéquation des compétences avec les fonctions attribuées dans la recherche portant sur la personne humaine. Un certificat de formation aux BPC (ou Good Clinical Practice GCP) peut être fourni sur demande du promoteur. Cependant, s'il existe un référentiel décrivant le contenu d'une formation à la recherche clinique sur le médicament pour les investigateurs (ANSM/LEEM/AFCRO; 2009), aucun document similaire n'existe actuellement pour encadrer la formation spécifique des pharmaciens.

Chaque membre du personnel doit être en outre formé aux différentes spécificités de chaque protocole. Une traçabilité de cette formation doit être réalisée (simple attestation signée, formation directe avec le promoteur (« face-to-face ») qui sera documentée, session de training à distance sous le format e-learning délivrant à la fin un certificat de formation, autoformation, etc.) afin de prouver que le personnel impliqué



dans l'essai y a été spécifiquement formé.

Une formation spécifique de l'organisation du secteur essais cliniques est réalisée pour chaque opération à réaliser. Cette formation peut être réalisée sous différentes formes conformément aux procédures internes du secteur. Elle est formalisée sur un document spécifique. Elle concerne notamment les différents processus du secteur, ainsi que les interfaces avec les différentes unités et services impliqués dans la recherche clinique (patients inclus, investigateurs et son équipe, autres secteurs de la PUI, Direction de la recherche, promoteurs, CRO, pharmacies des autres centres investigateurs, etc.). Par ailleurs, les personnes doivent avoir des compétences dans d'autres domaines, par exemple la métrologie, l'assurance de la qualité, etc.

RECOMMANDATION

Il existe de nombreux référentiels pour le pharmacien essais cliniques : la réglementation propre aux essais cliniques (BPC 2006 et ICH E6R2 2015) à laquelle s'ajoutent les référentiels métier, la réglementation CSP de chaque activité, les BPPH, BPC, BPP, BPD, BPF, etc. Chaque membre du personnel doit être en outre formé aux différentes spécificités de chaque protocole. Une documentation de ces formations peut être demandée par les promoteurs (CV, attestation BPC/ICH, attestation de formation, etc.)

Systèmes d'information

La pharmacie peut disposer de Systèmes d'Information (SI) destinés à couvrir tout ou partie du process métier de gestion des ME et DME. Les critères de choix sont multiples, fonction des attentes, de l'environnement, des contraintes locales et d'éventuelles normes applicables. Il appartient à chacun de définir ses besoins, mais les grandes fonctionnalités attendues d'un outil informatisé de gestion pharmaceutique des essais cliniques sont :

- le paramétrage des études et de leurs produits, avec création d'une fiche-résumé d'aide à la dispensation, pour édition d'une version papier destinée à diffuser les informations ad hoc aux personnes pouvant intervenir et n'ayant pas accès au SI
- le paramétrage des profils utilisateurs, et la saisie des intervenants internes à

l'établissement, des contacts CRO/promoteurs et des patients

- la gestion de stock : enregistrement des entrées et des sorties de stock, avec visualisation de l'ensemble des flux sur une période et des stocks à un moment donné (zones de stockage), balance
- la traçabilité des dispensations (à délivrance nominative) aux patients et des mises en dotation (totales ou partielles) avec possibilité de traçabilité patient a posteriori pour ces mises en dotation
- la saisie des extensions de péremption
- le lien vers un ordonnancier des délivrances
- la génération de formulaires de comptabilité globale et de comptabilité par patient, avec possibilité d'impression
- la gestion des produits retournés par les patients (ou utilisés) et la traçabilité de leur devenir : présents à la pharmacie ; retournés au promoteur/dépôt ; mis en destruction localement
- le calcul des coûts et surcoûts réels à partir des données issues de l'application saisies au fil de l'eau.

Par ailleurs, l'outil peut disposer d'autres fonctionnalités :

- la fonction « préparation » : traçabilité d'une préparation et de sa dispensation, avec lien vers un ordonnancier « préparation » et vers le calcul des surcoûts réels
- le pilotage de l'activité, agenda du secteur (gestion des visites et prises de rendez-vous : sélection, MEP, monitoring, clôture), alertes (stocks seuil, péremptions), requêtes diverses (avec extractions vers des outils bureautiques classiques) et production d'indicateurs
- la fonction « pharmacie coordonnatrice » : envois vers d'autres PUI pour une étude à promotion interne (ou assimilé)
- la traçabilité de la formation et de l'habilitation des personnels du secteur et de délégation des tâches.

La gestion pharmaceutique des essais cliniques est une activité relativement autonome, localisée à part des activités liées à la gestion des médicaments courants, mais peut cependant être en interface avec d'autres activités de la PUI. Le SI de gestion des produits expérimentaux doit donc trouver sa place dans l'environnement des SI de la PUI (par exemple : circuit du médicament ; référentiels métier ; logiciels de préparation

centralisée des anticancéreux injectables, de Pharmacotechnie voire de Radiopharmacie ; logiciel de pilotage d'un automate à type de stockeur rotatif) et des SI de l'établissement (par exemple : interface identité/patient ; outils de gestion administrative et financière de la Recherche ; outils d'investigation ; logiciel lié à la Métrologie ; outils de gestion de la Qualité et des Risques).

Enfin, le personnel pharmaceutique en charge des produits expérimentaux pourra être amené à utiliser des SI externes à l'établissement et mis en place par les promoteurs ou les CRO. Ces SI sont variés et aujourd'hui accessibles via Internet. Citons par exemple : Interactive Response Technologies ou IRT, Interactive voice/web Response System ou IxRS, Interactive Web Response System ou IWRS, Interactive Voice Response System ou IVRS ; Electronic Case Report Form (e-CRF) ; portail d'une étude ou d'un programme d'études. L'utilisation de ces systèmes par un utilisateur habilité peut générer l'envoi d'emails de confirmation à destination de l'utilisateur lui-même et d'autres personnes liées à l'étude clinique.

Remarque : Les promoteurs et leurs représentants attachent une importance

particulière au fait que les identifiants et mots de passe liés aux systèmes d'information mis à disposition soient délivrés à une personne et donc nominatifs ; ils ne doivent pas être partagés (BPC). L'utilisation de ces systèmes nécessite une formation préalable (« training »), imposée par les promoteurs et leurs représentants, souvent très chronophage et peu adaptée au profil de pharmacien en PUI.

Organisation générale de la gestion pharmaceutique des essais cliniques

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. La figure 3 présente les différentes étapes du déroulement d'un EC au sein d'une PUI d'un ETS.

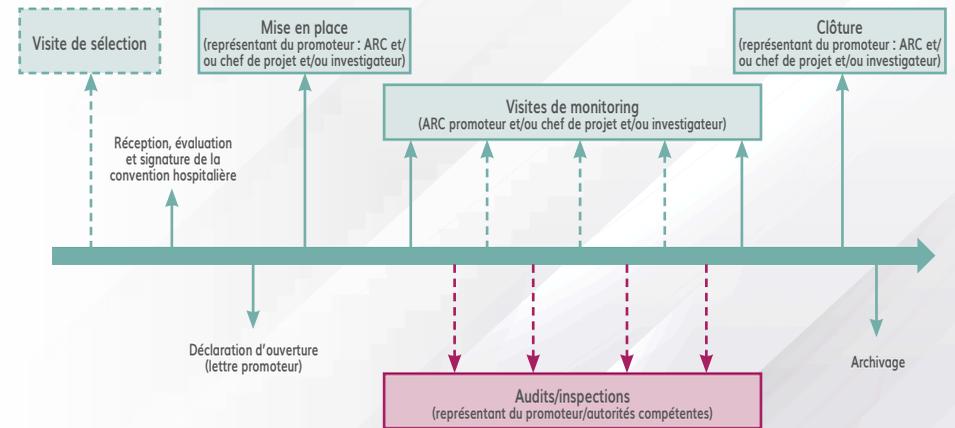


Figure 3: Déroulement chronologique général d'un essai clinique au sein d'une PUI
 Traits pleins : étapes obligatoires
 Traits en pointillés : étapes facultatives

Visite de sélection

Cette visite n'est pas obligatoire. Elle a pour but de présenter globalement le projet et d'évaluer la qualification du centre (service clinique, pharmacie, laboratoire, radiologie, etc.). Une évaluation spécifique de la pharmacie est requise le plus souvent et s'avère indispensable notamment en cas d'EC incluant une spécificité de gestion par la PUI comme par exemple une préparation à la pharmacie.

Au cours de cette visite, la personne mandatée par le promoteur (ARC et/ou le chef de projet) évalue l'organisation pratique du circuit des traitements expérimentaux : notamment, capacité de stockage des locaux, conditions de stockage, systèmes de sécurisation des locaux, systèmes de traçabilité des températures, procédures qualité, circuit général des traitements intra-site, inter-sites. Quelquefois, la visite de sélection est remplacée par un formulaire que le pharmacien complète, destiné à décrire toutes informations utiles au promoteur dans sa décision de sélectionner le centre.

La visite de sélection constitue pour le pharmacien un levier pour recueillir les informations nécessaires à une étude de faisabilité, par exemple dans le cas d'un essai avec préparation. Celle-ci est réalisée au regard du schéma et des contraintes de l'étude, de la toxicité potentielle des produits manipulés et des ressources techniques et humaines nécessaires. Selon les organisations locales, l'étude de faisabilité peut être réalisée en collaboration avec les secteurs pharmacotechnie et contrôle de la pharmacie, le cas échéant (voir chapitre II.3.4).

RECOMMANDATION

La visite de sélection est réalisée sous la forme soit d'un entretien téléphonique, soit d'une visite sur site. Elle est indispensable dans le cas des essais cliniques incluant une gestion particulière (ou spécifique) y compris les préparations par la pharmacie. Elle est indispensable pour établir la faisabilité de l'essai et anticiper la MEP ultérieure.

Déclaration d'ouverture de l'étude

Le promoteur doit adresser au pharmacien responsable une lettre précisant son intention de

réaliser une recherche interventionnelle portant sur le médicament ou le dispositif médical expérimental sur le centre. Ce courrier précise les éléments nécessaires à la compréhension du déroulement et des spécificités de l'étude. Il doit être accompagné d'un dossier complet comportant l'ensemble des éléments : protocole, brochure investigateur, résumé, avis CPP, autorisation ANSM, attestation d'assurance, convention et grille financière.

RECOMMANDATION

La lettre de déclaration d'ouverture est obligatoirement envoyée au pharmacien avant tout examen du dossier. Elle comporte les pré-requis nécessaires à la compréhension de l'étude par la pharmacie.

Signature de la convention hospitalière

C'est la condition sine qua non pour que l'EC puisse se mettre en place et démarrer dans l'établissement, qui devient alors centre investigateur. Cette convention est un document qui doit être signé des 2 parties impliquées dans le projet d'EC : **le promoteur de l'essai et le centre investigateur** (parfois 3 parties si intégration d'une structure tierce dans le contrat, type fondation hospitalière, Groupement d'Intérêt Economique (GIE) ou Groupement de Coopération Sanitaire (GCS)). Elle contient notamment les engagements de chacun, les notions de confidentialité, d'éthique ainsi qu'une grille (souvent en annexe) des coûts et surcoûts générés par la recherche qui seront versés à l'établissement du centre investigateur. Ils sont facturés, en tant que prestation de service, au promoteur de la recherche. La grille est subdivisée en plusieurs parties, chacune d'entre elles correspondant aux services du centre impliqués dans le projet : service(s) clinique(s), biologie médicale, radiologie et pharmacie.

Le pharmacien est responsable du circuit pharmaceutique des ME/DME dans les établissements disposant d'une PUI. Il doit pouvoir vérifier l'adéquation de la grille proposée par le promoteur et les actes pharmaceutiques réalisés tout au long de l'essai sur la base :

1- du modèle de convention unique pour les essais à finalité commerciale

=> **texte de loi décrivant la convention** : 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 ⁽²³⁾

=> **texte de loi proposant l'annexe de la convention, à savoir la grille standardisée de surcoûts** : Arrêté du 16 novembre 2016 fixant le modèle de convention unique prévu à l'article R1121-4 du code de la santé publique (grille en annexe 1)⁽²⁴⁾

L'esprit de la convention unique est de mettre à disposition un contrat et une grille standardisés. Proposée par le promoteur et validée par l'établissement coordonnateur de l'EC, elle doit pouvoir s'appliquer à tous les intervenants du centre coordonnateur et des centres associés, sans modification, dans le but de réduire les délais administratifs.

A ce titre, l'établissement (et par conséquent le pharmacien) doit respecter des délais de signature de cette CU après avoir évalué les surcoûts pharmaceutiques, qui sont de :

- 45 jours si centre coordonnateur
- 15 jours si établissement associé

La grille comprend **16 items non modifiables**, sous forme de forfait attribué par type d'activité (par item). En pratique, le pharmacien a néanmoins la possibilité d'adapter l'évaluation des surcoûts pharmaceutiques de la grille à l'activité pharmaceutique réelle dans l'essai clinique. Ceci s'effectue par certaines duplications de lignes (exemple : duplication de la ligne de dispensation par produit expérimental figurant sur l'ordonnance de l'EC) ou encore par une évaluation financière basée sur le temps pharmacien (exemple : item « fourniture des produits de santé » => coût basé sur l'activité entière de fourniture incluant l'achat, l'approvisionnement et la gestion pharmaceutique du médicament ou DM expérimental).

Ces éléments d'évaluation, issus d'un consensus entre le LEEM (Les Entreprises du Médicament), le CNCR (Comité National de Coordination de la Recherche) et le groupe CPCHU EC, sont expliqués et disponibles :

- sous forme d'une FAQ sur le site de la DGOS
- sous forme d'une colonne « interprétation/précision/recommandations partagées » ajoutée à la grille visible sur le site du CNCR

2- de la grille pharmacie harmonisée proposée par le groupe de travail DRCI GT5 en 2012

pour les essais à finalité non commerciale et promotion par un ETS (voir annexe 2)

Le pharmacien, après analyse des parties de la convention le concernant, transmet son avis à la Délégation de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) de son établissement. Cet avis peut-être :

- favorable : la convention et la grille proposées par le promoteur correspondent aux besoins pharmaceutiques de l'EC
- défavorable : il y a inadéquation entre la convention et la grille et les besoins pharmaceutiques. Dans ce cas, la DRCI ou le pharmacien directement prend contact avec le promoteur (chef de projet) pour discuter/négocier les éléments manquants ou mal évalués de la grille. En cas de désaccord entre le promoteur et le centre investigateur, la Direction décide, in fine, de signer ou non la convention selon les termes du promoteur. Dans ce cas et si l'étude de faisabilité réalisée par le pharmacien démontre une inadéquation des moyens disponibles par rapport aux besoins pour la gestion pharmaceutique de l'essai, le pharmacien peut ne pas engager sa responsabilité dans la conduite de l'essai. Dans ce cas, il peut lui être demandé de proposer une solution de sous-traitance.

Remarque : L'évaluation des surcoûts intermédiaires en cours d'étude ou bien des surcoûts finaux doit se réaliser conformément à la version de la grille surcoûts validée et annexée à la convention initiale, voire aux amendements ultérieurs, signés entre le promoteur et l'ETS

RECOMMANDATION

Pour pouvoir analyser la faisabilité et valider les termes de la convention et de la grille financière, le pharmacien doit disposer de tous les documents nécessaires transmis par le promoteur (protocole, brochure investigateur, résumé) et de toutes les informations utiles au déroulement du protocole. La signature de la convention ne doit pas avoir lieu sans avis du pharmacien pour une étude interventionnelle portant sur un produit pharmaceutique. Après signature, des avenants peuvent être envisagés. Dans le cas où l'investigateur de l'établissement est le coordonnateur national d'une étude comportant plusieurs centres en France, le pharmacien doit compléter la partie pharmacie de la grille

de surcoûts en envisageant toutes les possibilités d'organisation des autres centres, pour éviter des amendements qui retarderaient le démarrage de l'étude. Le respect des grilles de coûts et surcoûts par le promoteur (industriel ou institutionnel) est impératif afin de garantir une équité et une harmonisation entre établissements. Par ailleurs, le pharmacien des essais cliniques doit s'assurer, au sein de son propre établissement, que les recettes générées par cette activité, sont distinctement ventilées vers la pharmacie (a minima) et, dans l'idéal, vers le secteur essais cliniques. A terme, cela pourrait avoir comme vocation le financement de postes strictement dédiés à ladite activité.

Visite de mise en place (ou visite d'initiation)

Elle ne peut avoir lieu qu'après autorisation de l'essai par l'ANSM et avis favorable du CPP et signature de la convention. La personne mandatée par le promoteur (ARC et/ou chef de projet) prend un rendez-vous de MEP avec le centre investigateur et les autres services impliqués dont la pharmacie. Cette visite obligatoire peut réunir l'investigateur et son équipe, la pharmacie et les autres services impliqués, ou se faire de manière séparée dans chaque service. Si une mise en place sur site n'est pas possible, une mise en place téléphonique peut éventuellement être envisagée.

Lors de cette visite, le représentant du promoteur (ARC et/ou chef de projet) présente au pharmacien :

- l'EC et le(s) traitement(s) à l'étude
- le circuit des ME ou DME : approvisionnement, stockage, préparation si applicable, dispensation, gestion des retours patients si applicable, retour au promoteur/dépôt ou destruction sur site et traçabilité de l'ensemble de ces étapes
- les procédures spécifiques du promoteur relatives aux modalités d'approvisionnement et de réception des Unités Thérapeutiques (UT) (systèmes IRT/IxRS notamment), de déclaration des excursions de température, de réapprovisionnement (manuel ou automatique, rythme, etc.) ainsi que les modalités de levée d'aveugle dans le cas où la pharmacie est impliquée

- les documents protocolaires relatifs à l'ensemble des étapes du circuit pharmaceutique (par exemple ordonnances, formulaires de comptabilité, formulaires de réapprovisionnement...). Cependant, la PUI est en droit d'utiliser et proposer ses propres supports validés dans le cadre de son Système d'Assurance Qualité, sous réserve qu'ils répondent aux exigences du promoteur en termes de traçabilité des informations relatives à l'étude
- le plan de monitoring prévisionnel.

Les modalités exactes du circuit des ME/DME sont validées définitivement lors de cette visite après concertation entre le représentant du promoteur et le pharmacien en fonction des contraintes du protocole de l'essai, mais également et surtout en s'adaptant à l'organisation générale de la gestion pharmaceutique des essais sur le site. Une vérification du dossier pharmaceutique (ou classeur pharmacie) complet de l'essai est réalisée (présence de l'ensemble des documents réglementaires et versions à jour).

Les documents suivants sont récupérés par le représentant du promoteur :

- le CV et attestation BPC des pharmaciens
- les certificats de calibration des sondes de températures si applicable
- les modèles de documents de comptabilité si applicable
- le formulaire de délégation des tâches signé et documentation de la formation du personnel impliqué
- la qualification des locaux si applicable
- la procédure de destruction des UT ou autres procédures nécessaires.

Pour le cas particulier des MRP, les éléments suivants sont également vérifiés :

- la décision de l'ASN portant sur l'autorisation de détention et d'utilisation de sources scellées et non scellées pour une activité de médecine nucléaire incluant la recherche portant sur la personne humaine
- l'autorisation ARS de préparation des MRP dans le cadre de la recherche portant sur la personne humaine
- la qualification du site d'imagerie (équipement) avec traçabilité de la calibration de l'activimètre pour certains essais.

A la suite de cette visite et après validation de l'ensemble des informations et documents récupérés, le représentant du promoteur informe le centre (dont la PUI) de son ouverture et de

l'autorisation à débiter les inclusions (par email le plus souvent).

RECOMMANDATION

Afin de recueillir l'ensemble des informations nécessaires à la gestion pharmaceutique des ME/DME, il est recommandé d'élaborer une check-list interne de questions couvrant l'ensemble des étapes du circuit des médicaments/DM.

A l'inverse, il peut être utile de transmettre à l'ARC mandaté par le promoteur une plaquette d'informations listant les prestations/organisations/activités pharmaceutiques locales liées aux essais cliniques (exemple en annexe 3).

Lors de cette visite, le représentant du promoteur rencontre un pharmacien et effectue une visite des locaux si cela n'a pas déjà été réalisé lors de la visite de sélection.

Visites de monitoring

Le promoteur est responsable de la qualité des données recueillies pendant l'étude sur chaque centre. En fonction de son processus qualité propre, il procède à des visites sur site pour vérifier la conformité des données dans les dossiers de l'étude. Cette démarche est un contrôle qualité, réalisé par un ARC du promoteur ou un prestataire délégué par le promoteur (ARC rattaché à une CRO). Le rythme des visites est défini par le promoteur. Il peut être régulier ou basé sur le risque. Le cas échéant, la fréquence est alors fonction de l'activité du centre (nombre d'inclusions) ou d'écart au protocole (déviation).

Le monitoring pour la pharmacie consiste à vérifier la qualité et la conformité des informations sur la gestion documentaire et le circuit des produits expérimentaux de l'étude. L'ARC prend rendez-vous (par email ou par téléphone) à la pharmacie à l'avance, selon ses disponibilités. Ponctuellement, l'ARC peut solliciter le pharmacien pour disposer d'informations complémentaires mineures, par téléphone ou par email. Par exemple : la date de péremption d'un lot de ME envoyé sur centre, la vérification de l'absence d'excursion de température sur une période définie (bien qu'une excursion doive être immédiatement déclarée par le pharmacien), la bonne réception d'un document administratif.

Lors du monitoring, le pharmacien met à disposition de l'ARC tous les éléments

nécessaires au contrôle qualité : dossier de l'étude (dont prescriptions honorées, bordereaux de livraison et formulaires de comptabilité), documents réglementaires, unités de traitement (en stock actif, vides et/ou pleines, retournées par les patients, en quarantaine), éléments de preuve des conditions de conservation (courbes de température ou autre). En complément, l'ARC peut demander des documents qualité relatifs à la gestion des essais (fiche de délégation des tâches, procédures qualité internes (exemples : dispensation, destruction, transport si applicable), certificat BPC, CV, par exemple). En cas d'écart(s) constaté(s), l'ARC demande au pharmacien des éléments justificatifs. En cas de corrections nécessaires, le pharmacien procède aux modifications, après accord entre les deux parties.

A l'issue du monitoring, les UT le nécessitant peuvent être soit détruites localement (si applicable sur le centre) avec production d'un certificat de mise en destruction après autorisation écrite du promoteur, soit retournées au promoteur ou au prestataire après organisation de l'enlèvement par l'ARC promoteur.

RECOMMANDATION

La visite de monitoring se déroule toujours sur site et jamais à distance (par téléphone ou autre = remote monitoring), le pharmacien ne pouvant pas « s'auto-contrôler ».

Après la visite de monitoring, l'ARC transmet un compte rendu de visite listant les points vérifiés et les actions correctives éventuelles. Le document peut être unique avec le monitoring de l'ensemble du centre (service + pharmacie). Il est archivé dans le dossier de l'étude.

Visite de clôture

Le but de la visite de clôture est de fermer l'étude sur le centre (pharmacie et/ou service investigateur) car le suivi des personnes se prêtant à la recherche est terminé, conformément au protocole ou par mesure anticipée selon décision notifiée du promoteur. La pharmacie peut être fermée avant le centre investigateur s'il n'y a plus aucune gestion pharmaceutique nécessaire (= pré-clôture). Au niveau de la pharmacie, l'ARC mandaté par le promoteur vérifie que tous les documents réglementaires (check-list BPC) sont présents dans le classeur

pharmacie, notamment les versions du protocole et de la brochure investigateur, les notifications d'amendement ou de modifications substantielles (autorisation ANSM et avis favorable CPP), attestation d'assurance, lettres de correspondance avec la pharmacie (lettres de MEP, rapports de suivi, etc.), CV, fiches de délégation des tâches signées, calendrier des visites, traçabilité complète de la gestion des unités thérapeutiques (ordonnances signées, formulaires de comptabilité, accusés-réception, formulaires de destruction, etc.). Lors de cette visite est effectuée la comptabilité finale des traitements expérimentaux. Les unités restantes sont soit retournées au promoteur/dépôt (l'ARC programmera avec le pharmacien leur enlèvement via un transporteur) soit mises en destruction sur site, selon les modalités déterminées lors de la visite de MEP.

RECOMMANDATION

Si et seulement si aucun produit pharmaceutique n'a été livré à la pharmacie, il est possible de réaliser une clôture à distance (téléphone par exemple).

Après réception de la lettre de clôture (parfois plusieurs semaines, voire plusieurs mois après la visite), les documents de l'essai sont archivés en boîte(s) d'archive. Sur ces boîtes de rangement, figurent les éléments suivants :

- le titre et/ou code de l'étude
- la référence interne à l'établissement
- le nom du promoteur
- le numéro de la boîte (en fonction de la traçabilité interne)
- l'année d'archivage
- l'année de destruction autorisée (facultatif).

RECOMMANDATION

Il est recommandé de disposer d'une traçabilité des archives des essais cliniques (base de données ou logiciel spécifique). Elle doit permettre de retrouver une boîte d'archive, en cas d'audit/inspection notamment.

La durée d'archivage des documents relatifs aux essais cliniques (avant destruction autorisée) doit être conforme à la réglementation, à savoir :

- 15 ans pour toute étude portant sur un DM ou un « hors produit de santé »
- 15 ans pour toute étude portant sur un médicament hors Médicament Dérivé du Sang (MDS) tant que le Règlement Européen (RE n° 536/2014) n'est pas appliqué (cette durée sera de 25 ans après sa mise en application)
- 40 ans pour toute étude portant sur un MDS
- 30 ans pour les MTI.

Archivage

A l'issue de la visite de clôture, un courrier de clôture est envoyé par le promoteur à l'établissement (DRCI) dont une copie est adressée à la pharmacie. L'archivage des documents de l'essai ne peut se faire qu'après réception de cette lettre. Le pharmacien établit les surcoûts définitifs de l'étude, au regard de la grille prévue lors de la signature de la convention (cf. paragraphe II.2.3) et les adresse à la DRCI, qui enverra ensuite une facture globale (ensemble des coûts et surcoûts de l'étude) au promoteur.



Audit/Inspection

Les objectifs et modalités de déroulement des audits et inspections sont présentés dans le tableau 1.

	AUDIT	INSPECTION
Objectifs et principes	Démontrer que l'étude est conduite conformément au protocole, aux procédures préétablies, aux BPC et dispositions législatives et réglementaires en vigueur et que les données collectées sont fiables	Contrôler, valider ou invalider les résultats d'un essai, les sites d'investigations, les investigateurs et/ou le promoteur
Organisme déclencheur	Promoteur	Autorités compétentes : ANSM, EMA, FDA...
Conduite par	Auditeurs mandatés par le promoteur, en général de leur département Assurance Qualité ou auditeurs externes L'ARC moniteur est le plus souvent présent	Inspecteurs des autorités compétentes Le promoteur (ARC ou autre) n'est pas présent, mais est informé de la visite
Critères de déclenchement	Médicament étudié ou indication présentant une innovation particulière Ecarts ou déviations protocolaires, file active de patients importante Données incohérentes, manquantes, anciennes, contradictoires... Dépôt de dossier d'AMM	
Quand ?	En cours ou après la fin de l'étude	
Programmation	Annoncée ou définie à l'avance avec programme et calendrier de la visite	
Déroulement général à la pharmacie	Par l'auditeur Préparation avec l'ARC moniteur	Par les inspecteurs
Rôle du pharmacien	Préparation importante : Disponibilité des équipes (blocage du calendrier) Organisation de l'accueil, des interventions Mise à disposition des documents de l'étude Réponse aux questions et demande d'informations complémentaires Prévoir une salle de travail/réunion dédiée	
Résultats/ rapport	Rapport préliminaire : informations recueillies + constatations => écarts formulés => classification selon gravité : critique, majeur, mineur Réponses des audités/ inspectés dans un plan d'actions Rapport final	Rarement transmis => envoyé aux autorités compétentes => certains écarts (majeurs/critiques) peuvent donner lieu à des sanctions administratives ou des poursuites pénales

Tableau 1 : Caractéristiques comparatives des modalités pharmaceutiques d'un audit et d'une inspection dans le cadre d'un essai clinique

RECOMMANDATION

Il est recommandé de mettre à jour régulièrement le dossier de l'étude, avant la venue des auditeurs/inspecteurs. Le dossier ne doit pas comporter d'informations personnelles à type d'identifiants IRT/IxRS. Le pharmacien doit veiller à avoir une documentation exhaustive et actualisée car de principe « ce qui n'est pas écrit n'existe pas ».

Il est souhaitable d'être vigilant à l'organisation et au rangement du secteur et de s'assurer de la sécurisation des locaux (point critique très analysé lors des inspections).

Il faut s'assurer d'un niveau suffisant d'expression en anglais lors des inspections de l'EMA et de la FDA (mais également des audits) : le promoteur mandate toujours un interprète, c'est obligatoire (sinon la responsabilité du pharmacien peut être engagée en cas de mauvaise interprétation).

Il est conseillé de prendre appui sur la cellule Qualité de la PUI ou de l'ETS. Les audits et inspections sont souvent le moyen de faire levier, notamment dans le but d'améliorer la démarche Qualité du secteur.

- DM relevant de la responsabilité pharmaceutique au sens de l'article L5126-1 et suivants du CSP, considérés comme expérimentaux ou utilisés pour la mise en œuvre de l'EC (exemple : DM pour la préparation des médicaments anticancéreux injectables expérimentaux, DM fournis en kits destinés à l'administration du ME)

- non fournis par le promoteur : ce sont les mêmes catégories que celles fournies par le promoteur. Au cas par cas, et selon des modalités définies en amont en interne et négociées avec le promoteur, le pharmacien sera en charge de la gestion de ces produits, allant de la commande jusqu'à leur retour/destruction et facturation au promoteur.

Par ailleurs, le pharmacien pourra être amené à prendre en charge d'autres produits en dehors de ceux cités ci-dessus, fournis ou pas par le promoteur, en fonction de critères internes, par exemple : produits de nutrition, dermocosmétiques, autres DM ne relevant pas de la responsabilité pharmaceutique, etc.

De façon générale, les principes de gestion des ME et DME (et autres produits) en essais cliniques sont tout à fait similaires sur l'ensemble des étapes du circuit avec quelques particularités sur certains produits. Le circuit des produits de santé hors périmètre doit être évoqué au cas par cas, selon les organisations spécifiques à chaque établissement.

Concernant les DM, la culture de la recherche impliquant la personne humaine est récente, de nombreux DM ayant obtenu le marquage CE sans évaluation clinique préalable. Mais le Règlement 2017/745⁽⁹⁾ applicable en 2020 (mais dont la France a lancé une phase pilote dès septembre 2019) exige du fabricant la réalisation d'investigations cliniques pour obtenir le marquage CE dans le cas des dispositifs implantables et des dispositifs de classe III. Il associe à cette investigation un plan de surveillance, intégrant un suivi clinique après commercialisation, afin de permettre l'actualisation des connaissances sur le DM, tout au long du cycle de vie de celui-ci⁽²⁵⁾. Les essais cliniques de DM seront donc amenés à se développer. Il faut cependant garder à l'esprit que les entreprises de DM sont souvent plus petites (start-up notamment dans les DMI innovants) et moins formées aux règles de gestion, intégrant tardivement le circuit pharmaceutique dans leur réflexion, après

avoir pris les contacts médicaux préalables. Le pharmacien hospitalier peut donc jouer un rôle important lors de la rédaction et la MEP d'un essai concernant un DM, pour en cadrer l'organisation sur site.

Réception

La pharmacie dispose d'une zone de réception des UT (ME et DME) dont l'adresse ainsi que les jours et horaires de livraison ont été communiqués précisément au promoteur en amont des envois (information utile à inclure dans une plaquette de présentation, exemple en annexe 3).

Les ME et DME (et autres produits) relevant de la responsabilité pharmaceutique, envoyés pour les besoins d'un EC sont adressés au pharmacien responsable de l'activité dans les établissements disposant d'une PUI. Celle-ci doit recevoir l'ensemble des produits de santé en expérimentation relevant du périmètre de responsabilité pharmaceutique décrit ci-dessus.

En fonction de la configuration et de l'organisation de chaque pharmacie, la zone de réception peut être :

- mutualisée avec l'ensemble de la PUI avec une zone identifiée dédiée à la réception des colis d'unités thérapeutiques (ME et DME)
- ou distincte de celles des autres produits de santé autorisés et attenante à la zone de stockage des unités thérapeutiques (ME et DME).

La première étape est constituée par l'ouverture du colis. Celle-ci doit être réalisée dès réception et d'autant plus s'il s'agit de colis identifiés comme contenant des produits à conserver au froid (entre +2 et +8°C, à -20°C ou en-deçà). Si l'ouverture des colis n'est pas possible immédiatement à la réception, il convient *a minima* de s'assurer que les exigences de conservation des produits contenus permettent de différer l'ouverture du colis à partir d'indications explicites présentes sur le colis (date maximale de réception du colis par exemple). Si aucune mention ne figure sur le colis, il n'est pas possible de différer son ouverture.

Après ouverture, il est impératif de s'assurer :

- du contrôle des unités thérapeutiques contenues dans le colis :
 - adéquation du contenu avec le bon de livraison listant les unités thérapeutiques livrées : EC concerné, nature de la

molécule/dispositif, étiquetage, dosage, conditionnement, concentration, numéro de lot +/- ou de série, numéro de flacon/unité, date de péremption, température de conservation, quantités livrées ;

- dans le cas de la réception d'un médicament ou d'un DMI pour un patient donné, vérification de la conformité à la prescription ;
- présence des certificats d'analyse et/ou de libération des lots livrés pour les médicaments ; leur absence entraîne la mise en quarantaine des unités thérapeutiques ;
- si DM : vérification du marquage CE si applicable et déclaration de conformité à jour, ou conformité aux exigences essentielles confirmée par le laboratoire qui le commercialise ;
- l'intégrité de chaque unité thérapeutique (flacons cassés, conditionnements altérés, etc.) ;
- conformité des températures de conservation durant toute la durée du transport ou du délai de livraison défini par le promoteur. Pour cela, il est nécessaire d'enregistrer et d'éditer les données contenues dans un enregistreur de température (ou notification du contrôle de l'intégrateur si présent et conforme), de vérifier une date et heure limites de réception ou d'attendre le feu vert du promoteur pour l'utilisation des ME/DME.
- des modalités de réception requises par chaque promoteur en fonction des exigences du circuit du ME/DME défini par le promoteur. Pour cela, il doit exister des procédures, modes opératoires et/ou fiches techniques synthétisant les différentes actions/vérifications à mener (check-list)
- de la mise en stock des unités thérapeutiques à l'emplacement prévu et identifié : dans ce cas, elles sont prêtes à être utilisées ou dispensées, si d'autres conditions sont par ailleurs remplies
- de la traçabilité de l'entrée en stock des unités thérapeutiques. Celle-ci peut être multimodale selon l'étude : traçabilité papier sur des documents spécifiques fournis par le promoteur et/ou internes à la pharmacie (fiche de comptabilité globale et/ou individuelle), traçabilité via un logiciel de gestion spécifique à l'activité du secteur ou via un outil bureautique (sous forme d'ordonnancier par exemple), traçabilité sur un système vocal ou web mis en œuvre par le promoteur

Gestion des médicaments, DM et autres produits expérimentaux

Le périmètre d'activité du pharmacien des essais cliniques est large et s'étend au-delà de la gestion pharmaceutique des ME et DME. En effet, le pharmacien doit gérer l'ensemble des « produits » expérimentaux ou pas :

- fournis par le promoteur :

- médicaments (expérimentaux et/ou auxiliaires, que ce soient des MRP, MTI, médicaments entrant dans la composition d'une préparation pharmaceutique expérimentale (ex : poche de NaCl 0.9% comme véhicule du ME), etc.)
- matières premières et articles de conditionnement nécessaires à la réalisation de préparations déclarées comme ME

- de la transmission au promoteur ou à son représentant des différents documents attestant de la réception des unités thérapeutiques. Ces documents mentionnent la date et l'heure de réception, le nom de la personne en charge de la réception, l'état de la réception, les enregistrements de température le cas échéant, tampon, visa pharmacien

- du retour éventuel de l'emballage vide au dépôt. Dans ce cas, la gestion de retour (identification du transporteur à contacter, numéro client à utiliser, etc.) est à la charge du promoteur. Les cartons vides dont certains peuvent être consignés sont identifiés et stockés jusqu'à enlèvement.

En cas de non-conformité de la réception, les unités thérapeutiques sont placées en quarantaine au sein d'une zone identifiée (telle que décrite dans le paragraphe II. 1.1) et adaptée aux conditions de conservation requises (zone de réception et zone de stockage doivent être à température maîtrisée). A défaut de zone dédiée, les unités thérapeutiques en quarantaine doivent être identifiables sans confusion possible avec le reste du stock. L'origine et le détail de la non-conformité est transmise sans délai au promoteur ou à son représentant. Seul le promoteur est habilité à lever la quarantaine. En fonction de l'étude, il peut également être nécessaire d'enregistrer la quarantaine dans un système d'information type IRT/XRSmis en œuvre par le promoteur. L'ensemble de ces éléments est à conserver dans le dossier de l'étude.

NB : rarement, la livraison peut être effectuée dans le service investigateur, en coordination avec le pharmacien en charge des produits expérimentaux et en concertation avec le promoteur. Dans ce cas, le pharmacien va accuser réception des produits dans le service, dans les plus brefs délais, et réalise les étapes mentionnées dans ce paragraphe, en dehors de la mise en stock à la PUI.

Pour les médicaments radiopharmaceutiques, l'accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit « ADR ») complété par l'arrêté du 29 mai 2009 modifié relatif au transport des marchandises dangereuses par voie terrestre (dit « arrêté TMD ») impose, en plus de ces contrôles, un contrôle de l'étiquetage du colis et un contrôle de la non contamination du colis. Ce dernier consiste à déterminer les débits de dose

à la surface et à un mètre et à vérifier l'absence de contamination non fixée à la surface externe des colis. L'ensemble de ces éléments de preuve est à conserver dans le dossier de l'essai du radiopharmacien.

Stockage

Stockage des ME/DME

Il est effectué dans des locaux pharmaceutiques dédiés, spécifiques de l'activité tels que décrits dans le paragraphe II.1.1. Selon les exigences de stabilité et la nature du produit, un stockage différencié et adapté peut être nécessaire (cas des stupéfiants ou des MTI par exemple). L'accès aux locaux de stockage est sécurisé et restreint au personnel en charge des essais cliniques.

Quelle que soit la zone de stockage (température ambiante, réfrigérée ou autres), celle-ci est équipée d'un système d'enregistrement des températures : idéalement, il s'agit de mesures automatiques à fréquence pré-définie et enregistrées au sein d'un logiciel. A minima la température doit être relevée quotidiennement ou sur une période définie. Chaque sonde de température est calibrée selon les normes en vigueur et cette calibration est renouvelée à intervalle régulier (le plus souvent annuellement), défini dans un document qualité, en concertation avec le service de l'établissement en charge de la Métrologie. Une cartographie de certaines enceintes climatiques peut s'avérer nécessaire selon des modalités définies dans un document qualité, en concertation avec le service de l'établissement en charge de la Métrologie. Les températures sont vérifiées quotidiennement ou à période définie et toute excursion de température doit être reportée sans délai aux promoteurs des protocoles concernés. En fonction de l'organisation des pharmacies, seule une attestation de non-excursion sur une période définie est fournie aux promoteurs lors des visites de monitorings ou bien une édition du suivi de température pour une période donnée.

Le stockage doit permettre d'identifier clairement et sans confusion possible les unités thérapeutiques d'un protocole. Il existe donc un emplacement spécifique pour chaque ME ou DME rangés par étude et par dosage et par conditionnement si applicable s'il existe plusieurs dosages distincts ou tout autre système permettant d'identifier clairement et sans confusion possible les unités thérapeutiques d'un protocole. Un système informatique ou

papier, et propre à l'organisation de chaque pharmacie, permet de connaître l'emplacement de chaque unité thérapeutique.

NB : en cas de mise en dotation de tout ou partie des UT d'une étude dans un service, il est nécessaire de s'assurer que les conditions de conservation requises par le protocole et que la traçabilité des relevés de température sont garanties quand bien même cette responsabilité incombe à l'investigateur principal. Pour une étude en particulier, les produits relevant de la responsabilité pharmaceutique doivent d'abord être réceptionnés par la pharmacie avant mise en dotation.

Stockage des ME/DME en quarantaine ou périmés

Les unités thérapeutiques périmées et/ou en quarantaine sont clairement identifiées et stockées séparément au sein d'une zone dédiée. Si ce n'est pas le cas, leur identification ne doit pas prêter à confusion par rapport au reste du stock. Selon les spécifications du promoteur, les unités thérapeutiques en quarantaine ou périmées continuent à être conservées dans une zone où la température est adaptée à leur stabilité et monitorée.

Pour les MRP, il faut différencier le vecteur (non radioactif) du radioélément (radioactif). Le vecteur sera stocké comme tous les médicaments expérimentaux tandis que la gestion de la quarantaine du radioélément devra tenir compte de la décroissance de son activité en fonction du temps. Cette donnée prévaut à la notion de péremption définie par le fabricant pour tout MRP. Ainsi, la destruction du radioélément ne pourra être réalisée qu'après une période de décroissance fonction de sa période radioactive à savoir 10 périodes.

Stockage des retours de traitements

Les retours de traitements peuvent correspondre :

- à des flacons utilisés (partiellement ou en totalité) pour une préparation effectuée par la pharmacie. Dans ce cas, il peut s'agir de médicaments sans risque particulier pour le personnel ou l'environnement ou de médicaments cytotoxiques. En règle générale, les flacons utilisés des ME cytotoxiques injectables ne sont pas retournés (même vides) ni conservés après utilisation. Ils sont détruits selon le process classique hors essais cliniques, immédiatement après fabrication des chimiothérapies injectables, au fil de l'eau. Un certificat de mise en destruction est réalisé



et conservé dans le dossier de l'étude. Il est parfois demandé de conserver l'emballage secondaire vide jusqu'au monitoring de l'ARC promoteur.

- à des conditionnements primaires de formes topiques (crèmes, pommades) ou orales (flacons de sirops) ou encore injectables (seringues pré-remplies) etc.
- à des formes orales directement (comprimés/gélules,...), sous blisters ou dans des flacons vrac, correspondant à des unités non prises par les patients (excédents de dispensation, inobservance justifiée ou non,...)
- à des emballages vides d'unités injectables, les seringues ou stylos usagés devant être jetés dans un collecteur à aiguilles
- à des emballages vides de DME implantables ou non, après pose/utilisation chez les patients inclus dans l'EC.

La zone où sont conservés les retours doit être clairement identifiée, de préférence dédiée et ne doit pas permettre de confusion avec les autres unités thérapeutiques. Il n'est pas nécessaire que cette zone respecte les conditions de température imposées pour le stockage des ME et DME du stock actif (voir chapitre II.1.1).

Pour les MRP, seuls sont concernés par ces retours les conditionnements secondaires utilisés pour le transport des MRP émetteurs de positons et assurant la radioprotection des opérateurs (pots plombés dans leur flight-case).

Dispensation des produits expérimentaux

La dispensation pharmaceutique en pratique

Qui peut dispenser ?

Le pharmacien des essais cliniques est responsable de l'acte de dispensation des produits de santé expérimentaux (au titre des BPC). Il peut toutefois déléguer la délivrance à du personnel pharmaceutique habilité et formé au protocole de l'étude et aux Bonnes Pratiques Cliniques sous son contrôle : préparateur en pharmacie hospitalière, internes en pharmacie, externes en 5e année de pharmacie. L'habilitation, la formation et la délégation au personnel habilité doivent être tracées dans un document opérationnel type délégation des tâches pharmacie, signée par le pharmacien responsable et mis à disposition des promoteurs.

Avec quelle ordonnance ?

L'ordonnance, qu'elle soit fournie par le promoteur ou rédigée par la pharmacie du centre investigateur (et validée par le promoteur), doit comporter les mentions réglementaires de l'article R5132-3 du CSP ainsi que les informations requises par le protocole de l'étude (*a minima* le nom de l'EC, le n° d'inclusion, le cycle/numéro de visite, le(s) numéro(s) de traitement le cas échéant, etc.). Il est à noter qu'il n'est pas fait mention de l'ordonnance dans les GCP.

La dispensation doit être réalisée sur l'original de l'ordonnance. Si la dispensation est tracée sur un fax ou une photocopie, il convient de récupérer l'original. A noter que l'ordonnance peut également être informatisée (par exemple : prescription de chimiothérapie, prescription à partir du logiciel métier de l'établissement, etc.) du moment qu'elle comporte l'ensemble des critères précédemment cités.

Dans le cas de traitements attribués, cette prescription devra être accompagnée du fax ou email mentionnant cette attribution afin d'éviter des erreurs de retranscription de numéros de traitement.

Dans le cas des DM, une ordonnance type, listant l'ensemble des dispositifs nécessaires pour l'implantation (parfois nombreux notamment en neurochirurgie, orthopédie etc.) permet d'éviter des oublis ou erreurs de saisie en cadrant la demande. La référence précise de chaque DM doit être mentionnée sur la prescription. Dans le cas de DMI sur mesure, un plan coté validé par le chirurgien préalablement à la fabrication doit être transmis par le fabricant, ainsi qu'une déclaration de conformité sur mesure spécifiant explicitement le nom, la référence et si possible le n° de lot ou de série du DM.

Quelles modalités de dispensation ?

Les modalités et les rythmes de dispensation sont définis lors de la MEP de l'essai. La dispensation (à délivrance nominative) est à privilégier dans la mesure du possible. Lorsqu'il n'est pas possible pour la pharmacie d'assurer une dispensation dans les conditions requises par le protocole - notamment lorsque les traitements expérimentaux sont des traitements d'urgence ou que les inclusions peuvent survenir à tout moment (soirs et week-ends) - une mise en dotation globale ou partielle des produits expérimentaux dans les services de soins peut alors être envisagée. Dans ce cas de figure, une ordonnance pourra être réalisée et récupérée par

la pharmacie permettant de vérifier et de tracer nominativement la dispensation a posteriori lorsque les retours patients sont retournés à la pharmacie. Les conditions de stockage et de conservation des traitements expérimentaux définies par les BPC et le protocole de l'étude devront également être respectées en cas de mise en dotation dans un service de soins.

RECOMMANDATION

La dispensation à délivrance nominative doit être la règle. Dans les cas de délivrance au service (mise en dotation globale ou partielle), il est important de rédiger une procédure décrivant les modalités de renouvellement de la dotation en accord avec le promoteur (par exemple au cas par cas sur envoi à la PUI de la prescription correspondant à la dotation utilisée ou bien selon un seuil prédéterminé). De plus, dans la mesure du possible, il est recommandé que le pharmacien valide l'emplacement et les conditions de température de stockage associées dans le service de soins. Il doit pouvoir y avoir accès facilement pour vérification du stock, reprise de périmés, etc.

Dans le cas de DMI très coûteux, les laboratoires possédant peu de stockage n'envoient pas systématiquement de DM de secours (« back up ») en même temps que les DMI destinés à l'intervention ; il faut donc organiser avec le laboratoire la maîtrise du circuit pour le contrôle et la validation du DM et la traçabilité du ou des DM de secours avant la pose (puis le retour cf. chapitre II.3.5).

De nombreuses investigations de DM se font post marquage CE sur des DM souvent déjà utilisés par l'ETS. Il faut donc veiller à éviter les confusions dans les stocks et bien séparer au niveau du service (bloc opératoire) les DM en investigations cliniques du stock courant (le plus souvent en dépôt). Un étiquetage des DM fournis pour l'essai est à envisager, en accord avec le promoteur et l'investigateur. Il s'agira pour le pharmacien d'apposer une simple étiquette de couleur, portant le nom de l'essai et permettant de distinguer rapidement les DM de l'essai des DM du stock commercial si le dépôt des DM se fait dans l'unité de soins.

Quelles vérifications sur l'ordonnance ?

Pour chaque dispensation, il est important de vérifier sur l'ordonnance protocolaire :

- que le patient est bien inclus dans le bon

protocole ; il est donc important, dans la mesure du possible, que la pharmacie soit destinataire des notifications IXRS (email, fax) d'inclusion/randomisation des patients : à demander lors de la MEP

- la présence de l'identité du patient et de son numéro d'inclusion, la date de prescription, le numéro de visite, le poids du patient ou d'autres paramètres biométriques si nécessaire (taille, surface corporelle, clairance à la créatinine, etc.), le nom et signature de l'investigateur/co-investigateur et son habilitation à prescrire dans le cadre de l'essai en question
- le bras de traitement le cas échéant
- la dénomination et la dose ou la référence du produit expérimental prescrit, le nombre d'unités de conditionnement prescrites, la posologie et les modalités d'emploi
- la durée du traitement
- l'adéquation entre le fax/email d'attribution et les numéros de traitement se trouvant sur l'ordonnance si attribution de numéro de traitement
- la cohérence avec les précédentes ordonnances du patient le cas échéant / respect de la durée entre 2 dispensations, report des adaptations de dose, etc.

Quelles vérifications sur les traitements ?

Avant de délivrer le traitement, il est important de :

- vérifier la date de péremption des traitements délivrés et sa compatibilité avec la durée pour laquelle le traitement est délivré ;
- vérifier la présence éventuelle d'une contre-étiquette à détacher pour traçabilité ;
- compléter l'étiquetage réglementaire du conditionnement secondaire si nécessaire, en traçant si possible le numéro patient et la date de dispensation (permet de faciliter la gestion de la comptabilité des retours patients et donc l'évaluation de la compliance).

Validation pharmaceutique, dispensation et contrôle

L'ordonnance doit être validée pharmaceutiquement, *a minima* par la vérification des informations précédemment citées, et lorsque cela est possible en réalisant une analyse pharmaceutique plus poussée de l'ensemble des traitements pris par le patient et associés au traitement expérimental. Le bilan biologique du patient (fonction rénale notamment) pourra être vérifié si ce dernier est disponible dans l'établissement.

Une fois l'ensemble des vérifications réalisées, la dispensation peut être effectuée sur l'ordonnance protocolaire, en traçant :

- la date de dispensation
- la molécule, le dosage
- la quantité de traitement délivrée
- les numéros de lots et les dates d'expiration des traitements délivrés
- les numéros des traitements délivrés le cas échéant
- le numéro d'ordonnancier
- le personnel pharmaceutique ayant effectué la dispensation (nom, qualité et signature).

Il est recommandé de réaliser un contrôle de la dispensation, c'est-à-dire la vérification par une autre personne habilitée du secteur de l'ensemble des informations précédemment mentionnées (particulièrement l'adéquation entre les produits prescrits et les produits délivrés, ainsi que l'adéquation entre les numéros de traitement attribués et les produits délivrés). Le contrôle s'il est effectué devra être tracé directement sur l'ordonnance protocolaire.

Remise du traitement et conseils pharmaceutiques

Dans la mesure du possible et si l'EC le permet, il est recommandé de délivrer le traitement directement au patient. Dans ce cas, il est indispensable de délivrer au patient des conseils pharmaceutiques adaptés au traitement protocolaire, notamment :

- le rythme de prise
- les modalités de prise : le cas échéant, quantité par prise, nombre de prises par jour, moments de prise, administration du traitement au cours du repas ou à distance de ceux-ci
- la conduite à tenir en cas d'oubli de prise ou de vomissements
- les traitements et aliments interdits
- la conduite à tenir en cas de survenue d'effets indésirables
- les conditions de conservation
- le retour des conditionnements et des traitements (vides, pleins et/ou entamés) à la pharmacie à chaque visite.

Ces informations se trouvent dans le protocole de l'étude / brochure investigateur et peuvent être retranscrites sur l'ordonnance protocolaire. S'il n'est pas possible de remettre le traitement au patient, il est fortement conseillé de vérifier en amont que la liste de délégation des tâches de l'investigateur permet cette possibilité et de tracer sur l'ordonnance l'identité de la personne (TEC, ARC, IDE, investigateur, proches du

patient, ambulancier, etc.) à qui le traitement a été remis.

Préparation des produits expérimentaux

Seule une PUI disposant d'une autorisation spécifique de l'ARS est habilitée à réaliser la préparation de médicaments expérimentaux. Les autorisations des activités de PUI ont été redéfinies par le décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur (26). L'article. R. 5126-9.-I.- parle d'une « autorisation mentionnant spécifiquement cette ou ces activités ou délivrée tacitement à la suite d'une demande mentionnant expressément cette ou ces activités :

- de préparation de doses à administrer des médicaments expérimentaux ou auxiliaires
- de reconstitution des spécialités pharmaceutiques, y compris celle concernant les médicaments expérimentaux de thérapie innovante
- de préparation des médicaments expérimentaux... et de réalisation des préparations rendues nécessaires par les recherches impliquant la personne humaine ».

Le promoteur peut demander à la PUI la préparation de médicaments nécessaires à la recherche impliquant la personne humaine dans les situations suivantes :

- la mise en aveugle des traitements
- la préparation de médicaments toxiques (obligation réglementaire)
- la préparation nécessitant des conditions de préparation stériles
- la préparation complexe (différente d'une simple reconstitution)
- le conditionnement et étiquetage ou réétiquetage.

NB : les opérations de conditionnement, étiquetage ou ré-étiquetage sont des opérations au sens des BPP et sont donc soumises à autorisation de l'ARS.

Comme pour toute préparation, la préparation de ME et/ou de médicaments auxiliaires (MA) à la PUI, incluant la reconstitution selon le RCP ou le protocole de recherche, doit être réalisée selon les BPP.

L'analyse de faisabilité

Dans le cas d'un EC avec préparation nécessitant d'être réalisée à la pharmacie, l'analyse de

faisabilité est une étape clé (voir chapitre II.2.1). Le pharmacien doit disposer de documents nécessaires à cette analyse (tableau 2).

Nature du document scientifique	Informations nécessaires dans le document pour l'analyse de faisabilité
Protocole	Nombre de patients Durée des inclusions Schéma thérapeutique Modalités d'administration du ME (ex : posologie)
Brochure investigateur	Forme pharmaceutique, conditionnement, toxicité, stabilité
Manuel pharmacie	Modalités de préparation (locaux, équipement, dispositifs médicaux, conditions stériles/non stériles, bionettoyage, etc.)

Tableau 2 : Liste des documents nécessaires au pharmacien pour réaliser l'analyse de faisabilité d'une préparation nécessitant d'être réalisée à la pharmacie pour les besoins d'un essai clinique

L'analyse de faisabilité doit tenir compte des aspects réglementaires, techniques, organisationnels, humains, financiers et éthiques. Elle peut être formalisée sous la forme d'une check-list (exemple en annexe 4), listant ces différents items et permettant ainsi de répondre aux questions suivantes (liste non exhaustive) :

Faisabilité technique

- locaux : préparation stérile ou non ? Produit toxique ou non ? Disponibilité des locaux ?
- équipements spécifiques pour les EC (PSM, isolateur) ou non (travail par campagne possible + bionettoyage : adapté) ?
- ME : stabilité de la préparation ? DM spécifiques de reconstitution ?

Faisabilité organisationnelle

- calcul de la charge de travail : temps de préparation (préparation de la salle, habillage, préparation, contrôle et libération du lot)
- patient : pris en charge en urgence ou programmé ?
- préparation : urgente ou programmée
- inclusion 24h/24h, jours ouvrables, période de garde ?
- logistique : site hospitalier différent => horaires navette compatibles ? Délais compatibles entre inclusion/randomisation – prescription – préparation - acheminement vers le service

investigateur - durée d'administration ?

Faisabilité humaine

- personnel nécessaire : Personnel habilité / formé
- disponibilité du personnel ?

Faisabilité éthique

- qualité du maintien de la mise en insu ?
- respect de la sécurité du patient ?

Le résultat de cette analyse doit être tracé. Il est ensuite important de le communiquer au promoteur et au service investigateur.

Remarque : En cas de non-faisabilité d'une mise en aveugle demandée à la PUI, le promoteur peut autoriser la préparation (uniquement s'il s'agit d'une simple reconstitution selon le RCP ou le protocole de recherche) dans le service investigateur, sous certaines conditions, ou dans un service différent du service investigateur (appelé « service en ouvert » ou « service ami »). Cette organisation, validée par le promoteur et le pharmacien, fait souvent l'objet de la rédaction du Site blinding plan, validé par toutes les parties.

RECOMMANDATION

La préparation des ME est un acte pharmaceutique. La stratégie de production des ME au sein de la PUI (organisation, responsabilités des secteurs EC ou

secteur Production, locaux, équipements, personnel) doit être réfléchi, construite et adaptée en vue de répondre aux demandes de les réaliser à la pharmacie dans le cadre des essais menés dans l'établissement. L'analyse de faisabilité est un pré-requis indispensable pour toute nouvelle demande, garante du bon déroulement ultérieur de l'essai clinique. Sa formalisation sous la forme d'une check-list permet d'anticiper les contraintes et éventuels problèmes liés à l'essai.

Le service investigateur est habilité à manipuler un produit expérimental injectable dans le respect des mentions liées à l'administration du produit fournies par le promoteur.

Retours

Selon les BPC, le pharmacien met en place en collaboration avec l'investigateur et son équipe un système permettant de s'assurer qu'un inventaire de médicaments stockés, dispensés, utilisés et retournés puisse être établi.

Retour Patient → Pharmacie

La pharmacie doit disposer d'une zone de stockage clairement identifiée pour les traitements expérimentaux retournés par le patient ou le service (TEC, infirmière etc.) et distincte de la zone de stockage dédiée à la dispensation. Après utilisation, les médicaments rendus par les patients à l'investigateur ou à son équipe sont destinés à être retournés à la pharmacie dans les plus brefs délais.

Les retours de traitements peuvent correspondre :

- à des flacons utilisés (partiellement ou en intégralité) pour une préparation. Il peut dans ce cas s'agir de médicaments sans risque particulier pour le personnel ou l'environnement. En règle générale, les flacons de médicaments cytotoxiques utilisés sont mis directement à destruction par l'unité de préparation centralisée des anticancéreux injectables et un certificat de destruction est réalisé (mention sur la fiche de fabrication et/ ou autre document selon l'organisation mise en place)

- à des formes orales (comprimés/gélules,...) sous blisters ou dans des flacons, correspondant à des unités thérapeutiques non prises par les patients (excédents de dispensation, inobservance justifiée ou non,...)

- à des conditionnements secondaires de produits (seringues pré-remplies, flacons de cytotoxiques détruits après utilisation) dont le promoteur demande la conservation en vue d'un contrôle lors d'un monitoring
- à des DM implantables (ou non) en dépôt temporaire pour l'intervention dont les unités non utilisées doivent être récupérées dans le service

Les traitements retournés doivent être identifiés si possible avec un étiquetage comprenant l'identité de l'essai, les initiales et/ou le N° du patient, la date de dispensation, la date de retour et le nom de la personne qui a réceptionné le retour, ou *a minima*, la date de retour afin de pouvoir s'assurer de l'adhésion au traitement du patient. Une traçabilité informatique ou papier des traitements retournés est requise comportant notamment : la date de retour, la Dénomination Commune Internationale (DCI) ou code de la molécule, la référence ou les références s'il s'agit d'un DM, les quantités, les numéros de lot, les dates de péremption, les numéros de traitement attribués aux médicaments expérimentaux.

Le retour est ensuite placé dans la zone de stockage dédiée, avec identification de l'essai dans l'attente d'une visite de monitoring durant laquelle une réconciliation finale permettra de vérifier la cohérence avec la traçabilité de la dispensation/préparation et la comptabilité des traitements retournés.

Le promoteur ne peut exiger une comptabilité des retours si la sécurité des manipulations n'est pas garantie (médicaments cytotoxiques, risque de piqûre, déchets de soins, etc.). Il peut cependant demander à ce que le conditionnement secondaire (emballage) soit conservé.

Selon les BPC, l'investigateur et le pharmacien, en collaboration avec le promoteur, mettent en place un système qui permet de s'assurer que l'adhésion au traitement du patient fasse l'objet d'une documentation appropriée. Celle-ci doit être réalisée dans des modalités permettant de pouvoir éventuellement recontacter le patient en cas de détection d'un problème. Si une vérification de l'adhésion au traitement est demandée par le promoteur, celle-ci doit se faire en fonction des moyens dont dispose la pharmacie. *A minima*, elle sera faite durant les monitorings.

Retour Pharmacie → Promoteur ou prestataire de service

Après vérification lors d'une visite de monitoring de la comptabilité des traitements réalisée par la pharmacie, l'ARC promoteur organise leur retour au promoteur/dépôt pour destruction (traitements utilisés par le patient, périmés, traitements non utilisés suite aux inclusions terminées par exemple). Si l'adresse d'enlèvement est différente de l'adresse de livraison, communiquer cette information au promoteur (information utile à inclure dans une plaquette de présentation, exemple en annexe 3).

Pour cela, l'ARC promoteur :

- prépare un colis et y ajoute le document listant les retours (idéalement séparant les retours utilisés des non utilisés, périmés ou non dispensés en fin d'étude) qu'il signe conjointement avec le pharmacien ;
- complète le bordereau de transport ou commande l'enlèvement du colis, avec le secteur des Essais Cliniques en copie, afin d'obtenir par email, le bordereau de transport ;
- remplit si besoin un document précisant :
 - personne chargée de préparer le retour (nom, qualité, date, signature)
 - identification du promoteur ; n° de protocole ; éventuellement nom de l'ARC
 - identification du transporteur
 - remise du colis au transporteur avec : nombre de colis enlevés ; date de l'enlèvement à faire signer par le transporteur.

Le personnel de la pharmacie enregistre le colis dans un document de traçabilité des enlèvements de colis (registre des dépôts/enlèvements de colis).

L'ARC promoteur peut également autoriser la pharmacie à mettre les produits en destruction si la pharmacie accepte de conduire l'opération (voir chapitre II.3.6).

Destruction des traitements expérimentaux

L'opération de destruction relève de la responsabilité du promoteur. Si la pharmacie est amenée à prendre en charge cette prestation sous la responsabilité du promoteur, cela doit être validé avec ce dernier lors de la MEP de l'étude. Les frais de mises en destruction doivent être prévus dans les surcoûts pharmaceutiques de la convention unique, au prorata du nombre d'actes de mises en destruction. Cette opération

doit tenir compte de la dangerosité du produit (inflammable, électronique, explosif), notamment pour le DM.

Après monitoring et autorisation écrite de l'ARC promoteur, la pharmacie peut procéder à la mise en destruction et doit être en mesure de l'attester par écrit avec rédaction d'un certificat de **mise en destruction** (document interne et/ou certificat du promoteur) mentionnant :

- l'identification de l'étude (promoteur et code)
- le nom du traitement, le dosage, les quantités restant dans les conditionnements
- le N° de lot et/ou N° de traitement
- la date de péremption
- l'identification du patient pour lequel le traitement a été dispensé ou préparé, le cas échéant
- la date de mise en destruction
- la méthode de destruction
- la raison de la destruction : retours patient, traitements périmés, non conformités, fin d'essai, etc.
- l'identification du personnel pharmaceutique qui procède à la mise en destruction (nom, qualité, signature).

Après préparation magistrale de cytotoxiques, l'unité de préparation des anticancéreux injectables met les traitements directement à la destruction après manipulation via le circuit des déchets cytotoxiques (cf. paragraphe II.3.2).

L'unité de préparation des anticancéreux injectables :

- transmet au secteur des Essais Cliniques un certificat de destruction selon l'organisation interne du centre
- ou précise cette prestation directement sur la fiche de préparation.

Aucun retour des poches d'administration du service à la pharmacie ne doit être autorisée en raison du risque toxique. Il est parfois envisagé que les poches préparées retournent à la pharmacie pour attester de leur intégrité et du respect de l'aveugle : cache poche en place et témoin d'intégrité non rompu.

Après contrôle, la pharmacie remplit un document de traçabilité et détruit la poche selon les procédures en vigueur.

Cas particulier de certains MTI de thérapie génique: possibilité d'autoclaver ou d'inactiver chimiquement avant destruction selon les recommandations du Haut Conseil des Biotechnologies (HCB).

La procédure de destruction interne à la pharmacie est consultable sur place lors des monitorings. Celle-ci peut être transmise à la demande lors de la mise en place selon la pratique des centres.

La destruction d'un MRP non injecté ne peut se faire que dans l'unité de radiopharmacie en respectant les procédures dans le plan de gestion des déchets radioactifs de l'établissement.

Traçabilité générale et comptabilité

La traçabilité du ME ou du DME (ou tout autre produit en EC) doit être réalisée à chaque étape du circuit pharmaceutique, sur un support adapté papier et/ou informatique. Dans le cas des MDS et DMI, la traçabilité réalisée dans les outils dédiés de l'établissement ne se substitue pas à leur traçabilité dans l'essai clinique. Cette traçabilité est nécessaire pour réaliser la comptabilité des UT tout au long de l'essai, de la réception jusqu'à la réconciliation finale. Les informations sont reportées dans des documents de comptabilité générale et/ou par patient. Ces documents permettent d'avoir un état du stock des UT en temps réel.

RECOMMANDATION

Dans le cadre d'un essai clinique, le patient doit retourner les produits expérimentaux et produits annexes qui lui ont été dispensés, et ce, directement à la pharmacie ou au service investigateur, qui les transmettra à la pharmacie dans les plus brefs délais. Ces retours par les patients font l'objet d'une comptabilité par le pharmacien en charge des essais cliniques. Ils sont identifiés et stockés dans une zone dédiée du secteur. Ils ne sont pas destinés a priori à être à nouveau dispensés.

Le devenir des produits retournés par les patients comme celui des produits réceptionnés et jamais dispensés fait l'objet d'une traçabilité (formulaires de comptabilité ou équivalent). Ils sont soit mis en destruction soit renvoyés au dépôt mandaté par le promoteur.

La réconciliation finale doit permettre pour chaque unité thérapeutique réceptionnée de tracer les renseignements nécessaires à la traçabilité (identité patient, date, identité de l'opérateur de l'acte) de chacune de ces étapes : réception / préparation /

dispensation / mise en dotation / retour / devenir du retour ou du produit non dispensé (i.e. destruction sur site ou retour au dépôt).

Archivage

L'archivage de l'ensemble de la documentation d'un EC qu'il s'agisse de médicament ou de DM (les différentes versions protocolaires et brochures investigateur et la documentation relative à la gestion des unités de traitement) fait suite à la réception de la lettre de clôture du promoteur. L'ensemble de la documentation propre à chaque étude clinique doit être rassemblé et indexé conformément à la procédure en vigueur de la PUI, puis stocké dans des locaux d'archivage appropriés et préalablement définis. Toute modification de lieu de stockage pendant la durée réglementaire d'archivage doit systématiquement être transmise, à titre informatif, au promoteur.

Ces archives doivent être mobilisables à tout moment, lors d'un audit intervenant pendant la durée d'archivage. Une notification de l'audit est transmise en amont, à l'équipe investigatrice et au pharmacien en charge des essais cliniques, afin de pouvoir rapatrier l'ensemble de la documentation des archives.

Les durées d'archivage doivent être respectées (voir chapitre II.2.7).

Gestion de la levée d'aveugle

Une levée d'aveugle est très rarement justifiée. Quoi qu'il en soit, son organisation relève exclusivement de la responsabilité du promoteur. Il appartient donc à ce dernier de définir les modalités de la levée d'insu pour une étude en particulier, en lien avec les acteurs de la recherche, en premier lieu les investigateurs.

Le promoteur doit absolument privilégier une procédure centralisée, mettant en œuvre des outils adaptés. A partir du moment où un système d'information est en capacité d'attribuer un numéro de traitement en lien avec une liste de randomisation, cet outil est (normalement) également capable de disposer d'une fonctionnalité permettant à un investigateur autorisé de procéder à une levée d'aveugle.

Le secteur essais cliniques d'une PUI peut être amené à intervenir dans ce processus, en tout

dernier lieu, et toujours sous la responsabilité du promoteur. En aucun cas, la pharmacie ne doit se substituer au service ou organisme défini dans l'organisation du promoteur. Ce n'est pas parce que la pharmacie connaît la nature du traitement préparé ou administré qu'il lui appartient de le révéler. Ce n'est pas parce que la pharmacie a des identifiants et codes d'un système d'information mis en œuvre par le promoteur qu'elle doit intervenir dans le processus de levée d'aveugle : c'est au promoteur de définir en amont qui fait quoi et qui a accès à quelles fonctionnalités de l'outil.

Si finalement la pharmacie est impliquée, toute levée d'insu doit faire l'objet d'une demande écrite justifiant la levée d'aveugle, soit par le médecin investigateur soit par un médecin prenant en charge la patient concerné, dans une situation d'urgence ou non, comme prévu par le promoteur dans l'étude en question. De même, l'information de la nature du traitement reçu par le patient concerné par la demande doit être tracée et si possible contresignée par le médecin qui a effectué la demande. Pour ce faire, un document spécifique est complété par le demandeur permettant de tracer la demande ainsi que la levée d'insu : date, heure, motif de levée d'insu, initiale et numéro patient, référence de l'étude, nom et signature du médecin demandeur, nom, titre et signature de la personne qui procède à la levée d'insu. En cas d'ouverture d'enveloppe de levée d'aveugle, les mêmes renseignements seront reportés.

Cas particulier : médicaments de thérapie innovante

Introduction ⁽²⁷⁾

Les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) expérimentaux suivent un circuit spécifique sécurisé de par leur statut, la réglementation particulière de ces MTI et le risque toxique encouru pour certains. La gestion de ces essais cliniques nécessite une attention toute particulière quant aux conditions techniques, réglementaires et organisationnelles (locaux et équipements spécifiques notamment).

Certains MTI expérimentaux font l'objet de préparations magistrales devant être réalisées

dans des conditions aseptiques qui nécessitent une coordination et une gestion pharmaceutique plus complexes et chronophages que les préparations magistrales de médicaments expérimentaux classiques du fait des spécificités de ces MTI telles que :

- les matières premières utilisées (virus, cellules...)
- les procédés de préparation (mise en forme)
- les produits finis
- les circuits d'évaluation spécifique
- les mesures de confinement spécifiques à respecter pour leur manipulation
- la traçabilité
- la gestion des déchets

Avant toute mise en place d'un EC comprenant un MTI, une étude de faisabilité pharmaceutique incluant une analyse de risques pluridisciplinaire, transversale, doit être réalisée en fonction des instructions transmises par le promoteur.

Définitions (12,28)

Les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI), placés sous responsabilité pharmaceutique par leur statut, sont des médicaments biologiques regroupés en 4 catégories :

Médicaments de thérapie génique

Les médicaments de thérapie génique (ou MTG) sont des médicaments qui contiennent une substance active constituée ou contenant un acide nucléique recombinant administré à des personnes en vue de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique ET que son effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient ou du produit de l'expression génétique de cette séquence.

Les MTI de thérapie génique sont aussi classés Organismes Génétiquement Modifiés (OGM). D'autres médicaments sont classés OGM mais ne sont pas considérés comme des MTI : par exemple les vaccins qui peuvent être des OGM mais sont exclus de la classification des MTI de principe. Un OGM correspond ainsi à tout organisme dont le matériel génétique a été modifié autrement que par multiplication ou recombinaison naturelles ⁽²⁹⁾.

Aujourd'hui, les MTG sont conçus à l'aide de vecteurs viraux ou sont eux-mêmes des virus génétiquement modifiés avec un risque potentiel de contamination virale. Ces MTG/OGM sont

définis par leur classement en groupe de danger par le Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (MESRI) après avis du Haut Conseil des Biotechnologies (HCB). Le HCB, instance indépendante chargée d'éclairer la décision publique sur toutes questions intéressant les biotechnologies, est systématiquement consulté sur les dossiers de demande d'utilisation confinée d'OGM pour la recherche, le développement et l'enseignement. Une classification des risques a été mise en place et permet de prescrire des moyens de

maîtrise des risques que présentent ces OGM ; et ainsi d'adapter les mesures de confinement spécifiques à leur utilisation. En fonction de leur groupe de risque, le HCB a adopté un système de 4 niveaux de risques, du moins dangereux (C1) au plus dangereux (C4), et qui correspondent aux 4 niveaux de confinement dans lequel doit être effectuée toute manipulation de ces produits : L1 à L4 pour les locaux dont la PUI, TL1 à TL2 pour les chambres où l'administration est réalisée (tableau 3).

Groupes de risque	Niveau de confinement
<p>Groupe I: Ne provoque pas de maladie chez l'Homme ou ne provoque pas d'effets négatifs sur l'environnement</p>	<p>Confinement de niveau 1 (C1): Met en œuvre des OGM de groupe I dont les risques pour la santé et l'environnement sont nuls ou négligeables (virus non ou peu répliquatifs)</p>
<p>Groupe II: Provoque des maladies chez l'Homme ou peut causer des effets néfastes dans l'environnement mais leur propagation est peu probable et il existe une prophylaxie ou un traitement efficace</p>	<p>Confinement de niveau 2 (C2): Met en œuvre des OGM de groupe II dont les risques pour la santé et l'environnement sont faibles</p>
<p>Groupe III: Provoque des maladies graves chez l'Homme ou peut causer des effets néfastes dans l'environnement mais leur propagation est peu probable mais il existe une prophylaxie ou un traitement efficace</p>	<p>Confinement de niveau 3 (C3): Met en œuvre des OGM de groupe III dont les risques pour la santé et l'environnement sont modérés</p>
<p>Groupe IV: Provoque des maladies graves chez l'Homme et peut causer des effets néfastes dans l'environnement avec une propagation possible sans traitement et prophylaxie efficaces</p>	<p>Confinement de niveau 4 (C4): Met en œuvre des OGM de groupe IV dont les risques pour la santé et l'environnement élevés</p>

Tableau 3 : Groupes de risque des OGM et niveaux de confinement à adopter

Nous considérerons, par conséquent dans ce paragraphe, uniquement les OGM de confinement de niveau 1 et 2. Aujourd'hui, les MTG/OGM utilisés sont uniquement de classe 1 et de classe 2 dans quelques cas.

Focus sur les CAR-T cells :

Le terme de CAR-T cells est un terme anglais signifiant Chimeric Antigen Receptor-T cells. En effet, il s'agit de lymphocytes T qui sont modifiés génétiquement pour exprimer à leur surface un récepteur chimérique, artificiel, ciblant un antigène spécifique. Ainsi, les CAR-T cells (ou cellules T porteuses d'un récepteur chimérique) sont considérés comme des MTI de thérapie génique (et OGM).

S'agissant d'un médicament, certes expérimental mais autologue dans la majorité des cas, et s'agissant de cellules vivantes, il est indispensable de vérifier à chaque étape du circuit, les informations spécifiques liées au patient (Figure 4).

La nature des CAR-T cells introduit des spécificités très particulières comme le caractère personnalisé (même patient prélevé et injecté) et les nombreuses étapes entre le prélèvement

des cellules du patient et l'administration finale du ME. Au-delà de leur statut réglementaire de médicament, cela impose également la mise en place d'une traçabilité très précise à toutes les étapes : de l'aphérèse des propres leucocytes du patient (parmi lesquels se trouvent les lymphocytes T) jusqu'à l'injection du médicament de thérapie génique. La traçabilité, l'analyse ainsi que la validation pharmaceutiques de la conformité du ME manipulé/dispensé est à réaliser aux étapes de :

- réception
 - stockage
 - déstockage
 - décongélation
 - dispensation.
- Ainsi, les différents éléments de la chaîne d'identité à vérifier pour garantir une traçabilité et une conformité parfaites sont en général :
- le numéro d'identification du patient
 - la date de naissance du patient
 - (le numéro d'aphérèse)
 - (le numéro d'identification propre au promoteur)
 - le lot du ME
 - la date de péremption.

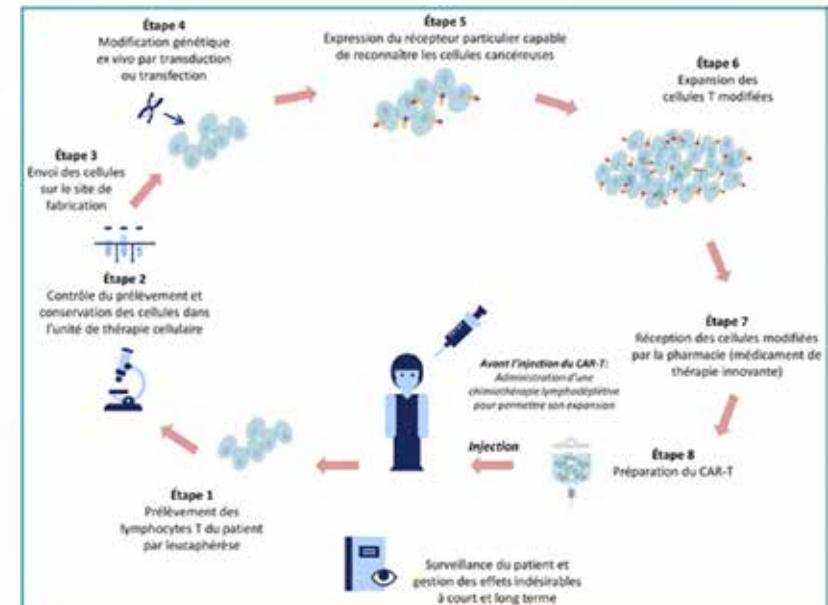


Figure 4 : Principales étapes d'un traitement par cellules CAR-T autologues (30)

Des cellules CAR-T allogéniques, produites à partir des lymphocytes T d'un donneur (personne différente du receveur), sont également en développement et certaines d'entre elles pourraient permettre de standardiser la production et l'emploi de ces thérapies.

Médicaments de thérapie cellulaire

Les médicaments de thérapie cellulaire sont des médicaments qui contiennent ou consistent en des cellules, tissus qui ont fait l'objet d'une **manipulation substantielle** pour en modifier les caractéristiques biologiques, fonctions physiologiques ou propriétés structurelles, **OU** des cellules ou tissus qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur **ET** sont présentés comme possédant des propriétés permettant de traiter, prévenir ou diagnostiquer une maladie à travers l'action métabolique, immunologique ou pharmacologique de ses cellules ou tissus, **OU** utilisé/administré à une personne dans une telle perspective.

Médicaments issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire

Les médicaments issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire sont des médicaments qui répondent à au moins l'une des conditions suivantes :

- ont été soumis à une manipulation substantielle, de façon à obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurelles utiles à la régénération, à la réparation ou au remplacement recherchés
- ne sont pas destinés à être utilisés pour la (les) même(s) fonction(s) essentielle(s) chez le receveur et chez le donneur.

Médicaments combinés de thérapie innovante (MTI + dispositif médical)

Les médicaments combinés de thérapie innovante sont des médicaments qui intègrent dans leur composition un ou plusieurs dispositifs médicaux ou bien un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs au sens du RE n°2017/745 (9) et leur partie cellulaire ou tissulaire doit contenir des cellules ou des tissus viables ou leur partie cellulaire ou tissulaire contenant des cellules ou des tissus non viables doit être susceptible d'avoir sur le corps humain une action considérée comme essentielle par rapport à celle des dispositifs précités.

Médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement⁽³¹⁾

Un médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement (ou MTI-PP) est simplement un MTI qui, de par ses caractéristiques et sa destination, est préparé de façon ponctuelle à l'attention d'un malade déterminé. La réglementation ne fait pas de distinction entre les produits d'origine autologue ou non. Le MTI-PP est régulé au niveau national : il ne peut être utilisé que dans l'état membre ou il est fabriqué et autorisé et ne peut pas être exporté. La définition de MTI ou MTI-PP est la même au niveau réglementaire et scientifique.

RECOMMANDATION

Pour résumer, la gestion des essais cliniques MTI engendre des besoins plus importants en termes de temps, d'équipement, de coordination et de personnel pharmaceutique que les essais cliniques classiques de par la complexité de leur gestion.

Règlementation – Autorisations (29,32)

Pour le promoteur :

Comme tout EC, une étude clinique impliquant des MTI doit obtenir au préalable :

- un avis favorable d'un CPP
- une autorisation de l'ANSM

Cas particulier des EC impliquant des MTI de thérapie génique/OGM :

Depuis l'entrée en vigueur le 18 novembre 2016 des dispositions issues de la loi Jardé modifiée, l'Autorisation d'Essai Clinique (AEC) délivrée par l'ANSM ne vaut plus autorisation de dissémination volontaire d'OGM (évaluation du risque de dissémination pour l'environnement) au sens de l'article L. 533-3 du code de l'environnement. En conséquence, le promoteur d'un EC portant sur un MTI de thérapie génique/OGM doit obtenir préalablement :

- un avis de classement du produit de thérapie génique (C1 à C4) et la mesure de confinement à mettre en œuvre pour sa manipulation (L1 à L4 ; et TL1 à TL2) émis par le MESRI qui est valable 5 ans pour la recherche. Les conditions de manipulation et d'administration de l'OGM y sont précisées par le MESRI après autorisation
- l'autorisation de l'ANSM
- l'avis favorable du CPP pour la mise en œuvre d'une RIPH mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP.

Pour le site investigateur :

Les documents communs à tout EC sont requis (protocole, Brochure Investigateur, AEC, CPP, assurance, manuel pharmacie...).

Cas particulier des essais cliniques impliquant des MTI de thérapie génique/OGM ou des OGM non MTI :

Pour les essais cliniques dont le ME est considéré comme un OGM, une autorisation supplémentaire pour **chaque établissement** est obligatoire avant tout démarrage d'un EC. Il s'agit d'une demande dématérialisée, réalisée auprès du MESRI via l'application DUO : <https://duo.adc.education.fr/duo/connexion.jsp>.

Cette demande est la plupart du temps réalisée par le promoteur de l'essai et est centralisée pour l'établissement. Elle permet à l'établissement d'obtenir l'autorisation d'utiliser l'OGM en milieu confiné au sein des locaux. Le formulaire en ligne permet de recueillir les renseignements nécessaires à l'analyse du projet par le MESRI.

Ce dossier « DUO » comprend :

- la fiche « Visa »
- la fiche administrative complémentaire décrivant le circuit du médicament
- la déclaration de confidentialité

Des documents complémentaires associés sont à fournir par le promoteur (qui les demande à chaque site investigateur) et à déposer en ligne pour chaque étude clinique de MTG expérimental tels que :

- les plans des locaux où transite le médicament OGM (notamment les pièces où sont conservés, manipulés, administrés les MTI expérimentaux)
- la liste des équipements (notamment ceux qui servent à la conservation, la décongélation et la manipulation du médicament)
- la procédure détaillée du circuit et du traitement des déchets, par exemple filière DASRI avec containers spécifiques au ME OGM (+ nom des sociétés externes si applicable)
- les procédures internes telles que les procédures d'urgence dans le cas d'une dissémination d'un OGM, et à défaut d'un infectieux/d'un traitement permettant d'assurer le confinement du service.

La fiche VISA est co-signée par le Directeur de la Recherche (médecin investigateur), l'exploitant (le Directeur Général de l'établissement ou son représentant) et le promoteur de l'essai. Ainsi, un agrément du ou des sites de l'établissement (PUI, service clinique, ...) participant à l'EC autorise les services concernés à utiliser l'OGM en milieu

confiné pour une durée de 5 ans et pour chaque étude clinique donnée.

La réglementation des EC MTI de thérapie cellulaire, d'ingénierie cellulaire et combinés de thérapie innovante suivent la même réglementation que les essais cliniques classiques.

Locaux et équipements

En raison de leurs spécificités de manipulation, la gestion des MTI requiert des locaux et des équipements pharmaceutiques dédiés (20,27). Les locaux doivent être à accès restreint et contrôlé, comme pour tout ME. En revanche, dans les locaux où est manipulé un MTI de thérapie génique, le logo « risque biologique » doit être apposé (Figure 5).



Figure 5 : Logo « risque biologique »

Pour les MTI nécessitant une étape de préparation, ces locaux doivent bénéficier d'une Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC) avec gradient de pressions adapté aux risques des médicaments manipulés. Le choix d'un Poste de Sécurité Microbiologique (PSM) type IIB ou III (isolateur) est privilégié pour la préparation des MTI. Pour les MTG expérimentaux de classe 1 et les médicaments de thérapie cellulaire expérimentaux, les recommandations à suivre sont celles des Bonnes Pratiques de Préparation⁽²⁰⁾. Pour les MTG expérimentaux de classe 2, une pièce de préparation en dépression par rapport à un SAS en pression positive doit être privilégiée permettant de conserver le confinement : ces locaux seront dédiés à cette activité⁽²⁷⁾.

L'organisation des locaux répondra ainsi aux principes généraux décrits dans les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) et les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (BPPH) et précisera les circuits des personnels, les flux des matières, les flux des MTI et les circuits des déchets (20,21).

En l'absence de locaux et/ou d'équipements adaptés au sein de la PUI pour cette activité, le pharmacien gérant la PUI peut établir un partenariat avec un ou plusieurs autres services/unités au sein de l'établissement disposant de locaux et/ou équipements disponibles. La mise à disposition de ces derniers est formalisée par une convention/un partenariat/ une charte entre les 2 parties précisant les responsabilités respectives et validé par l'Agence Régionale de Santé (ARS). Au travers de cette convention, ces locaux deviennent des locaux pharmaceutiques dépendant de la PUI. Seul du personnel pharmaceutique formé ou du personnel travaillant sous autorité technique du pharmacien pourra les utiliser.

Concernant les CAR-T cells, l'arrêté du 28 mars 2019 limitant l'utilisation de MTI type CAR-T cells à certains ETS⁽³³⁾, a été modifié par le décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur⁽²⁶⁾, lequel précise que la PUI est tenue de disposer d'une autorisation pour réaliser leur mise en forme à la vue de l'administration au patient et le transport dans des conditions spécifiées. Si la PUI ne dispose pas de l'ensemble des moyens humains et/ou locaux et équipements requis, elle peut, dans le cadre d'une convention, établir un partenariat avec une Unité de Thérapie Cellulaire (UTC)⁽³³⁾.
Exemple : zone de stockage avec cuve d'azote cryogénique.

Personnel⁽²⁹⁾

Le personnel en charge de cette activité doit bénéficier de formations spécifiques et adaptées à chaque catégorie de MTI (formation par le promoteur, Diplôme Universitaire...). Le promoteur doit fournir toutes les informations nécessaires ainsi que les données de sécurité concernant les MTI expérimentaux à manipuler et les produits à utiliser lors des décontaminations.

Le personnel doit porter des EPI (Equipements de Protection Individuelle) dans la ou les zone(s) de manipulation : ils doivent les adapter à chaque étape du circuit du MTI, à chaque équipement, à chaque type de MTI. Entre deux préparations de nature différente, le manipulateur doit changer l'intégralité de ses EPI. Une attention particulière sera portée aux procédures d'habillage et de déshabillage afin de maintenir le confinement. Exemple : port de gants cryogéniques pour la réception et le stockage d'un MTI expérimental à stocker dans un congélateur à -80°C.

En cas d'exposition accidentelle, un kit d'urgence doit être systématiquement disponible dans la zone de manipulation. Une procédure décrivant la conduite à tenir fournie ou validée par le promoteur doit être disponible. Dans le cas où le promoteur ne la fournit pas, la PUI doit avoir à disposition cette procédure qui sera validée par le promoteur. Le personnel doit être formé à sa mise en pratique.

Il est recommandé que la PUI informe la Médecine du Travail de l'établissement de la liste du personnel manipulant des MTI. Une coordination étroite entre la PUI et le ou les services cliniques est primordiale et concourt au bon déroulement de l'EC.

Circuit du médicament (29,30)

Avant tout démarrage d'un EC, il est indispensable d'évaluer la faisabilité de l'étude, de réfléchir au circuit du MTI expérimental et aux conditions de confinement à mettre en place en accord avec le classement de l'OGM, le cas échéant.

Réception

Dans le cas d'un MTI de thérapie génique, l'envoi des unités de traitements (UTs) au site par le promoteur doit être réalisé en respectant le niveau de confinement défini par le HCB.

Pour les OGM de classe 1, l'emballage primaire (flacon par exemple) doit être placé dans un emballage secondaire (boîte) directement stocké. Pour les OGM de classe 2, l'emballage secondaire doit être placé dans un emballage tertiaire (2^{ème} boîte par exemple). Les procédures de réception et de stockage sont identiques aux procédures habituelles tant que le double ou triple emballage n'est pas rompu.

Dans le cas d'un MTI de thérapie cellulaire, d'ingénierie cellulaire ou tissulaire ou MTI combiné, la réception des UTs par la pharmacie du site investigateur est une réception de ME comme tout EC classique.

Stockage

Le stockage doit se faire au sein d'un équipement dédié et spécifique aux conditions de conservation du MTI expérimental (entre +2 et +8°C, congélateur à -20°C ou à -80°C voire -150°C, température ambiante ou en cuve à azote) sur lequel est apposé le symbole « risque biologique » lorsqu'il s'agit d'un OGM. Il est recommandé de procéder à une séparation physique des différentes études cliniques MTI quelque soient les conditions de

conservation, comme pour tout EC. Des moyens d'enregistrement et de traçabilité des conditions de stockage sont mis en place. Dans le cas du stockage en cuve d'azote, la cuve est dédiée à l'activité dans la mesure du possible et située dans un local cryogénique à accès restreint, sécurisé et télésurveillé. Le personnel est formé à la manipulation de ces nouveaux équipements. Dans le cas d'un prêt d'un équipement par un promoteur, le stockage de plusieurs MTI au sein de ce même équipement est possible après accord des différents promoteurs. Le don ou le prêt d'un équipement par un promoteur est possible après rédaction et validation d'un contrat entre l'établissement et le promoteur.

Préparation

NB : dans le cadre des MTI, une préparation s'appelle une reconstitution, ce qui n'est pas cohérent avec les BPP. Une décongélation est considérée comme une reconstitution. Par mesure de simplicité, nous continuerons néanmoins, dans ce chapitre, à utiliser le terme « préparation ».

Toutes les précautions sont à prendre pour garantir la protection de l'environnement et du personnel.

Les étapes de préparation, les modalités de préparation et les consommables utilisés pour chaque étape doivent être définis ou validés par le promoteur. Toutes les étapes et les conditions de température et de temps doivent être tracées. Exemple : enregistrement de la date et des heures de début et de fin de décongélation du MTI. Un mode opératoire est rédigé pour chaque préparation. Comme pour toute préparation, un contrôle sera réalisé et enregistré.

Un dossier de lot est constitué pour chaque préparation pharmaceutique ; il comprend :

- la prescription médicale
- la fiche de fabrication
- une copie de l'étiquette
- la fiche de libération
- la traçabilité de la dispensation
- la traçabilité de l'inactivation des déchets.

Un bionettoyage du PSM sera réalisé selon une procédure validée par le promoteur après chaque préparation et/ou entre 2 campagnes de préparation. Dans le cas où plusieurs types de préparations devraient être réalisés dans la même journée (virus/cellules, virus/cytotoxiques, cellules/cytotoxiques) et afin d'éviter les contaminations croisées, le principe de préparation « par campagne » s'impose. Un vid

de production comportant un nettoyage et une désinfection du PSM encadrant les préparations doit être réalisé. Il est indispensable de vérifier et faire valider au promoteur la compatibilité de l'agent décontaminant avec les surfaces à nettoyer ainsi qu'avec le virus dans le cas des MTI de thérapie génique.

Les préparations contenant des cellules (MTI de thérapie cellulaire, MTI d'ingénierie cellulaire) sont à réaliser avant les préparations contenant des virus (MTI de thérapie génique).

Dispensation et transport

La prescription et la dispensation de chaque MTI doivent être nominatives, réalisées sur un support d'ordonnance propre à chaque EC et à chaque MTI. Comme pour tout EC, la prescription doit faire l'objet d'une analyse et d'une validation pharmaceutique ; la dispensation sera enregistrée sur le support d'ordonnance.

Lors du transport, il est obligatoire d'avoir un boîte/mallette de transport, étanche et rigide, sur laquelle est apposé le symbole « risque biologique » et dédiée au transport des MTI. En cas de transport dans un contenant spécifique, le promoteur sera en charge de le fournir. Les conditions de transport (température, délai autorisé) sont définies et validées par le promoteur et un enregistrement de la température est mis en place par le promoteur. Dans le cas des MTI de thérapie génique, les UTs seront placés directement dans la boîte de transport pour la classe C1 et dans un emballage secondaire contenu dans la boîte de transport pour un OGM de classe C2.

Le transport doit être réalisé par du personnel formé et doit être remis à une personne du service clinique en charge de l'essai (investigateur, ARC, IDE...). La traçabilité du transport jusqu'au service d'administration (date, heure, nom de la personne réceptionnant *a minima*) doit être effectuée. Il est fortement recommandé qu'un registre/une fiche de liaison/une feuille navette accompagne le MTI expérimental sur toutes les étapes de ce circuit et soit signé par les différentes personnes responsables de chacune des étapes.

Gestion des déchets⁽²⁹⁾

La destruction des déchets, même confiée à un prestataire de service, est sous la responsabilité du producteur des déchets (établissement) jusqu'à son stade ultime. La définition des conditions de traitement des déchets incombe

au promoteur de l'essai qui doit valider les protocoles.

La 1^{ère} étape du traitement des déchets issus de l'utilisation d'OGM est l'inactivation des déchets sur le lieu d'utilisation. L'élimination des déchets, y compris des EPI et des déchets liés à la manipulation des MTI de thérapie génique avec préparation, doivent subir une inactivation (tableau 4).

Deux types de procédés d'inactivation existent :

- L'inactivation thermique s'effectue par un autoclavage à 134°C, pendant 20-30 minutes. L'autoclave sera un équipement dédié à la prise en charge des déchets des MTI.
- L'inactivation chimique d'effectue par une immersion des déchets dans une solution d'hypochlorite de sodium 0,43% (1.3 degré chlorométriques) pendant 12 heures de contact, préparation de manière extemporanée.

Niveau de confinement	C1	C2	C3	C4
Lieu de traitement des déchets	Sur le lieu d'utilisation	Sur le lieu d'utilisation	Sur le lieu d'utilisation	
Procédé d'inactivation des déchets solides	Traitement physique (autoclave) ou chimique validé	Traitement physique (autoclave)	Traitement physique (autoclave)	
Procédé inactivation déchets liquides	Traitement physique (autoclave) ou traitement chimique ou autre méthode validée si traitement physique impossible	Traitement physique (autoclave) ou traitement chimique ou autre méthode validée si traitement physique impossible	Traitement physique (autoclave) ou traitement chimique ou autre méthode validée si traitement physique impossible	Les procédures sont spécifiquement validées par le comité de pilotage du site
Caractéristiques de l'autoclave	Situé sur le site	Situé dans le même bâtiment	A double entrée, situé au sein du laboratoire	
Filière d'élimination après traitement	Filière DASRI	Filière DASRI	Filière DASRI	

Tableau 4 : Traitement des déchets issus de l'utilisation d'OGM

En l'absence de règles spécifiques aux OGM, la gestion des déchets des MTI de thérapie cellulaire, d'ingénierie cellulaire ou combinés peut être effectuée via la filière classique DASRI. Le promoteur doit valider ou donner toutes les informations concernant les conditions de traitement des déchets ainsi que les temps de contact à respecter.

Tous les déchets devront être placés dans conteneurs mentionnant le nom de l'étude, le nom du service et de son responsable et son numéro de téléphone, le pictogramme « risque biologique » et « OGM » le cas échéant. La traçabilité des conteneurs doit être assurée jusqu'au lieu de destruction finale pour les déchets inactivés éliminés par la filière DASRI.

Archivage

L'archivage d'un EC avec MTI ne doit être réalisé qu'après :

- la réalisation de la visite de clôture à la Pharmacie par le promoteur
- la réception de la lettre de clôture de l'EC
- l'évaluation des surcoûts pharmaceutiques définitifs.

Le dossier d'un EC MTI est archivé pendant **30 ans**.

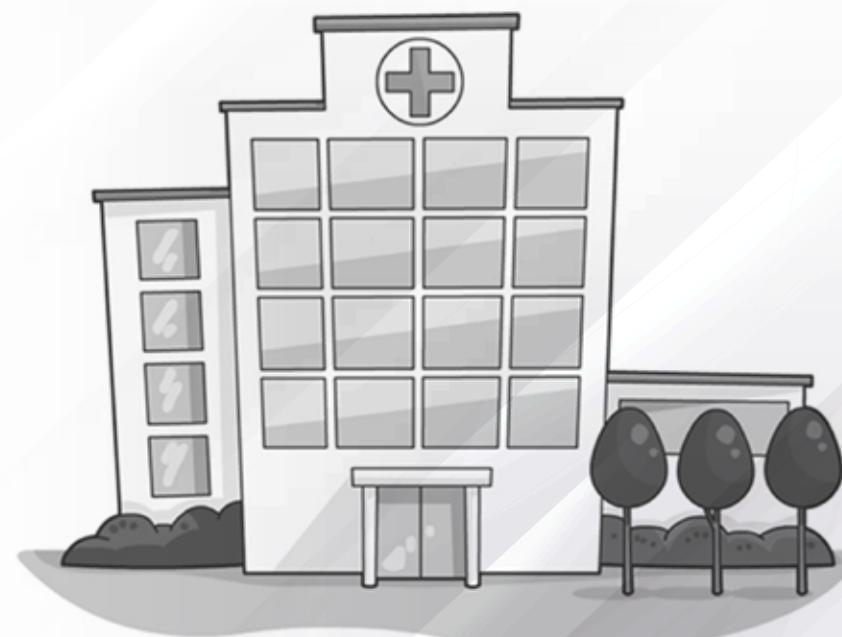
RECOMMANDATION

Il est fortement recommandé de réaliser un « run à blanc » du circuit pharmaceutique avant tout démarrage d'un essai clinique utilisant un MTI. Cette simulation permet d'anticiper d'éventuels problèmes non relevés lors de la mise en place de l'essai et ainsi de procéder à certains ajustements pratiques.

Cas particuliers : essais cliniques de promotion interne

Dans le cadre des Essais Cliniques de Promotion Interne (ECPI) d'un Centre Hospitalier (CH) ou Centre Hospitalier Universitaire (CHU), le pharmacien responsable et son équipe sont fortement impliqués, depuis la conception des projets jusqu'à leur clôture et leur valorisation. Par délégation de l'investigateur principal, le pharmacien est responsable des ME et des DME, à toutes les étapes du circuit pharmaceutique.

Particulièrement dans cette configuration, le pharmacien a pour mission de définir, mettre en place et coordonner la mise à disposition des produits nécessaires à la mise en œuvre de l'étude, en envisageant les multiples options possibles (entre autres : achat, partenariat avec un industriel, importation, fabrication



interne, sous-traitance), en conformité avec la réglementation en vigueur, dans l'optique :

- en amont, de soumission du projet d'étude pour validation scientifique et financement à des appels à projets locaux, régionaux, nationaux ou internationaux ;
- ensuite, en cas de financement, de participer à la constitution des dossiers en vue de la soumission du projet aux autorités compétentes.

Il doit également définir le circuit de ces produits, afin de garantir sa faisabilité et sa sécurisation, dans le respect des Bonnes Pratiques Cliniques⁽¹⁶⁾, et ce, dès la phase projet.

Les étapes préalables à la MEP de l'ECPI sont donc capitales et nécessitent une organisation structurée permettant d'assurer coordination, standardisation du process et communication entre les différents partenaires : investigateur coordonnateur ; chercheurs associés ; DRCI (chef de projets ; pharmacovigilance EC ; datamanagers ; biostatisticiens ; épidémiologistes ; économistes de la santé ; ARC moniteurs) ; centres associés ; structures partenaires internes et externes ; etc.

La figure 6 présente les différentes étapes du rôle et de l'implication pharmaceutique dans le cadre des ECPI.

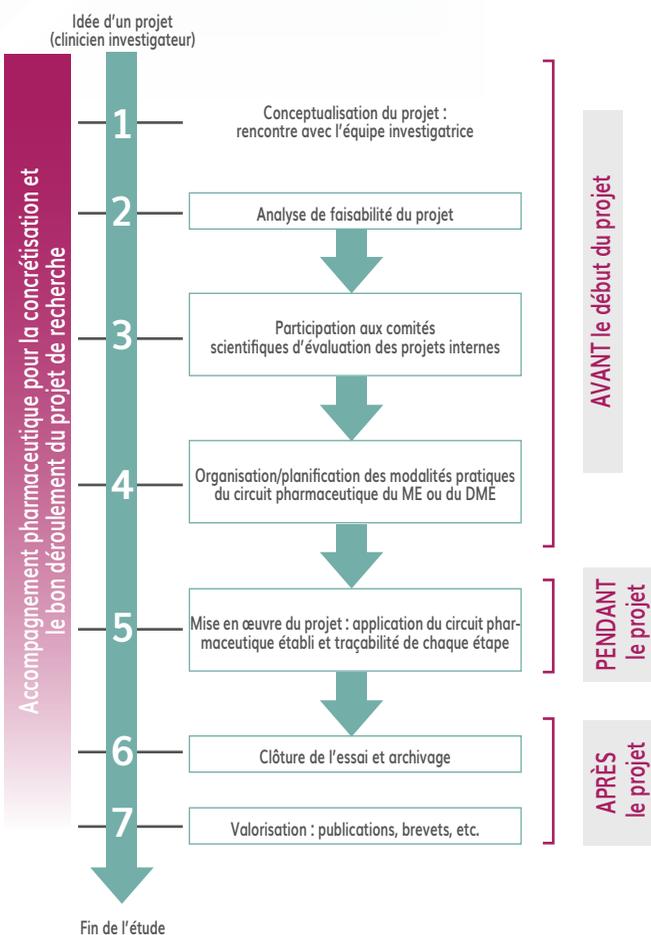


Figure 6 : Les différentes étapes du rôle et de l'implication pharmaceutique dans le cadre des ECPI

Conceptualisation du projet

C'est une étape indispensable où le pharmacien prend part à un groupe pluridisciplinaire constitué des différents acteurs du projet : investigateur, TEC, pharmacologues, biologistes, statisticien, DRCI pour décider des aspects méthodologiques et réglementaires. Il participe à l'élaboration du protocole qui sera soumis aux autorités compétentes en apportant son expertise pharmaceutique, notamment sur le choix des traitements (formes, dosages, sécurité, emploi) et le rapport bénéfice/risque au regard de l'existant et des bonnes pratiques. Il réalise à ce stade une première évaluation des coûts et surcoûts relatifs pour aider à la conception du budget pharmaceutique.

RECOMMANDATION

Le pharmacien est normalement sollicité par l'équipe investigatrice pour participer à une (des) réunion(s) destinée(s) à la conceptualisation du projet. Si ce n'est pas le cas, il convient pour le pharmacien, dès connaissance du projet, de prendre contact avec l'équipe projet pour en devenir membre.

NB : depuis la parution des décrets d'application de la loi Jardé, le pharmacien peut également être, seul ou en collaboration avec 1 ou plusieurs médecins à l'initiative d'un projet de recherche et en être l'investigateur principal (uniquement RIP 2 et 3).

Analyse de faisabilité

Cette étape fait immédiatement suite à la précédente ou peut se réaliser simultanément. L'analyse de faisabilité d'un EC à promotion interne est un prérequis indispensable permettant de justifier son acceptation ou son refus sur le plan pharmaceutique. Notamment en cas de préparation pharmaceutique (magistrale ou hospitalière) nécessaire à la réalisation de l'essai, la faisabilité tiendra compte de l'intégration de cette activité dans l'activité de routine des secteurs pharmacotechnie et contrôle si indépendants du secteur en charge des EC.

Cette analyse de faisabilité doit tenir compte des aspects techniques (locaux, équipements pour le conditionnement et le stockage, commandes de médicaments, de DM, de matériel annexe, etc.), organisationnels (rythme inclusions,

durée du traitement, fréquence dispensations/préparations, transport sur un autre site? urgence possible? stabilité des médicaments conditionnés/préparés?), humains (nécessité moyens humains supplémentaires? En cas de préparation pharmaceutique : formations particulières personnel, étude de stabilité à réaliser ? sécurité personnel), éthique (mise en insu, sécurité patient) et de pertinence clinique (intérêt santé publique ? médico-économique ?).

En cas d'essai multicentrique, le pharmacien doit s'enquérir autant que possible des organisations et moyens des pharmacies des centres associés afin de vérifier cette transposabilité de faisabilité. Certains ajustements/compromis peuvent être alors réalisés pour établir un circuit pharmaceutique standardisé. Le résultat de cette analyse doit ensuite être transmis à l'investigateur principal de l'essai.

RECOMMANDATION

L'analyse de faisabilité des aspects pharmaceutiques d'un ECPI doit être formalisée pour permettre une analyse sur des critères validés et standardisés et pour permettre sa traçabilité. Différents formats sont possibles : grille de cotation, check-list, tableau, etc. Il est important que ce document émane d'une approbation institutionnelle (DRCI).

Participation aux comités/ instances scientifiques internes

Selon les organisations, ces comités émettent un avis et des recommandations consensuelles sur les projets internes avant leur soumission aux autorités compétentes. La présence du pharmacien permet de discuter/rediscuter en séance de la faisabilité pharmaceutique au regard des objectifs proposés.

RECOMMANDATION

Si une instance décisionnelle pluridisciplinaire de recherche clinique pour le choix de participation aux essais cliniques existe au sein de l'établissement de santé, la présence d'un pharmacien est requise comme membre permanent de cette instance.

Étiquetage /Dossier du Médicament Expérimental ou Auxiliaire/dossier de demande d'autorisation

Le pharmacien élabore l'étiquetage réglementaire des ME, élément nécessaire au dépôt ANSM pour la Demande d'Autorisation d'Essai Clinique (DAEC), sous couvert du chef de projets de la DRCl.

Le cas échéant (préparation) le pharmacien élabore la partie Qualité du Dossier du Médicament Expérimental ou Dossier du Médicament Auxiliaire (DMEx et DMA le cas échéant), élément nécessaire au dépôt ANSM pour la DAEC. Si le dossier du ME est le RCP, il vérifie que le promoteur soumet la version en vigueur. Le pharmacien participe à l'élaboration ou vérifie les parties relatives aux médicaments des documents transmis à l'ANSM dans le cadre de la DAEC.

Ces aspects sont menés en lien avec la personne responsable des aspects de pharmacovigilance spécifique à la recherche clinique, par exemple en termes de stratégie de déclaration des ME dans les outils dédiés relatifs à la PV (ME déclaré en DCI ou une spécialité en particulier).

Planification/organisation pratique de l'essai clinique

Lorsque les autorisations de l'essai ont été obtenues, le pharmacien reprend contact avec l'équipe investigatrice pour définir précisément l'organisation pratique de l'essai sur le versant pharmaceutique :

- **une organisation temporelle :** démarrage officiel sur site et ouverture des centres associés (liste des centres à jour), durée des inclusions/suivi, rythme d'inclusion / préparation / dispensation
- **une organisation spatiale/pratique :** modalités de gestion et d'utilisation locale des ME et/ou DME, quantités d'unités thérapeutiques à produire/conditionner à chaque campagne, rythme des campagnes de production/conditionnement/étiquetage, rythme des envois initiaux sur centres, rythme des réapprovisionnements pour permettre le recrutement des patients en continu si nécessaire, modalités logicielles définies avec le data manager (randomisation centralisée ?

stratifiée par centre ?), maîtrise de la mise en insu, du conditionnement et de l'étiquetage adapté

- **l'élaboration des documents de traçabilité** destinés à garantir la qualité du circuit pharmaceutique sur site et à l'extérieur. A minima et en fonction de l'essai, ces documents doivent inclure :
 - l'(les)ordonnance(s) protocolaires spécifiques (pour dispensation nominative, pour mise en dotation...)
 - les formulaires de comptabilités des unités thérapeutiques (formulaires nominatifs par patient et/ou formulaire de comptabilité globale)
 - la procédure décrivant le circuit pharmaceutique des ME et DME
 - le formulaire/logiciel permettant aux centres associés d'être réapprovisionnés en unités thérapeutiques
 - tout autre document de traçabilité ou de bon usage pharmaceutique nécessaire au bon déroulement de l'essai.

RECOMMANDATION

Avec ces prérequis, le pharmacien doit maîtriser complètement le circuit pharmaceutique des ME et/ou DME sur site et doit être en mesure de répondre aux futures problématiques/questions des centres associés s'y rapportant. Le suivi de l'ensemble des opérations sur chaque étape du circuit pharmaceutique peut être consigné dans un document/logiciel de synthèse.

Mise en œuvre du projet: application du circuit pharmaceutique

Tout au long de l'essai, le pharmacien poursuit l'assurance qualité à chaque étape du circuit pharmaceutique et s'assure du bon déroulement de celui-ci sur site et dans les centres associés. Sa participation éventuelle au comité de pilotage/surveillance (surtout si expertise en pharmacovigilance) contribue à modifier et orienter les décisions du groupe de travail décisionnaire de ce comité. Le pharmacien peut également participer à la MEP dans les centres associés (surtout dans les établissements peu habitués à la conduite d'essais).

RECOMMANDATION

Tout au long du déroulement de l'essai, le pharmacien doit être en contact avec l'équipe investigatrice afin que la coordination des différents acteurs permette une gestion optimale des risques du processus pharmaceutique.

Suivi du projet, clôture et archivage

Le pharmacien est informé par l'équipe investigatrice du rythme des inclusions, des modifications substantielles du protocole, de la fin des inclusions dans la mesure où cela conditionne l'organisation des campagnes de préparation des unités thérapeutiques. A la fin réelle de l'EC (information du pharmacien par l'équipe investigatrice et/ou la DRCl), le dossier pharmaceutique entier (production et gestion sur site) doit être clôturé et archivé. Comme pour tout autre essai, le dossier doit être archivé pendant 25 ans dès l'application du Règlement Européen⁽³⁾ (40 ans si les ME sont des MDS et 30 ans si MTI).

Valorisation

L'investissement et la contribution pharmaceutiques dans les ECPI doit permettre au pharmacien de participer à la rédaction des publications scientifiques relatives à l'EC : méthodologie et/ou résultats.

RECOMMANDATION

La participation du pharmacien en tant que co-auteurs des articles relatifs à l'essai clinique peut être discutée avec l'équipe investigatrice dès les premières étapes (i.e. analyse de faisabilité) en fonction de l'implication pharmaceutique au cours de l'essai.

Si un seul auteur doit être choisi, il convient à l'équipe pharmaceutique de le désigner en fonction par exemple de la contribution apportée.



Assurance Qualité et gestion des risques

Organisation générale

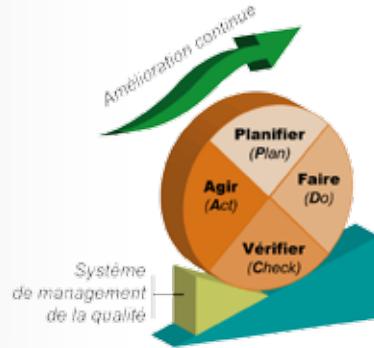
Le pharmacien responsable de la gestion des EC de la PUI met en place un système qualité pour la gestion pharmaceutique des EC, en cohérence avec celui de la PUI et de l'établissement.

L'organisation du système qualité repose sur l'identification et l'évaluation de tous les moyens nécessaires à l'exécution et à la vérification des différentes tâches pharmaceutiques (par exemple : réception, dispensation...) afin de fournir des prestations conformes à la réglementation et aux exigences en vigueur, notamment celles décrites dans les BPC⁽¹⁶⁾. En effet, il est important de rappeler que les BPC « constituent un ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique, reconnues au plan international, devant être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, la conduite, le suivi, le contrôle de qualité, l'audit, le recueil des données, l'analyse et l'expression des résultats des recherches impliquant la personne humaine. [Le but est de] concourir :

- à la protection des droits, à la sécurité et à la protection des personnes se prêtant à la recherche
- à l'intégrité, l'authenticité, l'exactitude, la confidentialité des données et la possibilité de vérifier ces données ».

Ces moyens, mis en place dans le cadre de la politique générale de l'établissement, et en conformité avec les référentiels opposables relatifs à la PUI (20,21) sont organisés, maîtrisés, adaptés et évolutifs.

Comme tout processus d'assurance qualité, la notion de continuité est indispensable et suit le modèle classique PDCA (Plan-Do-Check-Act), illustré par la roue de Deming :



PDCA : composée de 4 étapes
 1- **PLAN** : préparer et planifier ce que l'on va réaliser
 2- **DO** : développer, réaliser, mettre en œuvre
 3- **CHECK** : contrôler et vérifier l'atteinte des objectifs fixés
 4- **ACT** (ou Adjust) : agir, ajuster, réagir

Figure 7 : Roue de Deming

Appliqué à la recherche clinique, ce dispositif constitue l'ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre pour s'assurer que la recherche est réalisée et que les données sont générées, recueillies par écrit, documentées, enregistrées et rapportées conformément aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

Pour prouver que ce qui est décrit et appliqué répond à ces exigences (BPC et textes législatifs), le suivi d'indicateurs peut être réalisé :

- de manière facultative (mais recommandée) en interne,
- de manière obligatoire par la soumission de l'activité à des audits externes.

RECOMMANDATION

Le cycle PDCA (Planifier, Réaliser, Vérifier, Agir) peut s'appliquer à tous les processus et au système management de la qualité. Des indicateurs permettent des comparaisons et le suivi d'actions d'amélioration. En collaboration avec l'équipe pharmaceutique, un Responsable Management Qualité s'assure de la mise en place et du bon fonctionnement du système qualité. Au niveau du secteur EC, le pharmacien responsable définit sa politique de formation, en cohérence avec celui de la PUI et de l'établissement, et rédige un plan pluriannuel de formation avec suivi des formations des personnels du secteur.

Documentation

La mise en place de ce système d'assurance qualité implique l'élaboration d'un système documentaire à 2 niveaux (33, 34) :

- des documents généraux décrivant l'activité pharmaceutique de gestion des ME ou DME : description de l'agencement et de l'organisation interne, activités de réception, stockage, dispensation, préparation, retours, destruction, etc. Ces documents prennent la forme de Procédures Opératoires Standardisées (POS). Elles peuvent être accompagnées de modes opératoires si besoin.
- des documents spécifiquement élaborés pour chaque EC, permettant de décrire précisément une partie ou l'ensemble des modalités organisationnelles et/ou de gestion des ME ou DME. Ces documents appelés documents opérationnels, peuvent prendre la forme de fiche de synthèse, de grille de faisabilité, de check-list, de procédure, mode opératoire, etc.

RECOMMANDATION

Certains documents qualité peuvent être mis à disposition sur demande du promoteur afin de s'assurer de l'adéquation des modalités protocolaires avec l'organisation et les moyens internes.

Les documents se présentent sur tout support approprié (papier ou informatique).

Tout document est :

- créé, référencé, daté
- signé par chacune des personnes compétentes qui l'ont rédigé, validé et approuvé
- connu, compris et accessible à chaque personne qui l'utilise
- modifié par les personnes compétentes et autorisées. Il porte alors une nouvelle référence et une nouvelle date et fait l'objet du même plan de diffusion que le document précédent qui est systématiquement retiré et archivé (sans être supprimé).



Rappels de définitions :

- une **procédure** décrit la manière spécifiée d'accomplir une activité. Elle comporte l'objet et le domaine d'application de cette activité. Elle indique qui fait quoi, quand, où et comment, avec quels matériels, équipements, quels documents et comment ce qui est fait est maîtrisé et enregistré
- un **mode opératoire** est une description détaillée des actions nécessaires à l'obtention d'un résultat,
- les **documents d'enregistrement** permettent de prouver que le produit a été obtenu ou que l'opération a été réalisée conformément aux exigences préalablement définies par écrit.

RECOMMANDATION

Des procédures générales décrivent les différents processus de réalisation de la gestion pharmaceutique des essais cliniques tels que : initier un essai, réceptionner et stocker les produits expérimentaux, préparer (le cas échéant), dispenser, gérer les retours, clôturer un essai. Ces procédures et modes opératoires sont revus et mis à jour régulièrement. Il est recommandé de rédiger un **mode opératoire spécifique à chaque essai clinique** permettant de décrire le circuit pharmaceutique propre à l'étude, en intégrant différents items tels que : présentation de l'étude, modalités de réception, de dispensation, de commande et réapprovisionnement, de gestion des retours, le cas échéant de levée d'insu. Un système d'information peut aider dans ce sens (voir section II.1.6 « Systèmes d'information »).

Maitrise des non-conformités/ Actions d'amélioration

De manière générale, une Non-Conformité (NC) est la non-satisfaction d'une exigence. Il s'agit de tout écart par rapport à des normes, pratiques, procédures, réglementations, performances de système de management, etc. qui pourrait entraîner, directement ou indirectement, des blessures ou maladies, des dommages à la propriété, à l'environnement du lieu de travail ou une combinaison de ces éléments.

Les NC sont déclarées, traitées, enregistrées et analysées et peuvent donner lieu à des actions d'amélioration. Le pharmacien responsable

de la gestion des EC, en collaboration avec le Responsable Management Qualité, veille à ce que soient mises en place des actions permettant de :

- corriger un dysfonctionnement ou une situation indésirable ou d'autoriser leur acceptation par dérogation
Exemples : utilisation d'un médicament cytotoxique hors EC à la place du ME (même médicament), autorisation écrite exceptionnelle et temporaire d'une réception de ME dans des locaux de l'hôpital extérieurs à la pharmacie (en vue d'une administration immédiate au patient hébergé sur un autre site que celui de la PUI)

- mener des actions visant à éliminer la ou les cause(s) d'un dysfonctionnement ou d'une situation indésirable potentielle, et/ou à les corriger
Exemples : réorganisation du rangement des ME suite à une erreur de dispensation, formaliser et perfectionner la formation du personnel des EC à un protocole complexe spécifique, renforcement d'un contrôle pharmaceutique lors de dispensations particulière

Une Action Corrective (AC) vise à éliminer la cause d'une NC ou d'une autre situation indésirable détectée. Il peut y avoir plusieurs causes à une NC.

Une Action Préventive (AP) permet d'éviter une NC potentielle ou une autre situation potentielle indésirable qui n'est pas encore survenue. Il peut y avoir plusieurs causes.

Une AP est entreprise pour empêcher l'occurrence, alors qu'une AC est entreprise pour empêcher la réapparition.

RECOMMANDATION

Dans le cadre des essais cliniques comme de manière générale, la détection d'un écart de conformité (portant sur un ME ou DME), d'un non-respect de procédures ou autre, constatée par tout personnel intervenant dans la gestion pharmaceutique d'un essai clinique, doit faire l'objet d'une traçabilité et d'un suivi sur un document spécifique. Ces NC sont déclarées au même titre que les événements indésirables survenant lors de la Prise en Charge Médicamenteuse du Patient (PECM), généralement en ligne sur le serveur Intranet de l'établissement. Elles font l'objet d'une analyse et d'actions d'amélioration.

Tout produit expérimental non conforme fait l'objet d'une mise en quarantaine et d'une information au Promoteur de l'essai clinique concerné qui décide des actions à mettre en œuvre.

Gestion des risques a priori

La gestion des risques a priori vise, sur des domaines identifiés comme prioritaires, à mettre en place des actions destinées à éviter la survenue d'une NC potentielle ou d'une autre situation potentielle indésirable par élimination de sa cause. L'application de ces mesures préventives a pour objectif d'optimiser la sécurité du patient ainsi que la qualité attendue des produits ou prestations effectuées lors de la gestion pharmaceutique des EC.

Cette démarche nécessite d'identifier au préalable les étapes critiques des processus par des méthodes spécifiques validées. Pour ce faire, il peut être pertinent de réaliser une cartographie des risques. Cet outil, classiquement employée en gestion des risques dans le processus de PECM est adaptable au circuit pharmaceutique des EC. Plusieurs méthodes sont décrites pour sa réalisation. La plus courante est la méthode Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leurs Criticités (AMDEC), qui permet assez simplement de hiérarchiser les risques potentiels du circuit et de les coter, afin de cibler les actions à mettre en place en priorité.

Les actions préventives retenues et mises en place doivent être évaluées au moyen d'un ou plusieurs indicateurs pertinents et modifiées si besoin en fonction de leur efficacité observée. Elles peuvent se traduire en création de procédures, changement de modes opératoires, formations et sensibilisation pratiques, rédaction et diffusion de recommandations, mise à jour

des documents à chaque modification dans le processus (et/ou le produit) qui présente un risque nouveau.

RECOMMANDATION

L'équipe pharmaceutique identifie et hiérarchise selon une méthode définie (AMDEC, Analyse Préliminaire de Risques, etc.) les risques liés à la gestion pharmaceutique des essais cliniques. Des actions de prévention des risques sont définies et mises en place. Un suivi de la mise en œuvre des actions de prévention est réalisé à périodicité définie.

Note : les médicaments expérimentaux rentrent dans la catégorie des médicaments à risque selon l'arrêté du 6 Avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé ⁽³⁶⁾.

RECOMMANDATION

En pratique, le pharmacien responsable de la gestion des essais cliniques peut être sollicité pour appliquer des procédures qualité spécifiques mises en œuvre par les promoteurs et/ou leurs représentants. Il est important d'évaluer l'opportunité de s'y conformer au regard des moyens techniques, humains et dans le respect des exigences réglementaires françaises.

Par exemple, les items listés dans les formulaires de délégation des tâches proposés par certains promoteurs peuvent ne pas être en adéquation avec :

- les habilitations pharmaceutiques (administration des ME)
- les moyens techniques disponibles (enregistrement continu des températures pendant le transport interne des ME ou DME).

Essais Cliniques et Pharmacie clinique

Selon la définition de la SFPC de 2016, « La pharmacie clinique est une discipline de santé centrée sur le patient dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la prise en charge thérapeutique, à chaque étape du parcours de soins. Pour cela, les actes de pharmacie clinique contribuent à la sécurisation, la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé. Le pharmacien exerce, en collaboration avec les autres professionnels impliqués, le patient et ses aidants ».

L'ordonnance 2016-1729 du 15 décembre 2016⁽³⁷⁾, relative aux PUI, introduit la pharmacie clinique dans les missions du pharmacien hospitalier dans le CSP (article L. 5126-1 2°) : le pharmacien [de la PUI] doit « mener toute action de pharmacie clinique, à savoir de contribuer à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé mentionnés au 1° et de concourir à la qualité des soins, en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins mentionnée à l'article L. 1110-12, et en y associant le patient ».

Il n'existe pas de guidelines françaises spécifiques sur la pharmacie clinique dans le cadre des EC. Le modèle de pharmacie clinique proposé par la SFPC⁽³⁸⁾ n'évoque pas spécifiquement le cadre de la recherche clinique, mais considère que l'intégration des activités de pharmacie

clinique peut s'appliquer dans ce domaine. Il propose 3 types de prestations (figure 8) : 1) la dispensation, 2) le bilan de médication, 3) le plan pharmaceutique personnalisé.

Les modèles américain⁽³⁹⁾ et anglais⁽⁴⁰⁾ confèrent au pharmacien clinicien un rôle prépondérant dans la gestion des ME et la PECM du patient inclus dans les EC, et recommandent notamment une implication dans son éducation et son suivi thérapeutiques. Plus récemment, l'article art. R. 5126-10 issu du décret du 21 mai 2019 relatif aux PUI (26) précise que « les actions de pharmacie clinique sont les suivantes :

- 1° L'expertise pharmaceutique clinique des prescriptions faisant intervenir des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1 ainsi que des dispositifs médicaux stériles aux fins d'assurer le suivi thérapeutique des patients ;
- 2° La réalisation de bilans de médication définis à l'article R. 5125-33-5 ;
- 3° L'élaboration de plans pharmaceutiques personnalisés en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins, le patient, et, le cas échéant, son entourage ;
- 4° Les entretiens pharmaceutiques et les autres actions d'éducation thérapeutique auprès des patients ;
- 5° L'élaboration de la stratégie thérapeutique permettant d'assurer la pertinence et l'efficacité des prescriptions et d'améliorer l'administration des médicaments ».

Au regard de la spécificité du circuit pharmaceutique des ME et de la « protocolisation » du parcours du patient inclus dans un EC, l'application du modèle de pharmacie clinique en recherche clinique semble plus complexe en pratique.

Néanmoins, le pharmacien responsable du secteur EC intervient en routine avec l'ensemble de l'équipe pharmaceutique du secteur dans le premier niveau des prestations, à savoir la dispensation du ME avec l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance, la préparation éventuelle des doses à administrer et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage des produits de santé (22,26).

Cet acte est réalisé en prenant en compte les spécificités liées aux EC et des contraintes inhérentes au protocole d'étude (traitements interdits ou à éviter indiqués dans le protocole, interactions entre les traitements habituels et les traitements en essai et informations liées au ME (voies de métabolisation, interactions médicamenteuses connues ou attendues, toxicités attendues, modalités de prise spécifiques en fonction du packaging, etc.)). Plusieurs outils peuvent être élaborés lors de l'ouverture de l'essai par le pharmacien responsable des EC afin de faciliter et de sécuriser l'acte de dispensation (procédure de dispensation spécifique de l'essai, fiche sur le ME, etc.).

Les médicaments en EC sont, pour la plupart, présentés sous une forme non commerciale, contenus dans des conditionnements inhabituels comportant un étiquetage complexe et hétérogène. Cette présentation des ME peut être source d'erreurs médicamenteuses à chaque étape du circuit du médicament et concerner l'ensemble des acteurs impliqués. Les risques sont particulièrement accrus pour les acteurs non-initiés par exemple lors de l'administration par une IDE (en hospitalisation ou à domicile) ou par le patient lui-même d'une spécialité avec un conditionnement pouvant présenter les caractéristiques suivantes :

- le médicament identifié sur l'étiquette en nom de molécule/de code et non de DCI (ou dénomination en langue autre que la langue française)
- la présence d'un livret ou d'une notice multilingue avec des informations sommaires en anglais sur la face visible

- une formulation non adaptée à la dose finalement retenue (quantité par administration > 10 comprimés par prise)
- des conditions de prises particulières et la présence d'interactions médicamenteuses et alimentaires à prendre en compte
- la présence de gélules ou comprimés de couleurs différentes (fonction des phases de l'étude/moments de prise).

Les travaux de Fronteau *et al*⁽⁴¹⁾ ont en outre montré que la connaissance des patients de leurs traitements expérimentaux était partielle, et reflétait parfois une mauvaise compréhension, source de iatrogénie médicamenteuse. Certains facteurs prédisposent à ce risque, dont la complexité des traitements et le niveau d'informations transmises par les professionnels de santé⁽⁴¹⁾.

Ces risques sont accrus par des connaissances disponibles limitées et un recul insuffisant dans les essais de phase III, voire absent dans le cadre des phases précoces (phases I-II). Les médicaments en EC sont donc des médicaments à risque iatrogène important pour lesquels plusieurs points critiques inhérents au conditionnement et à l'EC sont à vérifier lors de la dispensation du traitement :

- la conformité du traitement prescrit avec le conditionnement dispensé et le nom de l'EC quand plusieurs essais issus du même promoteur co-existent pour une même molécule et qu'un conditionnement unique a été mis à disposition pour chacune des études
- la conformité de la formulation avec celle attendue pour la visite (conditionnements différents selon le run-in, les phases en double aveugle et la phase en ouvert qui permet au patient d'avoir l'accès au traitement non encore commercialisé ou remboursable). Dans ce cas il doit être prévu par le pharmacien et le promoteur de préparer les doses ad hoc.

Quel que soit l'essai, il convient de vérifier lors de l'analyse de l'ordonnance :

- l'identité du patient : nom, prénom, date de naissance, n° d'inclusion ou de randomisation dans l'essai et du bras de traitement.
- la conformité du numéro de traitement attribué le cas échéant (n° IXRS/IWRS)
- la conformité de la prescription avec le calendrier de l'essai (numéro de cycle, de visite, séquence d'escalades de dose, fenêtre thérapeutique entre 2 séquences, design

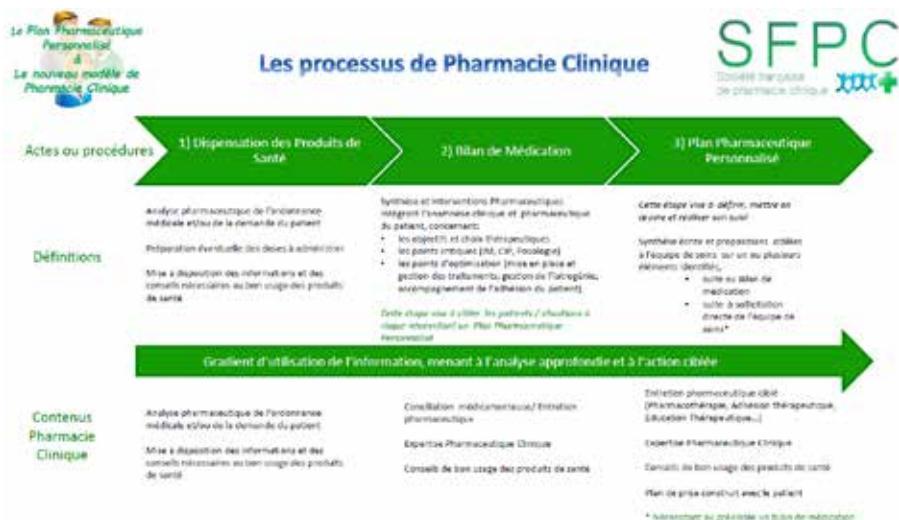


Figure 8: Modèle de pharmacie clinique de la SFPC

adaptatif modifié au fil des amendements, multiples randomisations ...)

- les spécificités liées à la formulation et à l'administration du médicament dans l'essai (y compris pour les médicaments de l'essai déjà commercialisés)
- l'absence de traitements interdits par le protocole dans les traitements habituellement pris par le patient qu'ils soient prescrits ou non et l'importance pour le patient et les soignants de prévenir l'investigateur et le secteur EC à chaque instauration
- les données disponibles sur le profil du médicament qui peut être à marge thérapeutique étroite, les effets indésirables et interactions médicamenteuses attendus.

Attention aux risques de double dispensation du médicament !

Cela peut survenir :

- en cas de prescription antérieure du même médicament ou d'un médicament de la même classe thérapeutique
- en cas de double prescription : si le médicament est disponible en officine de ville ou dans le cadre de la rétrocession des médicaments aux patients ambulatoires ou bien prescription sur une ordonnance globale en plus de l'ordonnance spécifique essais cliniques).

Lors de la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage des produits de santé, les spécificités liées aux EC sont :

- l'information sur le risque d'interactions et de la nécessité de recontacter l'investigateur et le secteur EC de la pharmacie avant toute instauration de nouveaux traitements (médicamenteux ou non notamment interactions alimentaires, CAM, et complexes vitaminiques), qu'ils soient prescrits ou non
- les informations propres aux spécificités du conditionnement du ME (nom du médicament qui peut ne pas être en DCI, étiquetage multilingue, etc.)
- les informations spécifiques telles que précisées dans le protocole, la brochure investigateur ou le manuel pharmacie.

Un partage des informations mises à disposition au patient avec l'équipe investigatrice, qui a également été formée sur le protocole et le ME par le promoteur, permet d'assurer une continuité des messages clés et d'harmoniser l'information thérapeutique transmise au patient pour sécuriser le traitement. Ceci peut se réaliser, par exemple, par la rédaction d'une fiche synthèse d'informations remise au patient par le pharmacien et partagée avec l'ARC et/ou le médecin investigateur.

Dans le cadre de cette activité d'analyse pharmaceutique, le pharmacien en charge des EC peut émettre des interventions pharmaceutiques (IP) pour lesquelles une grille de codification a récemment été élaborée et validée à Lyon pour la classification et l'analyse des IP ⁽⁴²⁾. Un exemple (CHU de Bordeaux) est proposé en annexe 5.

En tant qu'expert du ME et du DME et de par sa connaissance et son implication dans le protocole d'EC correspondant, le pharmacien du secteur essais cliniques est également amené à collaborer avec les autres professionnels au contact du patient afin de sécuriser sa prise en charge globale. C'est le cas par exemple lors d'une hospitalisation dans un autre service, un autre établissement ou une prise en charge ambulatoire par un médecin ou une équipe nouvelle, à la recherche d'informations sur le traitement de l'essai.

Ceci peut se traduire également par le développement d'autres activités de pharmacie clinique pour certains patients inclus dans un essai clinique. En fonction des moyens et selon le profil des patients et/ou des risques liés à l'essai, la mise en place d'une conciliation médicamenteuse d'entrée et/ou de sortie, de bilans partagés de médication ou de plans pharmaceutiques personnalisés peut s'avérer efficace pour optimiser la PECM du patient, notamment ambulatoire, justifiant d'une sécurisation du relais hôpital-ville.

RECOMMANDATION

Le pharmacien responsable participe activement avec son équipe à la dispensation des médicaments expérimentaux telle que définie selon le modèle de la SFPC.

Il peut également participer ou collaborer avec d'autres pharmaciens à des actions de pharmacie clinique intégrées au parcours de soin du patient ambulatoire ou hospitalisé de par son expertise sur le médicament expérimental et le protocole d'essai clinique.

Par ailleurs, un champ de recherche s'ouvre au regard de cette activité, en lien avec les autres activités de Pharmacie Clinique, mais également avec d'autres secteurs internes à l'ETS ou externes (43-45). Enfin, le sujet « essais cliniques et territoire » est un enjeu stratégique pour les ETS, d'un point de vue de leur attractivité et pour l'accès des patients aux EC. La problématique de la gestion centralisée des produits expérimentaux en un site unique au sein d'un territoire regroupant plusieurs centres investigateurs relevant d'entités juridiques différentes ne manquera pas d'être soulevée. La réglementation doit évoluer dans ce sens et des organisations devront être réfléchies (moyens) et évaluées, du fait de la contrainte logistique imposant une coordination certaine à type de « réseau ».



RELATIONS ET COLLABORATIONS

Relations internes : DRCI, commissions scientifiques, services cliniques, PUI (autres secteurs, transversalité)

DRCI

Les relations avec la DRCI sont fréquentes et nécessaires. Elles interviennent à toutes les étapes du déroulement d'un EC et sont renforcées, notamment en cas d'EC de promotion interne (tableau 5).

Etapas de l'essai clinique		Essai clinique de promotion externe	Essai clinique de promotion interne
Avant mise en place de l'étude	Etude de faisabilité	La DRCI transmet à la PUI l'ensemble des documents nécessaires à l'évaluation de la faisabilité pharmaceutique de l'essai (en coordination avec le secteur pharmacotechnie en cas de préparation pharmaceutique)	La DRCI met à disposition de la PUI le protocole et les documents associés, notamment les coordonnées des contacts pharmacie de chaque centre investigateur (si pas déjà fait par le service investigateur) La PUI évalue la faisabilité de l'essai (en coordination avec le secteur pharmacotechnie en cas de préparation pharmaceutique), rédige la partie destinée au circuit pharmaceutique des produits à l'étude du protocole et la transmet à la DRCI
	Etude des coûts	La DRCI transmet à la PUI l'ensemble des documents nécessaires à l'évaluation des coûts et surcoûts En tant que centre coordonnateur : la PUI évalue les coûts pharmaceutiques de l'essai et transmet la grille des coûts à la DRCI pour transmission au promoteur En tant que centre associé : la PUI évalue les coûts pharmaceutiques de l'essai et transmet les modifications de la grille des coûts à la DRCI pour transmission au promoteur	La PUI évalue et transmet à la DRCI le devis de prestation pharmaceutique (après validation par l'investigateur principal) La DRCI informe la PUI du budget accordé
	Préparation du circuit pharmaceutique		La DRCI confirme et transmet à la PUI les autorisations accordées (ANSM et CPP). Elle met à disposition de la PUI la dernière version du protocole et les documents associés notamment les coordonnées des contacts pharmacie de chaque centre investigateur La PUI rédige la présentation du circuit des produits pour les mises en place dans les centres investigateurs
	Signature convention	La DRCI notifie et transmet à la pharmacie la signature de la convention	La DRCI informe la pharmacie de la confirmation de la signature des conventions avec les centres investigateurs
En cours d'étude	Avenants convention	La DRCI informe la pharmacie des modifications de la convention, si la pharmacie est concernée La PUI étudie à nouveau la faisabilité et les coûts associés et transmet son analyse à la DRCI	La DRCI informe la pharmacie des modifications de la convention, si la pharmacie est concernée Si l'avenant impacte le circuit pharmaceutique des médicaments et/ou DM expérimentaux, les nouvelles modalités de ce dernier ainsi que les coûts associés sont revus avec l'équipe investigatrice
	Facturations intermédiaires	Pour les essais nécessitant une facturation intermédiaire, la DRCI transmet la demande de facturation adressée par le promoteur à la PUI La PUI analyse et évalue les actes non forfaitaires réalisés, qu'elle transmet en retour à la DRCI pour paiement par le promoteur	La PUI adresse à la DRCI les factures des coûts réels des campagnes de production des kits expérimentaux selon une cadence définie (ou fur et à mesure des campagnes, mensuel, annuel, etc.). Un bilan annuel des recettes perçues pour la pharmacie coordonnatrice peut être également réalisé
A la fin de l'étude	Clôture des centres	La PUI transmet les surcoûts finaux à la DRCI pour facturation en fin d'étude La DRCI facture les surcoûts prévus dans la convention au promoteur et informe la PUI de l'émission de la facture	La DRCI informe la PUI de la clôture de chaque centre ainsi que la clôture de l'étude (c'est-à-dire la clôture de tous les centres)

Tableau 5 : Interfaces PUI/DRCI aux différentes étapes d'un essai clinique

Dans le cadre des EC de promotion interne à l'établissement (ECPI), le pharmacien en charge des EC peut être sollicité soit directement par le médecin investigateur à l'origine du projet soit par l'intermédiaire de la DRCI. La participation du pharmacien de la PUI responsable des EC à l'élaboration de projets de recherches promus par l'ETS doit être reconnue au plan scientifique (protocole) et générer l'attribution à la PUI de moyens adéquats par la DRCI.

RECOMMANDATION

Les relations avec la DRCI recouvrent plusieurs aspects de la recherche clinique. L'élaboration d'un contrat de fonctionnement inter-service permet de définir au mieux les rôles de chacun et le périmètre de la coopération du pharmacien pour chaque activité.

Commissions scientifiques (Cf. II 5.3)

- **le comité de sélection** : dans certains établissements, une instance est chargée d'examiner les protocoles et de décider de leur mise en œuvre au sein de l'établissement, en fonction de leur pertinence, de critères de faisabilité et des conditions de réalisation demandées par les promoteurs institutionnels ou industriels
- **le comité scientifique de l'essai** est une instance institutionnelle formée le plus souvent pour les essais à promotion interne. Ce comité a pour mission le soutien à l'investigateur pour l'élaboration et l'expertise du protocole de recherche sur les plans méthodologique, scientifique et éthique, et est composé de spécialistes de la pathologie, de pharmacologues, pharmaco-vigilants, méthodologistes, etc. Ce comité fait aussi appel à l'expertise du pharmacien en charge des EC dans l'ETS.

RECOMMANDATION

Il est recommandé que le pharmacien responsable des essais cliniques fasse partie du comité de sélection des essais cliniques et du comité scientifique, s'ils existent dans son établissement.

Services Cliniques

La gestion des EC par la PUI ne peut se concevoir sans une relation étroite avec les services cliniques concernés, Centres d'Investigation

Clinique (CIC) inclus. Toutes les étapes de l'essai sont concernées :

- la mise en place sera de préférence commune avec le service clinique afin de définir le circuit du ME de manière concertée et connue de tous les interlocuteurs : promoteur, investigateurs, ARC, corps infirmier. Le pharmacien pourra à cette occasion apporter des informations complémentaires aux préconisations du protocole sur les modalités de dispensation, les supports d'information pour le patient, les consultations pharmaceutiques, les supports de prescription complémentaires aux préconisations du protocole, etc.
- une communication permanente avec les investigateurs, ARC, et infirmier(e)s sera entretenue tout au long de l'essai, lors des approvisionnements, dispensations, retours de traitement, etc.
- les incidents seront tracés et transmis en temps réel aux investigateurs et à l'équipe soignante, en parallèle de la déclaration au promoteur
- au besoin, des revues des erreurs médicamenteuses (REMED, RMM, ACP, CRX, etc.) seront organisées avec le service clinique afin d'analyser les dysfonctionnements et d'améliorer les circuits mis en place
- la PUI participera aux audits, inspections et aux réunions de rapport d'audit avec les interlocuteurs du service clinique.

RECOMMANDATION

La gestion des EC par la PUI ne peut se concevoir sans une communication étroite avec les services cliniques concernés. Après la mise en place, une information sur le circuit pharmaceutique spécifique de l'essai peut être transmise au service investigateur.

Autres unités de la PUI

Unités de pharmacotechnie et laboratoire de contrôle

Lorsque l'unité EC ne dispose pas de sa propre unité de préparation, une coopération avec l'Unité de pharmacotechnie de la PUI est impérative, pour tous les essais nécessitant des préparations ou des reconstitutions. Il peut s'agir de l'unité de préparation des cytotoxiques injectables, de l'unité de préparation des médicaments stériles ou non, de la radiopharmacie, de l'unité de préparation des MTI, de l'unité de préparations destinées à la transplantation de microbiote fécal, etc.

La présence à la réunion de MEP d'au moins un pharmacien référent de chaque unité est très vivement conseillée et, dans la mesure du possible, lors de la réunion de sélection. A défaut de la présence conjointe des pharmaciens de chaque unité à cette réunion, cela implique la transmission en début d'essai mais également au décours de l'étude d'informations utiles relatives au protocole et à la préparation du ou des ME (modalités, stabilité, compatibilité, etc.), généralement sous la forme d'un manuel pharmacie remis par le promoteur. Ces informations permettront l'informatisation dans le logiciel de prescription des préparations (chimiothérapies et autres) afin d'assurer la traçabilité des prescriptions et des préparations de l'essai.

Les EC nécessitant une préparation pharmaceutique, de promotion industrielle (IND) ou institutionnelle (INS), sont de plus en plus nombreux et confrontent les équipes des secteurs EC, pharmacotechnie et laboratoire de contrôle à une surcharge d'activité susceptible de perturber la routine. L'évaluation anticipée de cette charge de travail est garante du bon déroulement de ces essais. Aussi, la mise en place d'une organisation interne structurée est indispensable pour assurer une coordination, une standardisation du process et une communication entre les différents partenaires. Celle-ci peut s'effectuer par exemple par :

- l'élaboration d'une grille de faisabilité, permettant de coter au niveau des 3 secteurs : faisabilité technique et financière, faisabilité organisationnelle et faisabilité humaine. Cette grille, validée au niveau institutionnel, justifie l'acceptation ou le refus de la prise en charge d'un EC avec préparation ou sa réalisation selon des conditions financières/humaines négociées (cf. chapitre II.2.4).
- l'établissement d'un calendrier prévisionnel partagé répertoriant chaque jour l'ensemble des préparations magistrales de ME sur les mois à venir
- la planification de réunions intersecteurs périodiques, intégrant ponctuellement les médecins et/ou chef de projets du CHU, dressant pour chaque essai de promotion interne le bilan des inclusions dans chaque centre associé et des unités de traitement consommées et à préparer au regard de la stabilité des préparations.

Unité des Dispositifs Médicaux Stériles (DMS)

Lorsque l'unité EC centralise toutes les recherches de l'établissement, si une recherche porte sur des Dispositifs Médicaux Stériles, une coopération avec l'unité des DMS est impérative notamment pour la matériovigilance (réunion de mise en place, partage des informations...) comme décrit plus haut (cf. chapitre II.2.4).

Unité de Stérilisation

Lorsque l'unité EC centralise toutes les recherches de l'établissement, si une recherche porte sur des Dispositifs Médicaux Réutilisables, une coopération avec l'unité de Stérilisation est impérative (réunion de mise en place, partage des informations...) comme décrit plus haut (cf. chapitre II.2.4).

Unité de dispensation aux services cliniques

De la même manière, dans un objectif de sécurisation du circuit, pour les essais concernant des patients hospitalisés, une information des unités de dispensation aux services cliniques de la PUI est indispensable.

A minima, la prescription du ME doit pouvoir être saisie dans le logiciel institutionnel pour permettre aux médecins de prescrire le médicament expérimental, au pharmacien d'analyser la prescription et aux infirmiers d'administrer le ME. En fonction des ETS et des logiciels, le paramétrage de cette prescription peut être assuré par une ligne générique, une ligne spécifique ou le protocole de l'essai.

Dispensations en garde et astreintes

Les études nécessitant une dispensation nominative en urgence, éventuellement associée à une préparation nécessitant d'être réalisée à la PUI, en dehors des « heures ouvrables » de la PUI, doivent faire d'une réflexion en amont de la mise en place du protocole, en lien avec le promoteur, l'investigateur coordonnateur et la DRCl, dans le but de pouvoir répondre à la demande.

L'information relative à l'organisation mise en œuvre doit être faite à l'occasion de réunions de service mais être également accessible sous forme de fiche de synthèse aisément consultable, soit en version papier soit sur support informatique, et permettant de retrouver facilement les données pour la dispensation (voire la préparation).

Il en est de même pour les recherches pour lesquelles le promoteur a impliqué la pharmacie

dans le process de levée d'insu, à la demande d'un investigateur.

Achats approvisionnements

Le secteur achat approvisionnement de la PUI peut être sollicité pour la fourniture des ME notamment pour les recherches à finalité non commerciales (article L. 1121-16-1du CSP) et pour les recherches promues par l'ETS. Les modalités d'achat et ou de fourniture pour répondre aux besoins des EC peuvent faire l'objet d'un contrat d'engagement entre les unités concernées de la PUI.

RECOMMANDATION

Pour optimiser le circuit du médicament de certains essais, la communication entre différentes unités de la PUI s'avère indispensable : patients hospitalisés, essais avec reconstitution/préparation, essais avec DMS, dispensation en garde, gestion des demandes de levée d'insu le cas échéant, achat de médicaments, etc. Elle peut être formalisée sous forme de « contrats » (ex : contrat avec le secteur achat) et/ou faire l'objet de procédures (ex. procédure de demande de levée d'insu).

Les services techniques et biomédicaux

Afin de répondre aux besoins, le secteur EC de la PUI doit s'assurer de la collaboration des services

techniques et biomédicaux pour l'entretien et le suivi des équipements : climatisation, armoires frigorifiques, équipement et chaîne de mesure de température, etc. Un contrat d'engagement interservices est utile pour définir les besoins et les engagements de chacun.

Lorsque des équipements sont prêtés ou mis à disposition par le promoteur, le service biomédical doit en être informé et donner son accord. A la fin de l'essai, si le promoteur souhaite faire don de l'équipement au service, une procédure de don conventionnelle doit être signée par le biomédical.

Autres directions

Des contrats pourront être établis avec les différentes directions :

- pour assurer le suivi et le renouvellement des équipements et infrastructures,
- pour permettre la mise à disposition des applications nécessaires au fonctionnement de l'unité
- pour la gestion des déchets
- pour les transferts intersites des médicaments expérimentaux.

RECOMMANDATION

Il est conseillé d'établir un contrat d'engagement inter-service afin de formaliser les besoins et les engagements réciproques (exemple en annexe 4).



Relations externes : promoteurs, CRO, autorités compétentes, auditeurs externes

Promoteurs, CRO

Le pharmacien des EC est en contact permanent avec le promoteur d'un essai et/ou la CRO mandatée pour le suivi, depuis la phase de sélection (le cas échéant) jusqu'à la clôture. En pratique, les échanges se font la plupart du temps avec l'ARC (du promoteur directement ou de la CRO) désigné pour la gestion de l'essai et de son suivi.

Ces échanges se font de différentes manières :

- physiquement : lors des visites de mise en place, de monitoring et de clôture (cf. paragraphes correspondants) et lors des audits (internes ou externes)
- par téléphone ou par emails : prises de rendez-vous, informations diverses concernant le(s) essai(s) en cours (amendements, mises à jour de documents protocolaires, nouveaux formulaires à utiliser, approvisionnements, excursions de température, formations à effectuer, etc.).

Lorsqu'un essai est mené en double aveugle et que la pharmacie est impliquée dans la mise en insu, le promoteur (surtout industriel) prévoit très souvent 2 types d'ARC pour la gestion de l'EC :

- un ARC dit « aveugle » qui conduit les visites de monitoring sur le site de l'investigateur uniquement
- un ARC dit « ouvert » (ou « non aveugle ») qui conduit les visites de monitoring à la pharmacie.

Si le promoteur n'a pas prévu d'ARC « ouvert » comme seul contact pour le pharmacien, il appartient au pharmacien de redoubler de vigilance ; seuls les relevés de température resteront accessibles à l'ARC « aveugle » au cours de ses visites à la pharmacie.

Fréquemment, les ARC de chaque essai changent en cours d'étude. Le pharmacien est averti du changement par email la plupart du temps. Il paraît important et judicieux de prévoir une base (de préférence informatique) répertoriant le nom et les coordonnées des ARC contemporains de chaque essai.

RECOMMANDATION

Les ARC du promoteur ou de la CRO sont les contacts privilégiés du pharmacien des essais cliniques tout au long de la durée de l'essai. S'il n'est pas prévu d'ARC « ouvert » en cas d'essai en double aveugle, une vigilance accrue est nécessaire, notamment lors de la transmission des informations demandées par l'ARC par email, par téléphone ou autre moyen de communication (attention : pas de mise en copie de l'équipe investigatrice non plus).

Autorités compétentes

De manière peu fréquente, le pharmacien des EC peut être amené à avoir des contacts avec les autorités compétentes, principalement l'ANSM. Ceci se produit surtout dans le cas d'ECPI à l'établissement. En effet, après soumission du dossier réglementaire à l'ANSM par la DRCI, un retour de l'Agence, après évaluation, est possible.

Souvent, une liste de questions est émise, avec un délai court pour y répondre (parfois quelques heures). Certaines questions peuvent concerner la partie pharmaceutique et peuvent avoir attrait, par exemples, à :

- des données de stabilité du médicament expérimental en cas de préparation pharmaceutique
- des précisions sur le process de préparation des ME
- des précisions sur les modalités de conservation/stockage
- une description plus détaillée du circuit pharmaceutique et/ou de l'approvisionnement des centres associés
- etc.

Il est alors important de fournir une réponse explicite, rédigée en collaboration avec l'équipe investigatrice (investigateur et chef de projets de la DRCI).

Auditeurs externes

Le pharmacien des EC peut être amené à rencontrer des auditeurs, de plusieurs types :

- des auditeurs internes : le promoteur fait appel à son propre service qualité pour auto-évaluer ses pratiques, le travail de ses ARC, etc
- des auditeurs externes : c'est-à-dire externes au promoteur. Il s'agit d'une société mandatée par

le promoteur pour auditer ses pratiques, le plus souvent en vue de se préparer à une inspection (pour les essais dits d'enregistrement)

- des « auditeurs réglementaires » ou inspecteurs, à savoir les personnes mandatées par les autorités sanitaires compétentes (FDA, ANSM).

La venue des auditeurs est systématiquement préparée par le pharmacien, en collaboration

avec les ARC de l' (des) essai(s) en question. Il est important pour le pharmacien, de briefer son équipe afin que l'audit se réalise dans les meilleures conditions, selon les recommandations mentionnées dans le paragraphe II.2.8.

Les diverses relations/collaborations possibles, internes et externes, du pharmacien des EC sont présentées en figure 9.

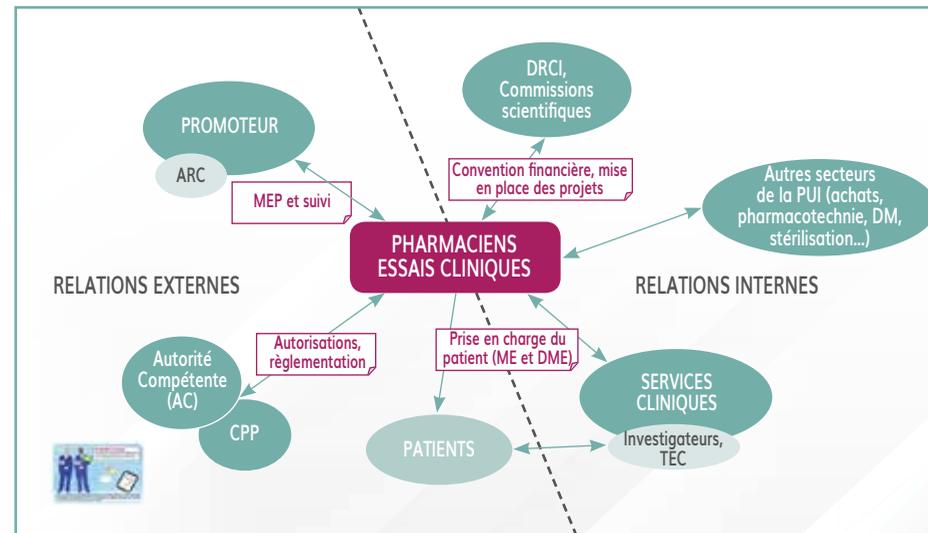


Figure 9 : Schématisation des relations internes et externes du pharmacien des essais cliniques d'un établissement de santé

ANNEXES

Annexe 1: Grille nationale de surcoûts – études à finalité commerciale (arrêté du 16 novembre 2016)

PHARMACIE - RADIOPHARMACIE - DISPOSITIF MEDICAL						
	limite d'occurrence	coût ou surcoût	montant unitaire €	Nombre d'items par patient ou pour le centre	Total des frais pour un patient ou pour le centre €	Total pour le nombre des patients du centre ou pour le centre €
Forfait pharmaceutique ou radiopharmaceutique :	par centre	coût	500 € la première année + 200 € par année supplémentaire		0,00 €	
Forfait dispensation nominative	par ordonnance	coût	28,00 €		0,00 €	
Destruction	fil de l'eau	surcoût	8€ /destruction			
	par campagne	surcoût	80,00 €		0,00 €	
Conditions particulières de conservation	par centre	coût	50,00 €		0,00 €	
Étiquetage ou Ré-étiquetage	<10 unités	coût	15,00 €		0,00 €	
	entre 10 et 50	coût	25,00 €		0,00 €	
	>50	coût	50,00 €		0,00 €	
Visite supplémentaire de suivi (de monitoring) (au-delà de 6 visites par an)	par visite	coût	30,00 €		0,00 €	
Actes IVRS ou @VRS (Tous les actes : réception, dispensation, retours et autres actes validés par ce mode sont concernés, notamment l'attribution du traitement au patient.)	par acte	coût	10,00 €		0,00 €	
Réception/Livraison supplémentaire (au-delà de 4 par an)	par reception/livraison	coût	20,00 €		0,00 €	
Attribution d'un traitement au patient (appel d'un serveur vocal - IVRS)	par appel	coût	10,00 €		0,00 €	
reconstitution/préparation de médicaments/assemblage de DM conditions non stérile MED et/ou DM	par acte	coût	20,00 €		0,00 €	
reconstitution/préparation de médicaments/assemblage de DM conditions stérile MED et/ou DM	par acte	coût	60,00 €		0,00 €	
constitution + stérilisation d'un plateau normalisé (DM)	par plateau	coût	60,00 €		0,00 €	
Audits (y compris temps de préparation) : Interne simple par le promoteur : 200 € par audit (si durée > 4H de présence effective du pharmacien = 300€. Ne sont pas concernées les inspections des autorités compétentes)	par audits	coût	200 € Si au-delà de 4H = 300€		0,00 €	
Traçabilité spécifique (Un seul forfait à 70 € pour la totalité de l'essai) : MDS, DMI et stupéfiants	par centre	coût	70,00 €		0,00 €	
Référencement et saisie d'un protocole dans un logiciel de prescription (uniquement au cas par cas sur justificatif si reconstitution complexe de produits à l'essai (par ex. : cytotoxiques, anticorps monoclonaux)	par centre	coût	150,00 €		0,00 €	
fourniture de produit de santé (achat de produit pharmaceutique...)	par produit	surcoût	Prix d'achat		0,00 €	

Annexe 2: Grille type projets institutionnels PHRC

Grille pharmacie - projets institutionnels Proposition DRCI GT5 applicable à compter 13/12/2012 (pour les appels à projets DGOS 2013 notamment)*			Frais fixes forfaitaires par protocole		Frais variables par patient			Total pour X patients
			Nombre d'actes	Cotations des actes	Nombre d'actes par patient	Cotations des actes ou montant des frais	Total des frais par inclusion	
Prestation standard	Forfait pharmaceutique	Première année		150 €				0 €
	Forfait dispensation (yc décompte des retours, contrôle d'observance)	Première ordonnance			10 €	0 €		0 €
		Renouvellement			10 €	0 €		
Actes pharmaceutiques supplémentaires	Destruction			80 €				0 €
	Reconstitution	quelle que soit les conditions (stériles ou non)			10 €	0 €		0 €
	Ré-étiquetage	<10 unités		15 €				
		entre 10 et 50 unités		25 €				0 €
		>50 unités		50 €				
Valorisation d'actions spécifiques inhérentes au protocole Exemples : reconstitutions très particulières nécessitant des moyens et/ou un effectif très supérieur aux reconstitutions "habituelles"; nécessité d'IVRS particulièrement nombreux; distribution de nuit ou le WE (astreintes)		Frais réels à argumenter et définir un coût acceptable par tous en regard du protocole						
Achat de produits pharmaceutiques ou dispositifs médicaux supplémentaires demandés par le promoteur de l'essai			Prix d'achat + 15€ par ligne de commande					
TOTAL								0 €

* Le financement imputable au budget du projet vient en complément des ressources structurelles recherche mises en place au niveau des PUI

Annexe 3 : Exemple de plaquette d'information relative aux activités pharmaceutiques essais cliniques (CHU Besançon)

GESTION DES ESSAIS CLINIQUES

Principe
Les pharmaciens peuvent justifier d'une expérience dans la gestion des essais cliniques et d'une formation aux bonnes pratiques cliniques (BPC) (ANSM).

Les internes en pharmacie de l'unité ont une formation initiale et une information spécifique lors de chaque nouvelle MEP.
La traçabilité de ces formations est assurée.
La délégation des tâches au sein de l'unité est formalisée. Un formulaire de délégation des tâches est complété et signé par le pharmacien responsable de l'unité.

Les attentions requises par le promoteur sont tenues sur demande lors des visites sur site (MEP, monitoring, etc.).

La gestion des essais cliniques est formalisée (logiciel Elap Pharma).

Ce logiciel permet la gestion documentaire et la traçabilité des accès (réceptions, dispensations, suivis des unités thérapeutiques...).

- Le promoteur a la possibilité de transférer les documents de manière sécurisée par voie électronique.
- Les documents de confidentialité sont gérés par le logiciel : le pharmacien ne complète pas de documentation manuscrite (à l'apart de confidentialité papier « Bulletin de Pharmacie »).

Archivage des documents
L'archivage est centralisé au CHU jusqu'à la durée réglementaire minimale de 15 ans ou sur demande du promoteur.
Les essais sont indexés par le numéro de dossier et la date d'archivage.
La destruction intervient sur demande du promoteur ou, à défaut, à la fin de la durée définie à la clôture de l'essai.

Carte de qualité
L'unité essais cliniques est certifiée ISO 9001:2015

Charte
L'unité essais cliniques du pôle pharmaceutique s'engage à respecter les clauses de confidentialité sur les essais, à travailler selon les règles de bonnes pratiques cliniques en vigueur et à exercer son activité dans le respect des articles et/ou de la santé publique auxquels son activité est soumise.

Info utile :
La structure du bâtiment ne permet ni l'accès au réseau de téléphonie mobile ni les connexions Wi-Fi.

CONTACTS

CHU de Besançon
Pôle pharmaceutique
Unité essais cliniques
3 boulevard Fleming
25030 Besançon Cedex
Tel. 03 81 66 83 02
Fax. 03 70 63 24 24

→ Pharmacien responsable
Dr Anne-Laure Daniel
anne.laure.daniel@chu-besancon.fr
Tel. 03 81 66 83 02

→ Pharmacien
Dr Marie Koeniger
marie.koeniger@chu-besancon.fr
Tel. 03 81 66 83 02

→ Ingénieur de recherche clinique
Magalie Vaille
m.vaille@chu-besancon.fr
Tel. direct. 03 70 63 22 85

CHRU
Besançon

**ESSAIS CLINIQUES
PORTANT SUR
UN MÉDICAMENT**

CHU de Besançon, pôle pharmaceutique
3 Boulevard Fleming - 25030 Besançon Cedex

VISITES DU PROMOTEUR ET DE SES REPRÉSENTANTS

Horaires
Du lundi au vendredi
9h00 - 12h30 et 14h00 - 17h00
Toutes les visites sont sur rendez-vous.

Accès à l'unité essais cliniques
Promoteurs, représentants - essais cliniques, bâtiment des réseaux 1.
Sur le plan interactif du site [http://propharm.chu-besancon.fr/essais-cliniques](#)

- Les accès aux locaux spécifiques de l'unité de la pharmacie est réservé et limité aux seuls personnels de la pharmacie ou en leur présence.
- Un intérogène à l'entrée du service permet de contrôler le personnel de l'unité.

Les visites de sécurité (pré-évaluation) et mises en place (MEP) sur site sont réalisées en présence d'un pharmacien et sont de préférence, communes avec le service clinique et les différents autres équipes.

Une visite de faisabilité avec présence du pharmacien est notamment effectuée si une prescription pharmaceutique spécifique est requise par le promoteur (conditions de stockage, préparations, dispensation en urgence ou en garde...).

Les visites de suivi (monitoring) sont assurées sur site par l'ingénieur de recherche clinique. Si besoin, la présence d'un pharmacien est possible.

Les visites de clôture sont assurées sur site par l'ingénieur de recherche clinique, en présence du pharmacien responsable de l'unité.

Les MEP, monitoring, et clôture « à distance », par messagerie ou WhatsApp, sont autorisés.

MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX

Livraison
Du lundi au vendredi, 9h00 - 12h30 et 14h00 - 17h00
Adresse :
CHU Hospital Jean Mignot
UF Essais cliniques
Tel. 03 81 66 83 02
Fax. 03 70 63 24 24

Réception
→ Réception centralisée, enregistrement, contrôle du numéro de lots, contrôle des conditions de transport (température, intégrité des unités).
→ Transfert vers l'unité essais cliniques pour contrôles qualité (qualité, conformité au bon de livraison, certification d'analyse et à la réalisation des lots).
→ Accueil réception selon la procédure du promoteur.

Stockage, maîtrise des conditions d'entreposage
→ Température ambiante (sauf demande 10°C - 20°C, amoxicilline 12°C - 8°C), congélateur (20°C).
→ Coffre, étiquetage.

Système de surveillance électronique des températures : logiciel Satus.
Enregistrement en continu des températures ambiantes et des unités, système d'alarme avec record, système de messagerie (détection des anomalies) et de suivi central de sécurité du CHU.
Mise à disposition des relevés de températures et des certificats de calibration des sondes de température (procédure commune avec le diagnostic).
Conservation informatique et archivage papier des relevés de températures.
Information standardisée des promoteurs en cas de déviation significative des températures : envoi des graphiques et tableaux des relevés de température avec détail des unités thérapeutiques concernées.

Dispensations
Pharmacie hospitalière - essais cliniques
Bâtiment des réseaux 1
Sera plus interactif du hall d'accueil, accès « essais ».
Du lundi au vendredi, 9h - 12h et 14h - 17h30.
En dehors de ces horaires, le produit les week-end et jours fériés, un service de garde est assuré pour les dispensations urgentes.

Modalités de dispensation des unités thérapeutiques

- information spécifique
- dispensation centralisée
- solution et réflexions normative à cas particulier (urgence de dispensation)
- validation pharmaceutique

Les dispensations sont faites directement au patient ambulatoire. En cas de difficulté pour le patient, les médicaments sont remis à un tiers, désigné par le patient ou l'investigateur, contre signature.

Essai avec préparation
La pharmacie du CHU dispose d'une autorisation de l'ANRS Bourgogne Franche-Comté pour les préparations réalisées nécessaires par les recherches biomédicales (DGAS/PU/452076).
Les préparations sont effectuées sous fluxes stricts, préalable de faisabilité par le pharmacien responsable.
Les préparations réalisées sont effectuées en atelier stérile d'ambulance, antiseptes monodoseurs, préparations réalisables pour essai en double aveugle, etc. L'unité de pharmacie du CHU de Besançon est accréditée ISO 9001:2015.

→ Pour les essais cliniques assés à un médicament radio-pharmaceutique, contacter les radio-pharmaciens en médecine nucléaire (76, avenue de la 02 81 66 83 04).

Traitements des patients (effets indésirables)
Du lundi au vendredi, 9h00 - 12h30 et 14h00 - 17h00
Pharmacie hospitalière - essais cliniques
Bâtiment des réseaux 1
La gestion des retours et la comptabilité sont réalisées par le pharmacien, sauf en cas de risque pour le personnel.

Ces particularités des médicaments injectables, les flux sont détaillés au fur et à mesure de leur utilisation en unité centralisée de reconstitution, ou dans le service clinique, ou au domicile du patient selon le circuit DASRI, avec maintien de certificat de destruction par la pharmacie.
Le pharmacien reçoit et détruit les containers DASRI récupérés par les patients.

Retours à l'USP/0404
Après utilisation, les unités de traitement non utilisées (par ce et recyclables) et utilisées (selon par ce uniquement) sont retournées au promoteur ou à son prestataire. Du site de retour, un certificat de destruction sur site serait effectuée, en cas de difficulté, un certificat pharmaceutique de mise en destruction par un prestataire de service sera communiqué avec le CHU et le tour.

Annexe 4 : Exemple de grille de faisabilité d'essai clinique avec préparation pharmaceutique (CHU Clermont-Ferrand)

Grille de Cotation pour Analyse de Faisabilité d'Essai Clinique incluant une Préparation

NOM / CODE DE L'ESSAI CLINIQUE : **DATE :** ____/____/____

PROMOTEUR : CHU CLERMONT-FERRAND
L'essai a-t-il été évalué préalablement par un comité scientifique /éthique type COMAP, COMVAL... (si encore non autorisé) ?

oui comité : _____ date : ____/____/____

non

AUTRES PROMOTEURS :

Promoteur industriel

Promoteur institutionnel

Groupes coopérateurs (LYSARC, FFCD.....)

NOM DU PROMOTEUR :

TITRE :

DESIGN :

TYPE DE PHASE :

Phase I

Phase II

Phase III

Phase IV

Autre

CIRCUIT PHARMACEUTIQUE :

I. FAISABILITE TECHNIQUE ET FINANCIERE				
CRITERES D'EVALUATION	OUI	NON	NA	COMMENTAIRES
<p>1a. Bonne adéquation entre les moyens techniques exigés par le promoteur et ceux disponibles sur le centre (locaux, matériel)</p> <p><u>Si réponse à 1a est NON :</u></p> <p><i>Refus de la préparation, et de l'essai clinique ?</i></p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<p>1b. Nécessité d'une formation particulière du personnel de la pharmacie ?</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<p>1c. Surcoûts en matériels et équipement à prévoir ?</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

1d. Garantie via les conditions de préparation (équipement / matériel disponibles), d'administration, d'élimination:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
- De la sécurité du personnel				
- De la protection de l'environnement				
1e. Surcoûts pharmaceutiques				
- Non pris en charge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
- Pris en charge partiellement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
- Pris en charge totalement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
CONCLUSION : Faisabilité technique acceptable :				
➤ Pour le secteur Recherche Clinique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
➤ Pour le secteur assurant la préparation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
➤ Pour Le secteur assurant le contrôle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Commentaires :			

II. FAISABILITE METHODOLOGIQUE ET ETHIQUE				
CRITERES D'EVALUATION	OUI	NON	NA	COMMENTAIRES
2a. Garantie de la qualité de la mise en insu quand nécessaire, et de son maintien tout au long de l'étude ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
2b. Garantie de la sécurité du patient ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
CONCLUSION : Faisabilité éthique acceptable :				
➤ Pour le secteur Recherche Clinique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
➤ Pour le secteur assurant la préparation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Commentaires :			

III. FAISABILITE ORGANISATIONNELLE				
1. Organisation des inclusions				
CRITERES D'EVALUATION	OUI	NON	NA	COMMENTAIRES
3.1.a. Programmation des inclusions, prescriptions, préparations et dispensations les jours ouvrables, aux horaires de travail quotidiens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<i>Si réponse à 3.1.a est NON :</i>				
<i>Refus de la préparation, et de l'essai clinique ?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

3.1.b. Modification conséquente de la routine quotidienne, en terme de :				
- Nombre de patients prévus				
- Quantité de préparations à réaliser par patient				
- Fréquence prévisionnelle des préparations à réaliser				
- Durée de l'étude				
- Durée de la préparation en elle-même				
➔ Pour le secteur assurant la préparation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
➔ Pour le secteur assurant le contrôle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
➔ Pour le secteur recherche clinique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<i>Si réponse à 3.1.b. est OUI: nécessité de moyens humains supplémentaires ?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
3.1.c. Possibilité de prescription de préparations en urgence (24h/24, 7j/7)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<i>3.1.c.i. Si réponse à 3.1.c est OUI: nécessité de formation d'un personnel de garde ou d'astreinte ?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<i>3.1.c.ii. Si réponse à 3.1.c.i est NON: Refus de la préparation, et de l'essai clinique ?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<i>3.1.d Préparation et conditionnement en kits patients nominatifs (matériels, étiquetage...)?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<i>3.1.d.i Randomisation faite par la pharmacie</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<i>3.1.d.i Dispensation nominative</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
CONCLUSION : Organisation des inclusions acceptable:				
➤ Pour le secteur Recherche Clinique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
➤ Pour le secteur assurant la préparation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
➤ Pour le secteur assurant le contrôle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Commentaires :			
2. Transport				
Nécessité d'un transport spécifique ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Disposition de moyens techniques (logistiques et matériels : navette, contenants appropriés, accessoires de traçabilité...) adéquats garantissant le transport dans les bonnes conditions de conservation et de stabilité de la préparation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Délai de transport jugé acceptable ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
CONCLUSION : Modalités de transport acceptables:				
➤ Pour le secteur Recherche Clinique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
➤ Pour le secteur assurant la préparation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Commentaires :

3. Stabilité

CRITERES D'EVALUATION	OUI	NON	NA	COMMENTAIRES
Durée de stabilité de la préparation compatible avec la durée nécessaire à la réalisation des étapes successives du circuit du produit (préparation, dispensation, temps d'acheminement, durée d'administration)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
CONCLUSION : Conditions de stabilité acceptable:				
➤ Pour le secteur Recherche Clinique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
➤ Pour le secteur assurant la préparation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Commentaires :

IV. FAISABILITE HUMAINE

CRITERES D'EVALUATION	OUI	NON	NA	COMMENTAIRES
Nécessité de moyens humains supplémentaires pour :				
- Le secteur assurant la préparation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
- Le laboratoire de contrôle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
- Le secteur recherche clinique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
CONCLUSION : Faisabilité humaine acceptable:				
➤ Pour le secteur Recherche Clinique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
➤ Pour le secteur assurant la préparation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Commentaires :

CONCLUSION	OUI	NON
Faisabilité de l'essai validée*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>*Si réponse « non » à au moins une conclusion intermédiaire : faisabilité non validée</i>		
Si réponse à la question précédente « non » : Possibilité de modifications du protocole permettant la validation de la faisabilité, ou possibilité d'attribution de moyens humains / matériels supplémentaires ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si « oui » : Préciser la/les modification(s) :		
CONCLUSION FINALE :		
Acceptation de l'Essai Clinique	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> OUI avec réserve <input type="checkbox"/> NON

VALIDATION		APPROBATION
NOM	Signature	Chef de pôle Pr Valérie SAUTOU
BERNARD Lise		
JOUANNET Mireille		
CHENNEL Philip		

COMMENTAIRES SUR LE DEROULEMENT DE L'ESSAI CLINIQUE :	OUI	NON
Bonne adéquation entre le déroulement réel de l'essai et celui anticipé au moyen de la grille de cotation ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Annexe 5 : Fiche d'intervention pharmaceutique pour le ou les traitements à l'étude spécifique essais cliniques (CHU de Bordeaux)

I - PROBLEME (1 choix) :	II - INTERVENTION (1 choix) :	III - DEVENIR DE L'INTERVENTION :
FICHE PATIENT	1 - Correction de la fiche patient	1 - Acceptée
1 - Identité du patient	2 - Correction de l'indication T2A	2 - Acceptée sans suite
2 - Poids taille biologie	3 - Inclusion dans un nouveau protocole / Ajout de médicament	3 - Non acceptée
PROTOCOLE	4 - Arrêt du protocole en cours / Arrêt de médicament	
3 - Inadéquation avec RCP/compte-rendu/courrier	5 - Substitution ou échange de protocole	
4 - Inadéquation avec les référentiels de bon usage : indication T2A	6 - Demande d'éléments et d'examens complémentaires	
5 - Inadéquation avec les référentiels de bon usage : bilan	7 - Décalage de la cure ou mise à jour du nombre de cure	
ELEMENTS DE PRESCRIPTION	8 - Adaptation posologique : augmentation de la posologie	
6 - Non respect des référentiels de bon usage : posologie	9 - Adaptation posologique : diminution de la posologie	
7 - Non respect des référentiels de bon usage : intercure et nombre de cure	10 - Adaptation posologique arrondi de dose ou standardisation de la dose	
8 - Dose trop élevée défaut de prise en compte des données physiologiques / âge	11 - Adaptation des modalités d'administration / de préparation	
9 - Dose trop élevée dose maximale dépassée		
10 - Dose trop élevée non réévaluation de la dose / non report de la réduction de dose		
11 - Dose insuffisante défaut de prise en compte des données physiologiques / âge		
12 - Dose insuffisante non réévaluation de la dose / non report de l'augmentation de dose		
13 - Oubli de prescription		
14 - Doublet de prescription / redondance		
15 - Contre indication		
16 - Interaction médicamenteuse		
17 - Modalités d'administration inappropriées		
PREPARATION DU MÉDICAMENT		
18 - Indisponibilité du médicament		
19 - Rationnel économique		

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine. 2012-300 mars 5, 2012.
2. Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine. 2016-1537 nov 16, 2016.
3. Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. OJ L, 32014R0536 mai 27, 2014. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/536/oj/fra>
4. Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.
5. Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.
6. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.
7. Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires). 2006-477 avr 26, 2006.
8. Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine.
9. Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE.) [Internet]. OJ L, 32017R0745 mai 5, 2017. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj/fra>
10. Arrêté du 2 décembre 2016 pris en application de l'article 4 de l'arrêté du 13 mai 2016 pris en application de l'article R. 121-31 du code de l'énergie.
11. Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique.
12. Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L, 32007R1394 déc 10, 2007. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2007/1394/oj/fra>
13. Direction Générale de l'Ofrr de Soins (DGOS). Note d'information n°DGS/PP2/DSS/1C/DGOS/PF2/2019/146 du 26 juin 2019 relative aux modalités de facturation à l'assurance maladie des spécialités pharmaceutiques faisant l'objet d'une prise en charge à titre dérogatoire au titre du 2° ou du III de l'article L. 1121-16-1 du code de la santé publique. juin 26, 2019.
14. LOI n° 2014-1554 du 22 décembre 2014 de financement de la sécurité sociale pour 2015. 2014-1554 déc 22, 2014.
15. Décret n° 2015-179 du 16 février 2015 fixant les procédures applicables au titre de la prise en charge prévue à l'article L. 165-1-1 du code de la sécurité sociale. 2015-179 févr 16, 2015.
16. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.
17. European Medicines Agency (EMA). Guideline for good clinical practice E6(R2). 23 juillet 2015.
18. Directive (UE) 2015/565 de la Commission du 8 avril 2015 modifiant la directive 2006/86/CE en ce qui concerne certaines exigences techniques relatives à la codification des tissus et cellules d'origine humaine Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. 093, 32015L0565 avr 9, 2015. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2015/565/oj/fra>
19. Arrêté du 29 septembre 2010 fixant les conditions d'aménagement, d'équipement, d'entretien et de fonctionnement ainsi que les qualifications nécessaires du personnel intervenant dans les lieux de recherches biomédicales devant faire l'objet d'une autorisation selon l'article L. 1121-13 du code de la santé publique.
20. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments. Bonnes Pratiques de Préparation. 2007.
21. MINISTERE DE L'EMPLOI ET DE LA SOLIDARITE, MINISTERE DELEGUE A LA SANTE, DIRECTION DE L'HOSPITALISATION ET DE L'ORGANISATION DES SOINS. Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière. juin, 2001.
22. Arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans les pharmacies d'officine, les pharmacies mutualistes et les pharmacies de secours minières, mentionnées à l'article L. 5121-5 du code de la santé publique.
23. 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. 2016-1538 nov 16, 2016.
24. Arrêté du 16 novembre 2016 fixant le modèle de convention unique prévu à l'article R1121-4 du code de la santé publique.
25. Haute Autorité de Santé. Parcours du dispositif médical en France - Guide pratique. 2017.
26. Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur. 2019-489 mai 21, 2019.
27. Société Française de Pharmacie Oncologique. Essais Cliniques en Cancérologie. 2015.
28. Décret n° 2012-1236 du 6 novembre 2012 relatif aux médicaments de thérapie innovante. 2012-1236 nov 6, 2012.
29. Haut Conseil des Biotechnologies. Manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés. 2014.
30. Institut National du Cancer. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers. 2018.
31. Les médicaments de thérapie innovante (MTI, ATMP) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 10 nov 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-medicaments-de-therapie-innovante-MTI-ATMP\(offset\)/4](https://www.anism.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-medicaments-de-therapie-innovante-MTI-ATMP(offset)/4)
32. groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation Sud-Ouest Outre-Mer Hospitalier. Gestion d'une étude clinique de thérapie génique. 2019.
33. Arrêté du 28 mars 2019 limitant l'utilisation de médicament de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues indiqués dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B et/ou du lymphome à grande cellule B, à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique.
34. Norme NF EN ISO 9001 version 2015: Systèmes de management de la qualité - Exigences [Internet]. [cité 10 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/norme/nf-en-iso-9001/systemes-de-management-de-la-qualite-exigences/article/820532/fa050447>
35. Haute Autorité de Santé. Mettre en œuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé - Guide destiné aux professionnels en charge de la sécurité des soins en établissement de santé. 2012.
36. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les

établissements de santé.

37. Ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur.

38. Allenet B, Juste M, Mouchoux C, Collomp R, Pourrat X, Varin R, et al. De la dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique. *Pharm Hosp Clin.* 1 mars 2019;54(1):56-63.

39. The consensus of the Pharmacy Practice Model Summit. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 15 juin 2011;68(12):1148-52.

40. Royal Pharmaceutical Society. Professional Guidance on Pharmacy Services for Clinical Trials. 2013.

41. Fronteau C, Paré M, Benoit P, Tollec S, Hamon C, Schwiertz V, et al. What do adult outpatients included in clinical trials know about the investigational drugs being assessed: A cross-sectional study in France. *PLoS One.* 2019;14(8):e0220383.

42. Yailian A-L, Pajot J, Laleye D, Coudret C, Viard A, Pivot C, et al. Élaboration et validation d'un outil de codification des

interventions pharmaceutiques réalisées lors de la dispensation des médicaments en essais cliniques : résultats d'une expérience pilote. *Pharm Hosp Clin.* 1 juill 2018;53(3):248-55.

43. Blond E, Diouf E, Tall M-L, Sauvinet V, Desage M, Despiau M-C, et al. Validation de la qualité pharmaceutique de préparations de [6,6-2H₂]-glucose en solution aqueuse administrées par voie parentérale pour la mesure de l'insulino-résistance dans le cadre d'essais cliniques. *Ann Pharm Fr.* 1 nov 2011;69(6):306-16.

44. Tall ML, Lehmann S, Diouf E, Gérard C, Filali S, Gabelle A, et al. Préparation injectable de leucine marquée au carbone 13 pour un programme de recherche clinique sur la maladie d'Alzheimer : contrôle pharmaceutique des matières premières et du produit fini et étude de stabilité. *Ann Pharm Fr.* 1 janv 2015;73(1):43-59.

45. Tall ML, Diouf E, Filali S, Sauvinet V, Laleye D, Dhelens C, et al. Préparation hospitalière injectable de valine marquée au carbone 13 et à l'azote 15 (5mg/mL) pour un essai clinique sur le métabolisme tumoral cérébral : contrôle pharmaceutique de la substance active et étude de stabilité du produit fini. *Ann Pharm Fr.* 1 sept 2015;73(5):361-77

GLOSSAIRE DES TEXTES RÉGLEMENTAIRES

Règlementation Médicaments

Les textes cités ci-dessous sont actualisés mais susceptibles d'être non exhaustifs et évolutifs voire abrogés dans les mois à venir

Textes communautaires

Eudralex, Volume 10, clinical trials

Documents applicables pour les essais cliniques autorisés selon la Directive 2001/20/EC

Chapter I - Application and application form

- Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial (revision 3 of March 2010)
- Annex 1 revised (revision 4 of November 2009)
- EudraCT Version 8.0 uses the Revision 4 dated November 2009 of the Clinical Trials Application Form. For more information please refer to the EudraCT website.
- Substantial Amendment Notification Form (revision 3 of June 2010)
- Declaration of the End of Trial Form (revision 3 of June 2010)
- Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal products for human use (revision 1 of February 2006)
- (revision of April 2004)

Chapter II - Safety reporting

- Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use («CT-3») (June 2011)
- ICH guideline E2F - Note for guidance on development safety update reports (September 2010)

Chapter III - Quality of the investigational medicinal product

- Template for the qualified person's declaration equivalence to EU GMP for Investigational Medicinal Products manufactured in third countries (may 2013)
- Good manufacturing practice for investigational medicinal products o Good manufacturing practices for manufacture of investigational medicinal products (February 2010) o Detailed Commission guideline of 8 December 2017 on the good manufacturing practice for investigational medicinal products pursuant to the second paragraph of the Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014 (applicable as from the date of entry into application of Regulation (EU) No 536/2014 on Clinical Trials) o Template for IMP batch release (applicable as from the date of entry into application of Regulation (EU) No 536/2014 on Clinical Trials)

- Union Basic Format for Manufacturer's Authorisation (June 2013)
- Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials
- Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials (May 2012)
- Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and «non investigational medicinal products» (NIMPs) (rev. 1, March 2011)

Chapter IV - Inspections

- Guidance for the preparation of GCP inspections (June 2008)
- Recommendation on inspection procedures for the verification of good clinical practice compliance (July 2006)
- Guidance for the conduct of GCP inspections (June 2008)
- Annex I to Guidance for the conduct of GCP inspections - Investigator site (June 2008)
- Annex II to Guidance for the conduct of GCP inspection - Clinical laboratories (June 2008)
- Annex III to Guidance for the conduct of GCP inspections - Computer systems (June 2008)
- Annex IV to Guidance for the conduct of GCP inspections - Sponsor and CRO (June 2008)
- Annex V to Guidance for the conduct of GCP inspections - Phase I Units (November 2008)
- Annex VI to Guidance for the conduct of GCP inspections - Record keeping and archiving of documents (March 2010)
- Annex VII to Guidance for the conduct of GCP inspections - Bioanalytical part, Pharmacokinetic and Statistical Analyses of Bioequivalence Trials (November 2008)
- Guidance for coordination of GCP inspections and co-operation between GCP inspectors, the reference and concerned Member States and CMD(h), in the context of the evaluation of the GCP compliance of marketing authorization applications for mutual recognition and decentralized procedures (June 2009)
- Guidance for exchange of GCP Inspection Reports according to Article 15(2) of Directive 2001/20/EC (revision 1 - May 2009)
- Guidance for the communication on GCP inspections and findings (June 2008)
- Procedure for standardisation of GCP inspection entries in EudraCT (November 2008)
- Guidance for the preparation of Good Clinical Practice inspection reports (June 2008)

- Recommendations on the qualifications of inspectors verifying compliance in clinical trials with the provisions of Good Clinical Practice (July 2006)

Chapter V - Additional information

- Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products - EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1 (July 2017)
 - Guideline for good clinical practice - ICH E6(R2) - EMA/CHMP/ICH/135/1995 (2016)
 - Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products (December 2009)
 - Recommendation on the content of the trial master file and archiving (July 2006)
 - «Questions & Answers» Document - Version 11.0 (May 2013)
 - Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population: o Original version (2008)
 - Guideline 2008/C168/02 on the data fields from the European clinical trials database (EudraCT) that may be included in the European database on Medicinal Products (July 2008)
 - List of fields contained in the «EudraCT» clinical trials database to be made public, in accordance with Article 57(2) of Regulation (EC) No 726/2004 and its implementing guideline 2008/C168/02 (February 2009)
 - Guideline 2009/C28/01 on the information concerning paediatric clinical trials to be entered into the EU Database on Clinical Trials (EudraCT) and on the information to be made public by the European Medicines Agency (EMA), in accordance with Article 41 of Regulation (EC) No 1901/2006 (February 2009)
 - List of fields to be made public from EudraCT for Paediatric Clinical Trials in accordance with Article 41 of Regulation (EC) No 1901/2006 and its implementing guideline 2009/C28/01 (February 2009)
 - Guidance on posting and publication of result-related information on clinical trials in relation to the implementation of Article 57(2) of Regulation (EC) No 726/2004 and Article 41(2) of Regulation (EC) No 1901/2006 (October 2012)
 - Technical guidance on the format of the data fields of result-related information on clinical trials submitted in accordance with Article 57(2) of Regulation (EC) No 726/2004 and Article 41(2) of Regulation (EC) No 1901/2006 (January 2013)
 - EudraCT - List of additional fields contained in EudraCT (reasons for negative opinions of the Ethics Committee) (November 2010)
- ##### Chapter VI - Legislation
- Directive 2001/20/EC OF the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use
 - Commission Directive 2005/28/EC of 8 April 2005

laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products

- Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use (OJ L 262, 14.10.2003, p. 22-26) – abrogée le 17/03/2018
- Commission Directive 2017/1572 of 15 September 2017 -remplace la 2003/94
- Commission Directive 2001/83 /CE

Documents applicables aux essais cliniques autorisés selon le règlement EU No 536/2014

Chapter I

- Guidance to be added at a later stage

Chapter II - Safety reporting

- ICH guideline E2F - Note for guidance on development safety update reports (September 2010) For more guidance on safety reporting please refer to the Q&A document on the Clinical Trials Regulation in Chapter V

Chapter III – Quality

- Template for the qualified person's declaration equivalence to EU GMP for Investigational Medicinal Products manufactured in third countries (may 2013)
- Detailed Commission guideline of 8 December 2017 on the good manufacturing practice for investigational medicinal products pursuant to the second paragraph of the Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014
- Template for IMP batch release (applicable as from the date of entry into application of Regulation (EU) No 536/2014 on Clinical Trials)
- Union Basic Format for Manufacturer's Authorisation (June 2013)
- Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials (revision 1 – October 2017)
- Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials (Revision 1 - Oct 2017)
- Auxiliary medicinal products in clinical trials (rev. 2, June 2017)

Chapter IV – Inspections

- Guidance for the conduct of good clinical practice inspections (August 2017)
- Annex I – to guidance for the conduct of good clinical practice inspections – investigator site (September 2017)
- Annex II – to guidance for the conduct of good clinical practice inspections – clinical laboratories (August 2017)

- Annex III – to guidance for the conduct of good clinical practice inspections – computer systems (March 2018)
- Annex IV – to guidance for the conduct of good clinical practice inspections – sponsor and CRO (August 2017)
- Annex VI – to guidance for the conduct of good clinical practice inspections – record keeping and archiving of documents (June 2017)
- Annex VII – to guidance for the conduct of good clinical practice inspections – bioanalytical part, pharmacokinetic and statistical analyses of bioequivalence trials (June 2017)
- Guidance for the preparation of good clinical practice inspections (August 2017)
- Guidance for the preparation of good clinical practice inspection reports and communication of inspection findings (June 2017)
- Guidance for coordination of GCP inspections requested in the context of marketing authorisation applications for mutual recognition and decentralised procedures and cooperation between Member States (March 2018) Note: The revision of Annex V on inspections of phase I unit, has been put on hold until finalisation of the "Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products" now published on the EMA website. An updated version of the document will be provided in due course.

Chapter V - Additional documents

- Draft - Questions and Answers Document - Regulation (EU) 536/2014 – Version 1 (April 2018) Please note that certain Q&As and a section of this document are still being discussed within the expert group on clinical trials and are therefore not yet included. Updated versions of the document will be published progressively.
- Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products - EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1 (July 2017)
- Guideline for good clinical practice - ICH E6(R2) - EMEA/CHMP/ICH/135/1995 (2016)
- Risk proportionate approaches in clinical trials (April 2017)
- Summaries of Clinical Trial Results for Laypersons (version 2 - February 2018)
- Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with minors
- Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products – (Update currently ongoing)
- Recommendation on the content of the trial master file and archiving – (Update currently ongoing)

Chapter VI – Legislation

- Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use (replace la Directive 2001/20/EC)

- Commission Implementing Regulation (EU) 2017/556 of 24 March 2017 on detailed arrangements for the good clinical practice inspection procedures pursuant to Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council
- Commission Delegated Regulation (EU) 2017/1569 of 23 May 2017 supplementing Regulation (EU) 536/2014 of the European Parliament and of the Council by specifying principles and guidelines for good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use and arrangements for inspections (applicable as from the date of entry into application of Regulation (EU) No 536/2014 on Clinical Trials)

Essais cliniques de première administration et essais précoces de médicaments

- Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first -in -human and clinical trials with investigational medicinal products - Site EMA

Considérations éthiques relatives aux essais cliniques en pédiatrie

- Ethical considerations for clinical trials on medicinal product conducted with the paediatric population

Indication détaillée CT-1

- Indications détaillées portant sur la demande présentée aux autorités compétentes en vue d'obtenir l'autorisation de procéder à l'essai clinique d'un médicament à usage humain, sur la notification de modifications substantielles et sur la déclaration de fin de l'essai clinique («CT-1») - Rectificatif à la Communication de la Commission

Indications détaillées CT-3

- Indications concernant l'établissement, la vérification et la présentation des rapports sur les événements/effets indésirables fondés sur des essais cliniques de médicaments à usage humain

NB : Jusqu'à ce que le règlement sur les essais cliniques devienne applicable (2019/2020 en théorie), les promoteurs doivent suivre les documents relatifs à la directive. Au cours de la période transitoire, qui durera trois ans à compter de l'application du règlement, les deux séries de documents s'appliqueront en conséquence et devront être mentionnées respectivement conformément à la législation en vertu de laquelle l'essai clinique est effectué (au choix du promoteur). À la fin de la période de transition, tous les essais cliniques doivent être menés dans le cadre du règlement et ne suivre que les documents applicables au règlement.

Réglementation française

Textes en vigueur

Lois

- Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine

Décrets

- Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine

Arrêtés

- Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du CSP
- Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du CSP
- Arrêté du 02/12/2016 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'un protocole de recherche impliquant la personne humaine mentionné au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un médicament à usage humain
- Arrêté du 02/12/2016 fixant le contenu et les modalités de présentation de la demande de modification substantielle d'une recherche mentionnée au 1° ou au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un médicament à usage humain auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et du comité de protection des personnes

Ordonnances

- Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine

Décisions

- Décisions relatives au contenu, format et modalités de présentation du dossier à soumettre à l'ANSM pour une autorisation de recherche interventionnelle à risque impliquant la personne humaine. (1° de l'article L. 1121-1 du CSP)
- Décision du 26 décembre 2016 fixant la forme, le contenu et les modalités de déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP portant sur un médicament à usage humain (27/12/2016)
- Décision du 24 mars 2017 modifiant la décision du 26 décembre 2016 fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherche mentionnée au 1° de l'article L.1121-1 du CSP portant sur un médicament à usage humain (24/03/2017)
- Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain

Code de la santé publique - Première partie - Livre I^{er} - Titre I

Partie législative

- Chapitre I^{er} - Principes généraux relatifs aux recherches impliquant la personne humaine : Art

L1121-1 à L1121-17

- Chapitre II - Information de la personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine et recueil de consentement : Art L1122-1 à L1122-2
- Chapitre III - Comités de protection des personnes : Art L1123-1 à L1123-13
- Chapitre IV - Dispositions particulières applicables aux essais cliniques de médicaments : Art L1124-1
- Chapitre V - Dispositions particulières à certaines recherches : Art L1125-1 à L1125-4
- Chapitre VI - Dispositions pénales : Art L1126-1 à L1126-12

Partie réglementaire

- Chapitre I^{er} - Principes généraux relatifs aux recherches impliquant la personne humaine
 - o Section 1 - Définitions : Art R1121-1 à R1121-2
 - o Section 2 - Dispositions financières : Art R1121-3 à R1121-3-1
 - o Section 3 - Assurance des promoteurs : Art R1121-4 à R1121-9
 - o Section 4 - Conditions d'autorisation de certains lieux de recherche : Art R1121-10 à R1121-14
 - o Section 6 - Fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches : Art R1121-16
- Chapitre III - Comités de protection des personnes, commission nationale des recherches impliquant la personne humaine
 - o Section 1 - Comités de protection des personnes - Sous-section 1 - Conditions d'agrément : Art R1123-1 à R1123-3
 - Sous-section 2 - Composition et nomination : Art R1123-4 à R1123-10
 - Sous-section 3 - Organisation et fonctionnement : Art R1123-11 à R1123-19-3
 - Sous-section 4 - procédure d'avis : Art R1123-20 à R1123-26
 - o Section 2 - Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine
 - Sous-section 1 - Missions : Art D1123-27
 - Sous-section 2 - Composition et nomination des membres : Art D1123-28 à D1123-36
 - o Section 3 - Autorité compétente : Art R1123-37 à R1123-41
 - o Section 4 - Modifications substantielles : Art R1123-42 à R1123-44
 - o Section 5 - Vigilance et mesures urgentes de sécurité
 - Sous-section 1 - Vigilance : Art R1123-45 à R1123-61
 - Sous-section 2 - Mesures urgentes de sécurité : Art R1123-62
 - o Section 6 - Suspension, interdiction et fin de recherche : Art R 1123-63 à R1123-68
 - o Section 7 - Des informations communiquées par le promoteur : Art R1123-69 à R1123-71
- Chapitre IV - Dispositions particulières aux essais cliniques portant sur le médicament : Art R1124-1
- Chapitre V - Dispositions particulières à certaines recherches
 - o Section 2 - Recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 nécessitant une autorisation

expresse portant sur les produits mentionnés aux articles L. 1125-1 à L.1125-3 : Art R1125-7 à R1125-13-1

o Section 3 - Dispositions particulières aux recherches menées dans le cadre de la procréation médicalement assistée

- Sous-section 1 - Définitions et conditions particulières : Art R1125-14 à R1125-20-1

- Sous-section 2 - Vigilance : Art R1125-21 à R1125-25

o Section 4 - Recherches intéressant la défense nationale : Art R1125-26

Documents utiles mis à disposition par l'ANSM

- Essais cliniques de médicaments déposés dans le cadre de la Phase pilote de l'ANSM et au CPP - Guide pratique d'information pour les demandeurs (26/06/2018)
- Modalités de mise en place de la cellule «Essais cliniques phases précoces» - Information pour les promoteurs (08/12/2017)
- Avis aux promoteurs d'essais cliniques de

médicaments, y compris les essais cliniques portant sur les médicaments de thérapie innovante (MTI) - Tome 1 (V4 31/05/2018) + annexes

- RIPH- Courrier demande d'autorisation initiale (AEC) - Recherche 1 portant sur un médicament à usage humain (11/06/2018)

- RIPH- Formulaire demande d'autorisation ANSM et Avis CPP - Recherche 1 portant sur un médicament à usage humain (16/12/2016)

- RIPH - Formulaire demande de modifications substantielles (MSA) - Recherche 1 portant sur médicament à usage humain (16/12/2016)

- Formulaire AAI - Demande d'attestation en vue d'une importation de médicaments nécessaires à la réalisation de la recherche (01/06/2018)

- Formulaire FFE - Déclaration de fin de recherche biomédicale (03/04/2015)

- Formulaire FRRF - Résumé du rapport final (03/04/2015)

Lexique médicaments

Accès des données au promoteur

Article L1121-3- Modifié par Ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 - art. 1

Articles de conditionnement

LD13- BPF 2016

Autorisation ANSM

Article L1123-8 - Modifié par LOI n°2012-300 du 5 mars 2012 - art. 1 (V)

Article L1123-9- Modifié par Ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 - art. 3

Article L1123-11- Modifié par LOI n°2012-300 du 5 mars 2012 - art. 1 (V)

Article L1123-12- CSP-Modifié par Ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 - art. 3

Article L1125-3- CSP - Modifié par Ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 - art. 5

Autorisations de fabrication/ de préparation/d'importation- demandes d'autorisations

Article R5142-9- Modifié par Décret n°2013-752 du 16 août 2013 - art. 1

Article R5121-112- Modifié par Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 - art. 6 JORF 27 avril 2006

Article R5124-57-1- Créé par Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 - art. 10 JORF 27 avril 2006

Article R5124-57-2 - Modifié par Décret n°2012-597 du 27 avril 2012 - art. 5

Article R5124-57-5 Modifié par Décret n°2012-597 du 27 avril 2012 - art. 5

Règlement 536/2014-article 61

Directive 2001/83 CE - Article 40

Directive 2001/83 CE - Article 41

Directive 2001/83 CE - Article 42

Directive 2001/83 CE - Article 43 et 44

Directive 2001/83 CE - Article 45

Directive 2001/20 CE - Article 13

LD13- BPF 2016

BPP -2007 - Chapitre 8

Article L5126-4 Modifié par Ordonnance n°2016-1729 du 15 décembre 2016 - art. 1

Article L5126-5 - Modifié par Ordonnance n°2018-21 du 17 janvier 2018 - art. 8

Article R5126-9 - Modifié par Décret n°2019-489 du 21 mai 2019

Article L5126-7 - Modifié par Ordonnance n° 2018-21 du 17 janvier 2018 - art. 8 et Modifié par Ordonnance n°2018-20 du 17 janvier 2018 - art. 20

Bonnes Pratiques de Fabrication- Bonnes pratiques de préparation

CSP- Article L5124-1- Modifié par LOI n°2014-201 du 24 février 2014 - art. 4

CSP- Article R5121-16 - Modifié par Décret n°2012-597 du 27 avril 2012 - art. 5

Règlement délégué 2017/1569

Règlement 536/2014 – article 61

Règlement 536/2014 – article 63

Règlement 536/2014 – article 64

Règlement 536/2014 – article 65

BPP: Chapitre 8 - Préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris préparations de médicaments expérimentaux –(BPP en cours de révision)

Circuit du médicament

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

ICH-E6R2 - 5.13.2.

ICH-E6R2 - 5.14.3.

Commande

LD13- BPF 2016

Convention type – promoteurs industriels

Article L1121-16-1- Modifié par Ordonnance n°2018-20 du 17 janvier 2018 - art. 3

CPP

CSP- Article L1121- 1 à 14

CSP- Article L1123-1 à 14

Loi n°2018-892 du 17 octobre 2018 relative à la désignation aléatoire des CPP

Destruction

LD13- BPF 2016

Bonnes Pratiques de Préparation : Chapitre 8 - Préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris préparations de médicaments expérimentaux

Dispensation – délivrance en dotation

Article R4235-47

Article R4235-48 (applicable aussi aux pharmaciens de PUI selon l'article R4235-46)

Arrêté du 31 mars 1999- Article 7

Arrêté du 31 mars 1999- Article 12

Arrêté du 31 mars 1999- Article 13

Article R4235-55 - Modifié par Décret n°2008-641 du 30 juin 2008 - art. 2

Article L5126-7 - Modifié par Ordonnance n° 2018-21 du 17 janvier 2018 - art. 8 et Modifié par Ordonnance n°2018-20 du 17 janvier 2018 - art. 20

Article D5125-45-1 - Créé par Décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016 - art. 22 (traçabilité alternative en ville)

Echantillons

LD13- BPF 2016

ICH E6R2- 5.14.5.

BPP : Chapitre 8 - Préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris préparations de médicaments expérimentaux

Règlement délégué 2017/1569

Enregistrement, traitement, gestion et archivage des informations - dossier permanent

Article R5124-57-6 - Créé par Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 - art. 10 JORF 27 avril 2006

Règlement 536/2014- articles 56-57-58

BPP -2007

Recommendation on the content of the trial master file and archiving

Directive 2005/28/CE - Article 16

Directive 2005/28/CE - Article 17

Directive 2005/28/CE - Article 18

Directive 2005/28/CE - Article 19

Directive 2005/28/CE - Article 20

ICH E6R2- 4.9.

ICH E6R2 8.2.

Essai clinique de médicament à usage humain

Règlement 536/2014 –art 2

Essai clinique de médicament à usage humain à faible niveau d'intervention

Règlement 536/2014 –art 2

Etiquetage des médicaments expérimentaux - notice

Article R5121-16 - Modifié par Décret n°2012-597 du 27 avril 2012 - art. 5

Arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux

Annexe VI du Règlement 536/2014

Article R5121-140 - Modifié par Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 - art. 2

Article R5121-148 - Modifié par Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 - art. 3

Directive 2001/83/CE

Règlement 536/2014 –article 66

Règlement 536/2014 –article 67

Règlement 536/2014 –article 68

Règlement 536/2014 –article 69

Règlement 536/2014 –article 70

Annexe VI du règlement 536/2014

Directive 2001/20 CE - Article 14

LD13- BPF 2016

BPP : Chapitre 8 - Préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris préparations de médicaments expérimentaux

Etiquetages médicaments auxiliaires

Règlement 536/2014 –article 66

Règlement 536/2014 –article 67

BPP : Chapitre 8 - Préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris préparations de médicaments expérimentaux

BPP : Etiquetage des préparations terminées

Etude clinique

Règlement 536/2014 –art 2

Expéditions

LD13- BPF 2016

Article R5121-114- Modifié par Décret n°2008-891 du 2 septembre 2008 - art. 2

Expérimentation des médicaments

Article R5121-10 - Modifié par Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 - art. 5

Article R5121-11 - Modifié par Décret n°2012-597 du 27 avril 2012 - art. 5

Fabrication /Préparation

Règlement 536/204-article 2 définitions

LD13- BPF 2016

BPP-2007

Fourniture par le promoteur

Article R5121-17 - Modifié par Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 - art. 5 JORF 27 avril 2006 (non abrogé)

Article L1121-16-1- Modifié par Ordonnance n°2018-20 du 17 janvier 2018 - art. 3

Article L1126-10 - Modifié par Ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 - art. 6

Règlement 536/2014 - Article 92

Importation-Exportation-Distribution

Article R5121-108 Modifié par Décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016 - art. 23

Article R5121-109 Modifié par Décret n°2017-20 du 9 janvier 2017 - art. 2

Article R5121-111 - Modifié par Décret n°2016-183 du 23 février 2016 - art. 1

Article R5121-112-Modifié par Décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016 - art. 23

Article R5121-113-Modifié par Décret n°2012-597 du 27 avril 2012 - art. 5

Article R5121-114 - Modifié par Décret n°2013-66 du 18 janvier 2013 - art. 4

Article L5126-7 - Modifié par Ordonnance n° 2018-21 du 17 janvier 2018 - art. 8 et Modifié par Ordonnance n°2018-20 du 17 janvier 2018 - art. 20

Article R5124-57-1- Créé par Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 - art. 10 JORF 27 avril 2006

Article R5124-57-2 - Modifié par Décret n°2012-597 du 27 avril 2012 - art. 5

Article R5124-57-3 -Créé par Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 - art. 10 JORF 27 avril 2006

Article R5124-57-4 - Créé par Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 - art. 10 JORF 27 avril 2006

Article R5124-57-5 - Modifié par Décret n°2012-597 du 27 avril 2012

Article R5124-57-6 - Créé par Décret n°2006-477 du 26 avril 2006

Directive 2005/28/CE - Article 9

Règlement délégué 2017/1569

Règlement 536/2014 – article 61

Information du promoteur

Article L5126-7 - Modifié par Ordonnance n° 2018-21 du 17 janvier 2018 - art. 8 et Modifié par Ordonnance n°2018-20 du 17 janvier 2018 - art. 20

Article R5121-14 - Modifié par Décret n°2008-435 du 6 mai 2008 - art. 10

Article R5121-15 En savoir plus sur cet article...- Modifié par Décret n°2008-435 du 6 mai 2008 - art. 10

Article R1123-70 - Modifié par Décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016 - art. 17

Inspections fabricant

Règlement délégué 2017/1569

Directive 2001/20 CE - Article 15

Investigateurs/Expérimentateur

Article R5121-12

Libération des lots

LD13- BPF 2016

BPP-2007

Lieux de recherche autorisés et pharmacie

L 1121-13 CSP et R1121-13 CSP - modifié par Ordonnance n°2018-20 du 17 janvier 2018

R1121-11 CSP-modifié par Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine

Article R1121-12 - Modifié par Décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016

Article R1121-13 (Modifié par Décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016 - art. 4)

Médicament auxiliaire

Règlement 536/2014 article 2 et Article L5121-1-1 CSP - Modifié par Ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016

Règlement 536/2014 - Article 59

Médicament auxiliaire autorisé

Règlement 536/2014 et Article L5121-1-1- Modifié par Ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016

Médicament expérimental

Règlement 536/2014 –art 2 et Article L5121-1-1- Modifié par Ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016

Médicament expérimental autorisé

Règlement 536/2014 –art 2 et Article L5121-1-1- Modifié par Ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016

Mise en insu

LD13- BPF 2016

Missions des PUI

Article L4211-1- Modifié par LOI n°2014-344 du 17 mars 2014 - art. 37- Modifié par LOI n°2014-344 du 17 mars 2014 - art. 38

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

Article R5126-9 - Modifié par Décret n°2019-489 du 21 mai 2019

Article R5124-57-1- Créé par Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 - art. 10 JORF 27 avril 2006

Article R5124-57-2 - Modifié par Décret n°2012-597 du 27 avril 2012 - art. 5

Article R5124-57-3 - Créé par Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 - art. 10 JORF 27 avril 2006

Article R5124-57-5 Modifié par Décret n°2012-597 du 27 avril 2012 - art. 5

Article R5124-57-6 -Créé par Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 - art. 10 JORF 27 avril 2006

Prescription

Arrêté 31 mars 1999 - Article 4

Article R5132-3-Modifié par Décret n°2013-1216 du 23 décembre 2013 - art. 2

La loi du 13 août 2004 relative à l'Assurance maladie (art. 34)

Article R6315-5 - Modifié par Décret n°2010-809 du 13 juillet 2010 - art. 1

Rappels

LD13- BPF 2016

Reconstitution

LD13- BPF 2016

BPP – 2007

LD13- BPF

Recherche Impliquant la Personne Humaine

L1121-1 CSP - ordonnance du 16 /06/2016

Responsabilité des ARCs/ médicament

ICH-E6 R2 5.18.4.

Retours

LD13- BPF 2016

Secret professionnel

Article R5121-13

Sélection des centres

ICH E6R2- 5.6.1.

Sous-traitance

Article L5126-5- Modifié par Ordonnance n°2018-21 du 17 janvier 2018 - art. 8

Traçabilité- conservation, réexpédition, destruction

Article L5121-5 (Modifié par Ordonnance n°2016-966 du 15 juillet 2016 - art. 2)

Règlement 536/2014

Transferts

LD13- BPF 2016

Règlementation dispositifs médicaux

Les textes cités ci-dessous sont actualisés mais susceptibles d'être non exhaustifs et évolutifs voire abrogés dans les mois à venir

Textes communautaires

Directive 90/385/CEE du 20 juin 1990 : dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA)

Directive 93/42/CEE du 14 juin 1993 : DM et accessoires, y compris les DMIA (sera abrogée par règlement 2017/745)

Directive 98/79/CEE du 27 octobre 1998 : DM de diagnostic in vitro (DMDIV) (sera abrogée par règlement 2017/745)

Décision 2010/227/UE de la commission européenne : DM de diagnostic in vitro (DMDIV) (sera abrogée par règlement 2017/745)

Directive 2007/47/CE du 5 septembre 2007 :

évolution de la réglementation sur les DM - application obligatoire depuis le 21 mars 2010 - cf. Décret et arrêtés du 15 mars 2010

Directive 2000/70/CE du 16 novembre 2000 et directive 2001/104 du 7 décembre 2001 : dispositifs médicaux incorporant des dérivés stables du sang et du plasma sanguin

Directive 2003/12/CE du 3 février 2003 : reclassification des implants mammaires

Directive 2003/32/CE du 23 avril 2003 : DM fabriqués à partir de tissus d'origine animale

Directive 2005/50/CE du 11 août 2005 : reclassification des prothèses articulaires de la hanche, du genou et de l'épaule

Directive 2001/83/CE

Règlement (CE) n° 178/2002 (sera modifiée par règlement 2017/745)

Règlement (CE) n° 1223/2009 (sera modifiée par règlement 2017/745)

Règlement (UE) 2017/745 du parlement européen et du conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux du 5 mai 2017 modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009, et abrogeant les directives 90/385/CEE et 93/42/CEE du Conseil.

Règlement (UE) 2017/746 du parlement européen et du conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro du 5 mai 2017 abrogeant la directive 98/79/CE et la décision 2010/227/UE de la Commission

NB :

Règlement 2017/745 prévoit notamment un SCAC (suivi clinique après commercialisation obligatoire pour certaines classes de DM)

26 mai 2017 : entrée en vigueur des règlements 2017/745 et 746

Application obligatoire à compter du 26 mai 2020 pour le 2017/745 et 26 mai 2022 pour le 2017/746.

Calendrier prévisionnel et transition détaillés dans l'article 120

ex : certificats CE délivrés selon la directive 93/42/ CEE et 90/385/CEE à partir du 25 mai 2017 seront invalidés au plus tard le 27/05/2024

Règlementation française

Textes en vigueur

Lois

- Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine

Décrets

- Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine

Arrêtés

- Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du CSP
- Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du CSP
- Arrêté du 02/12/2016 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'un protocole de recherche impliquant la personne humaine mentionné au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un médicament à usage humain
- Arrêté du 02/12/2016 fixant le contenu et les modalités de présentation de la demande de modification substantielle d'une recherche mentionnée au 1° ou au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un médicament à usage humain auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et du comité de protection des personnes

Ordonnances

- Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine

Décisions

- Décision du 12 décembre 2016 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'ANSM du dossier de demande d'autorisation d'une recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un dispositif médical ou sur un dispositif médical de diagnostic in vitro

Code de la santé publique - Première partie - Livre I^{er} - Titre I

Partie législative

- Chapitre I^{er} - Principes généraux relatifs aux recherches impliquant la personne humaine : Art L1121-1 à L1121-17
- Chapitre II - Information de la personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine et recueil de consentement : Art L1122-1 à L1122-2
- Chapitre III - Comités de protection des personnes : Art L1123-1 à L1123-13
- Chapitre IV - Dispositions particulières applicables aux essais cliniques de médicaments : Art L1124-1
- Chapitre V - Dispositions particulières à certaines recherches : Art L1125-1 à L1125-4
- Chapitre VI - Dispositions pénales : Art L1126-1 à L1126-12

Partie réglementaire

- Chapitre I^{er} - Principes généraux relatifs aux recherches impliquant la personne humaine
 - o Section 1 - Définitions : Art R1121-1 à R1121-2
 - o Section 2 - Dispositions financières : Art R1121-3 à R1121-3-1
 - o Section 3 - Assurance des promoteurs : Art R1121-4 à R1121-9
 - o Section 4 - Conditions d'autorisation de certains lieux de recherche : Art R1121-10 à R1121-14
 - o Section 6 - Fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches : Art R1121-16
- Chapitre III - Comités de protection des personnes, commission nationale des recherches impliquant la personne humaine
 - o Section 1 - Comités de protection des personnes
 - Sous-section 1 - Conditions d'agrément : Art R1123-1 à R1123-3
 - Sous-section 2 - Composition et nomination : Art R1123-4 à R1123-10
 - Sous-section 3 - Organisation et fonctionnement : Art R1123-11 à R1123-19-3
 - Sous-section 4 - procédure d'avis : Art R1123-20 à R1123-26
 - o Section 2 - Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine
 - Sous-section 1 - Missions : Art D1123-27
 - Sous-section 2 - Composition et nomination des membres : Art D1123-28 à D1123-36
 - o Section 3 - Autorité compétente : Art R1123-37 à R1123-41
 - o Section 4 - Modifications substantielles : Art R1123-42 à R1123-44
 - o Section 5 - Vigilance et mesures urgentes de sécurité
 - Sous-section 1 - Vigilance : Art R1123-45 à R1123-61
 - Sous-section 2 - Mesures urgentes de sécurité : Art R1123-62
 - o Section 6 - Suspension, interdiction et fin de recherche : Art R 1123-63 à R1123-68
 - o Section 7 - Des informations communiquées par le promoteur : Art R1123-69 à R1123-71

Code de la santé publique – Cinquième partie - Livre II

Partie législative

Titre I^{er} - Dispositifs médicaux

- Chapitre I^{er} - régime juridique des DM (articles L.5211-1 à -6)
- Chapitre II - matériovigilance (articles L.5212-1 à -3)
- Chapitre III - publicité (articles L.5213-1 à -7)

Titre II - Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

- Chapitre I^{er} - régime juridique des DMDIV (articles L.5221-1 à -8)
- Chapitre II - mesures de vigilances (articles L.5222-1 à -4)
- Chapitre III - publicité (articles L.5223-1 à -5)

Titre III - Autres produits et objets (articles L.5231-1 à -4)

Partie réglementaire

Code de la santé publique Cinquième partie : Produits de santé - Livre II - Titre I^{er} : Dispositifs médicaux - Chapitre I^{er} - Section 6

Sous-section 3 : Procédure relative aux dispositifs médicaux devant faire l'objet d'une évaluation des données cliniques ou d'investigations cliniques

Paragraphe 1 : Evaluation des données cliniques

Article R5211-36-2 - Modifié par Décret n°2010-270 du 15 mars 2010 - art. 1

Paragraphe 2 : Investigations cliniques

Article R5211-36-2 - Créé par Décret n°2010-270 du 15 mars 2010 - art. 1

Article R5211-37 - Modifié par - Modifié par Décret n°2010-270 du 15 mars 2010 - art. 1

Documents utiles mis à disposition par l'ANSM

- Recherches impliquant la personne humaine portant sur des dispositifs médicaux ou sur des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro - Avis aux promoteurs (14/06/2017) + annexes
- RIPH- Courrier demande d'autorisation initiale portant sur un dispositif médical (DM) ou dispositif médical de diagnostic in vitro (DMDIV) - Recherche 1 (15/06/2017)
- RIPH- Courrier demande de modification substantielles (MSA) - Recherche 1 portant sur un dispositif médical (DM) ou un dispositif médical de diagnostic in vitro (DMDIV) (15/06/2017)
- RIPH - Formulaire demande de modification substantielles (MSA) - Recherche 1 ou 2 portant sur un dispositif médical (DM) ou un dispositif médical de diagnostic in vitro (DMDIV) (15/06/2017)
- RIPH- Formulaire demande d'autorisation ANSM et Avis CPP - Recherche 1 et 2 portant sur un dispositif médical (DM) ou dispositif médical de diagnostic in vitro (DMDIV) (16/12/2016)
- RIPH- Déclaration de fin de la recherche biomédicale portant sur un dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic in vitro (15/06/2017)
- Formulaire 5 - Déclaration de vigilance : déclaration initiale (30/07/2013)

- Formulaire 6 - Déclaration de vigilance : informations complémentaires - données de suivis (30/07/2013)
- Formulaire 7 - Résumé du rapport final - Recherche biomédicale portant sur un dispositif médical/dispositif médical de diagnostic in vitro (30/07/2013)
- Formulaire 8 - Déclaration d'une collection d'échantillons biologiques humains au cours d'une recherche biomédicale portant sur un dispositif médical/dispositif médical de diagnostic in vitro (30/07/2013)
- Formulaire 9 - Demande d'attestation en vue d'une importation de médicaments nécessaires à la

réalisation de la recherche biomédicale portant sur un dispositif médical/dispositif médical de diagnostic in vitro (30/07/2013)

- Phase pilote relative à la déclaration des événements indésirables graves survenus au cours des recherches biomédicales portant sur un dispositif médical (30/07/2013)
- Rapport d'évaluation HAS - octobre 2013 - Choix méthodologiques pour le développement clinique des dispositifs médicaux



Sous l'égide
de la Commission des Pharmaciens de CHU
Président Pr Samuel LIMAT



Avec le partenariat
de la Société Française de Pharmacie Clinique
Président Pr Stéphane HONORE