

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2018

THESE n° 74

T H E S E

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 11 juillet 2018 par

Mlle VINAY Hélène

Née le 23 mai 1993

A Lyon (69)

**De la mise à jour du manuel qualité des essais cliniques institutionnels
à l'évaluation des pratiques documentaires et professionnelles pour
une amélioration continue de la gestion des essais cliniques dans une
pharmacie hospitalière.**

JURY

Mme BOULIEU Roselyne, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Mme BAULER Stéphanie, Docteur en Pharmacie

Mme DUSSOSSOY Emilie, Docteur en Pharmacie

Mme BROCHIER Corinne, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

• Président de l'Université	M. Frédéric FLEURY
• Présidence du Conseil Académique	M. Hamda BEN HADID
• Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Didier REVEL
• Vice-Président de la Commission Recherche	M. Fabrice VALLEE
• Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire	M. Philippe CHEVALIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

•UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : M. Gilles RODE
•UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directeur : Mme Carole BURILLON
•Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
•UFR d'Odontologie	Directrice : M. Dominique SEUX
•Institut des Techniques de Réadaptation	Directeur : M. Xavier PERROT
•Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

•Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. Fabien DE MARCHI
•UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
•Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL)	Directeur : M. Emmanuel PERRIN
•I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
•Institut des Sciences Financières et d'Assurance	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
•ESPE	Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE
Observatoire des Sciences de l'Univers	Directrice : Mme Isabelle DANIEL

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Waël ZEINYEYEH (MCU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (AHU)

- **BIOPHYSIQUE**

Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU – PH - HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**
Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)
- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Thierry LOMBERGET (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU- PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES**

Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Morgane GOSSEZ (AHU)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Madame Sarah HUET (AHU)
Monsieur Yohann JOURDY (AHU)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)

Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-PAST)
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

- **Assistants Hospitalo - Universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Monsieur Alexandre JANIN

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Madame Camille ROZIER

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

Remerciements :

A ma Présidente de thèse, Madame le Professeur Roselyne Boulieu, pour avoir accepté la présidence de ce jury.

Vos enseignements à la Faculté de Pharmacie m'ont permis de posséder les bases nécessaires à la réalisation de ce travail. Veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A ma Directrice de thèse, Madame Stéphanie Bauler, pour m'avoir fait découvrir la réglementation des essais cliniques durant mon stage de 5HU et de m'avoir proposé ce travail. Ta disponibilité, tes conseils et ton attention m'ont été précieux tout au long de la réalisation de ce projet.

A Madame Corinne Brochier, de nous faire l'honneur de participer à ce jury de thèse.

Votre expérience dans la recherche clinique a été d'une grande aide dans la rédaction de cette thèse.

A Madame Emilie Dussossoy, d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Merci pour ton accueil au cours du stage de 5HU et de ton aide dans la rédaction de ce travail.

A mes parents. Merci de m’avoir toujours encouragée dans mon travail et d’avoir éveillé en moi le sens de l’effort, du travail bien fait et de tant d’autres choses ! Merci maman pour toutes tes attentions quotidiennes, ton écoute attentive et ton dévouement qui m’ont permis de me concentrer sur mes études. Merci papa pour tous les trajets le soir après les longues journées d’étude et pour ta disponibilité à chaque instant.

A mon fiancé, Brice, merci de ta confiance et de ton soutien. Ton engagement professionnel et personnel est l’assurance d’une vie future guidée par ton exemplarité et ton sens du service, qualités si importantes dans les métiers que nous serons amenés à effectuer demain.

A vous, **si si la famille**, merci pour les vacances en famille si reposantes, les moments privilégiés avec vos enfants, et les discussions quotidiennes pleines d’humour et de bienveillance. Pierre-Marie, mon grand frère, merci d’avoir toujours veillé sur moi. Merci Nathalie et Jean-Pierre, de votre accueil chaque année, et de nous permettre de nous retrouver si souvent en famille.

A mes filleuls, Louis, Foulques, Natacha et Jeanne, vous m’avez permis d’apprendre le sens des responsabilités. Vous voir grandir est une vraie fierté.

Aux Jacks, mes amis de lycée, merci de votre fidélité et pour tous ces bons moments que nous partageons depuis déjà dix ans malgré la distance et nos études respectives. Vous retrouver est toujours une immense joie.

A François, mon plus fidèle ami, merci pour tous ces temps à la BU qui m’ont permis de terminer ma thèse dans les temps.

A Marie et Marie-Lorraine, mes voisines d’amphis, merci de votre présence quotidienne en cours qui nous ont permis de construire ensemble nos plus belles années d’étude.

A Albane, Axelle et Claire-Lise, merci pour toutes ces heures de TP, les moments privilégiés à la fac, et toutes nos activités extra scolaires qui ont rendu toutes ces années d’études si enrichissantes.

A mes amies du master Affaires Technico Réglementaires. Merci pour tous ces travaux de groupes et ces nombreux échanges sur nos expériences industriels qui nous permettent au quotidien d’approfondir notre formation.

TABLE DES MATIERES

Table des matières

Table des illustrations.....	12
Liste des figures	13
Liste des tableaux	14
Liste des annexes.....	15
Liste des abréviations	16
Introduction	18
Partie I : De l'étude de la réglementation des essais cliniques à la mise en place d'un système qualité au sein des pharmacies hospitalières	20
1. La réglementation des essais cliniques au sein des pharmacies hospitalières :	20
1.1. Lieux	25
1.2. Rôle et formation de chaque intervenant	26
1.3. Faisabilité d'un EC	27
1.4. Surcoûts engendrés par les essais cliniques	28
1.5. Documents nécessaires à la mise en place d'un essai clinique.....	29
1.6. Fabrication	34
1.7. Stockage.....	38
1.8. Dispensation et retour	38
1.9. Pharmacovigilance	38
1.10. Destruction	39
1.11. Archivage des documents	40
1.12. Vers une uniformisation en UE ?	40
2. Démarche qualité dans un établissement de santé pour la mise en place des essais cliniques	42
2.1 Planifier	42
2.2. Réaliser.....	44
2.3. Analyser	47
2.4 Ajuster	48
Partie II : Application du système qualité et formation des équipes des essais cliniques au sein d'une pharmacie hospitalière.	51
1. Planification	52
2 Réalisation	54
2.1 Proposition de l'essai et recueil des données.....	56
2.2 Etude de faisabilité	56
2.3 Constitution du dossier de l'essai et accords des autorités	57

2.4	Réunion de mise en place	57
2.5	Cas des préparations des traitements	58
2.6	Contre étiquetage	58
2.7	Distribution	59
2.8	Dispensation	61
2.9	Suivi.....	61
2.10	Destruction	62
2.11	Clôture.....	63
2.12	Archivage	63
2.13	Gestion des documents relatifs à l'essai clinique.....	63
3.	Analyse.....	68
3.1.	Audit documentaire	68
3.1.1	Objectif et Méthode	68
3.1.2	Résultats et actions correctives	70
3.1.3	Conclusion.....	81
3.2.	Evaluation des connaissances.....	82
3.2.1	Objectif	82
3.2.2	Méthodologie	83
3.2.3	Résultats.....	84
3.2.3.1.	Analyse du test réalisé par les préparateurs et l'agent administratif	86
3.2.3.2.	Analyse du test réalisé par les internes et les pharmaciens	88
3.2.3.3.	Confrontation des résultats.....	93
3.2.4	Discussion	94
3.2.4.1.	Analyse des résultats des préparateurs et agent administratif	94
3.2.4.2.	Analyse des résultats des pharmaciens et des internes	97
3.2.4.3.	Confrontation des résultats.....	100
3.2.4.4.	Analyse critique des résultats	102
3.2.4.5	Rédaction de l'outil de formation	103
3.2.5	Perspective	104
4.	Ajustement	105
	Conclusion	106
	Conclusion.....	108
	Annexes	111
	Bibliographie	173

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Liste des figures

Figure 1: Hiérarchie des normes en droit français	21
Figure 2: Evolution de la réglementation de la recherche au cours du temps.....	23
Figure 3: Cartographie des processus de l'unité d'essai clinique	45
Figure 4: L'outil 5 M adapté aux essais cliniques	46
Figure 5 : La roue de Deming - approche Plan-Do-Check-Act (PDCA)	49
Figure 6 : Planning prévisionnel pour la mise en place du système qualité des essais cliniques au sein de la pharmacie hospitalière.....	53
Figure 7: Comparaison des essais cliniques industriels et institutionnels de l'étape de mise à place à la distribution des traitements	55
Figure 8 : Nomenclature des essais cliniques institutionnels	66
Figure 9: Logigramme des essais cliniques institutionnels	67

Liste des tableaux

Tableau 1 : Méthodologie utilisée en fonction du type de recherche.....	30
Tableau 2 : Autorisation nécessaire de l'ANSM en fonction de la catégorie de recherche	31
Tableau 3 : Documents nécessaires pour être en conformité avec la réglementation.....	31
Tableau 4 : Déclaration des Effets Indésirables en fonction de la gravité et de la catégorie ...	39
Tableau 5 : Appellation des essais cliniques sélectionnés pour l'audit.....	70
Tableau 6 : Résultats de l'audit concernant la gestion des documents relatifs à la RBM.....	71
Tableau 7 : Résultat de l'audit concernant la gestion des documents administratifs et réglementaires	72
Tableau 8 : Résultat d'audit concernant la formation du personnel	73
Tableau 9 : Résultat de l'audit concernant le rôle de l'investigateur	75
Tableau 10 : Résultats de l'audit concernant la conformité des enregistrements	76
Tableau 11 : Résultat de l'audit concernant le rôle du promoteur	77
Tableau 12 : Résultat de l'audit concernant le suivi de l'essai.....	81
Tableau 13: Barème en fonction du nombre de réponse(s) attendue(s) en fonction du nombre de fautes.....	85
Tableau 14 : Pourcentages de bonnes réponses de l'équipe pharmaceutique en fonction de la qualification et de l'ancienneté	91
Tableau 15 : Pourcentages de bonnes réponses pour les internes et les pharmaciens en fonction de l'ancienneté (intégrant les valeurs extrêmes).....	92
Tableau 16 : Comparaison des pourcentages de bonnes réponses chez les pharmaciens intervenant en routine par rapport aux pharmaciens intervenant exceptionnellement dans les essais cliniques	93
Tableau 17 : Pourcentages du nombre de professionnels en fonction du pourcentage de bonnes réponses au test.....	93

Liste des annexes

Annexe 1 : Procédure générale des Essais Cliniques Institutionnels	111
Annexe 2 : Grille d'aide à l'estimation du budget	112
Annexe 3 : Ordonnance nominative pour coffrets	113
Annexe 4 : Ordonnance type	114
Annexe 5 : Nomenclature d'un essai clinique industriel.....	115
Annexe 6 : Audit documentaire interne : Respect des Bonnes Pratiques Cliniques	116
Annexe 7 : Liste des documents et informations nécessaires avant la Mise en Place d'un Essai Clinique	123
Annexe 8 : Feuille de balance des stocks	125
Annexe 9 : Test d'évaluation destiné aux pharmaciens et aux internes	126
Annexe 10 : Test d'évaluation des connaissances dans le secteur des essais cliniques	149
Annexe 11 : Fiche de traçabilité des intervenants en essais cliniques	167
Annexe 12 : Analyse des résultats chez les préparateurs et agent administratif	168
Annexe 13 : Analyse des résultats chez les pharmaciens et les internes.....	169
Annexe 14 : Fiche mémo essais cliniques.....	170

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ARS : Agence Régionale de Santé
BI : Brochure Investigateur
BPC : Bonnes Pratiques Cliniques
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIC : Centre d'Investigation Clinique
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPP : Comité de Protection des Personnes
CRC : Centre de Recherche Clinique
CSP : Code de la Santé Publique
DIV : Diagnostic In Vitro
DM : Dispositifs Médicaux
DRCI : Direction à la Recherche Clinique et à l'Innovation
EC : Essai Clinique
EIGI : Effet Indésirable Grave Inattendu
EMA : Agence Européenne du Médicament
ME : Médicaments Expérimentaux
MEP: Mise En Place
PDCA: Plan-Do-Check-Act
PUI : Pharmacie à Usage Intérieure
RMQ : Responsable Management Qualité
URCC : Unité de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques

INTRODUCTION

Introduction

« Les essais cliniques sont la phase pivot du développement d'un médicament. Dans un premier temps, les phases pré cliniques de recherche en laboratoire et sur les animaux permettent d'établir la preuve de concept et d'évaluer l'activité et la toxicité d'un produit. A partir de ces résultats, des études cliniques, c'est-à-dire réalisées chez l'homme, sont effectuées pour évaluer et préciser la sécurité d'emploi ainsi que le devenir du produit dans l'organisme (Phase I), confirmer l'efficacité thérapeutique de la molécule sur une maladie donnée (Phase II et III) puis, suivre le médicament dans la vraie vie (Phase IV). »¹ Les essais cliniques peuvent aussi permettre de tester des dispositifs médicaux, ou actes médicaux, afin d'en évaluer les bénéfices et les risques. Les essais cliniques sont menés soit dans les centres de recherche soit dans les centres d'investigation clinique (CIC). Ces derniers, dédiés à la recherche clinique, sont implantés dans les hôpitaux et accueillent les volontaires sains ou les patients souhaitant participer aux essais cliniques. Le propos de cette thèse portera uniquement sur les essais au sein des centres hospitaliers universitaires (CHU). Les essais cliniques industriels, c'est-à-dire proposés par les industries pharmaceutiques, ont une réglementation exhaustive concernant le déroulement des essais et les moyens techniques et humains qui doivent leur être dédiés. Mais les pratiques courantes, et donc la formation des équipes, ne sont réglementées qu'à travers les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC). Contrairement aux essais cliniques industriels, les essais cliniques institutionnels, proposés par les équipes de soins, ne sont que très peu détaillés dans l'ensemble de la réglementation. Ce type d'essai est en pleine expansion dans les CHU et les nouveautés associées exigent une plus grande implication des pharmaciens et une formation adéquate des équipes pharmaceutiques.

Ainsi, l'expansion des essais cliniques est-elle en adéquation avec la réglementation en vigueur ? Quels outils les hôpitaux pourraient-ils mettre en place afin d'évaluer les pratiques actuelles ? Quelles solutions peuvent être proposées pour une amélioration continue de la gestion des essais au sein des pharmacies hospitalières ?

La première partie sera consacrée à l'étude de la réglementation des essais cliniques au sein des pharmacies hospitalières et à l'élaboration d'un système qualité permettant l'amélioration de leur gestion. Dans la deuxième partie, les outils d'évaluation des systèmes documentaires et des pratiques professionnelles seront mis en place afin d'analyser les points faibles des essais cliniques dans notre établissement et d'y remédier à l'aide d'outils de formation et de documents adaptés.

PARTIE I :

**DE L'ETUDE DE LA REGLEMENTATION
DES ESSAIS CLINIQUES A LA MISE EN
PLACE D'UN SYSTEME QUALITE AU SEIN
DES PHARMACIES HOSPITALIERES**

Partie I : De l'étude de la réglementation des essais cliniques à la mise en place d'un système qualité au sein des pharmacies hospitalières

1. La réglementation des essais cliniques au sein des pharmacies hospitalières :

La loi n°2012-300 du 5 mars 2012 a vu, après de nombreuses modifications, ses décrets être publiés en novembre 2016. La « recherche biomédicale » (RBM) s'étend afin d'englober toutes les recherches cliniques prospectives impliquant la personne humaine. La réglementation des recherches continue d'évoluer au cours des années devenant de plus en plus exigeante en matière de qualité et de protection des personnes. Avant d'étudier en profondeur les articles concernant la réglementation des essais cliniques en vigueur dans les pharmacies hospitalières, il est nécessaire de rappeler brièvement les définitions des différents textes de la réglementation (Figure 1) puis d'observer l'évolution de la recherche au cours du temps. (Figure 2)

Est entendu comme réglementation tous les textes de portée générale applicables au domaine de la recherche. Ceci comprend donc les lois, les règlements, les ordonnances et les textes d'origine internationale. Toute la réglementation est organisée dans le respect de la Constitution. Ce dernier fonde l'organisation de l'État et garantit le respect des droits fondamentaux des personnes.²

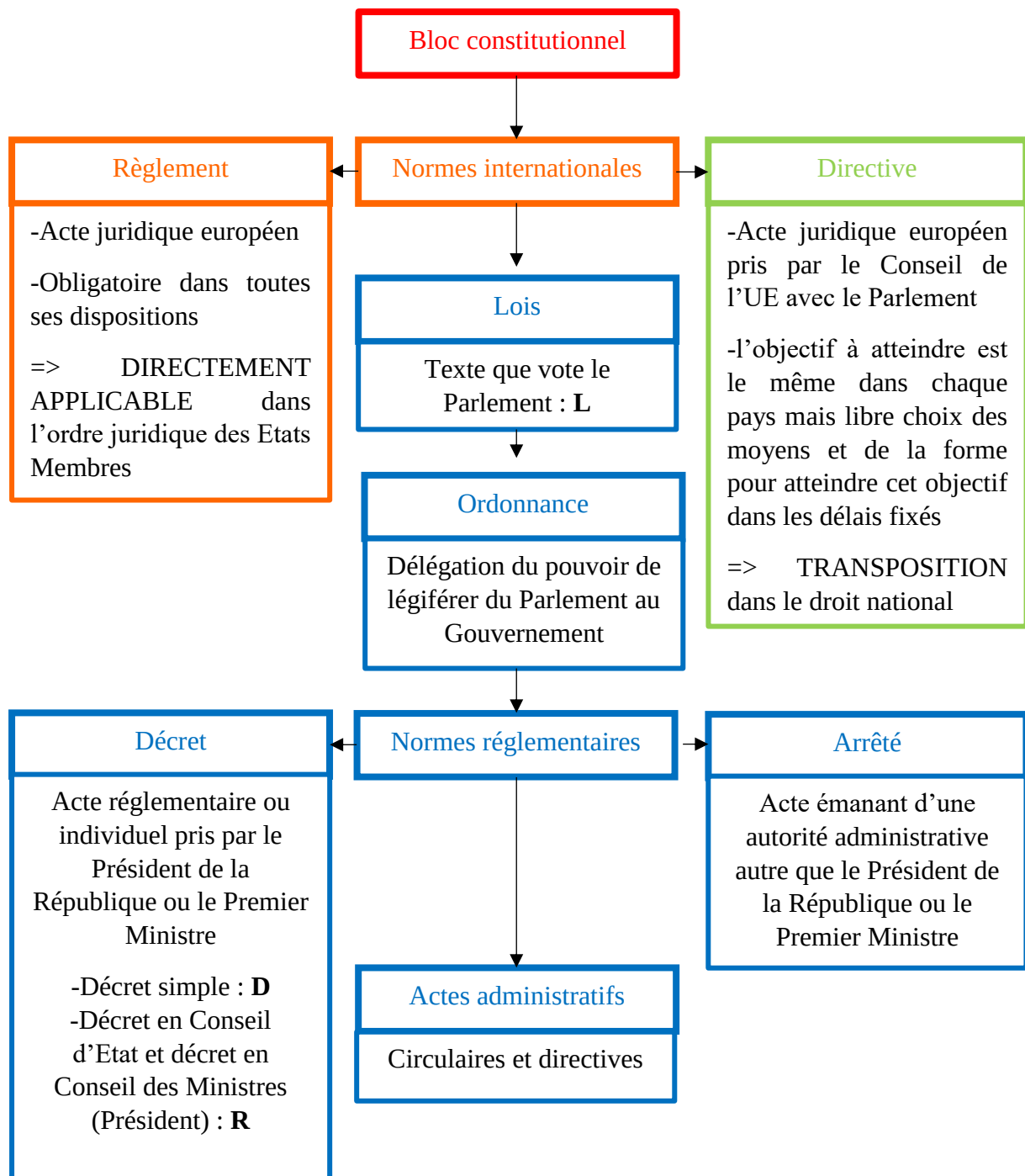


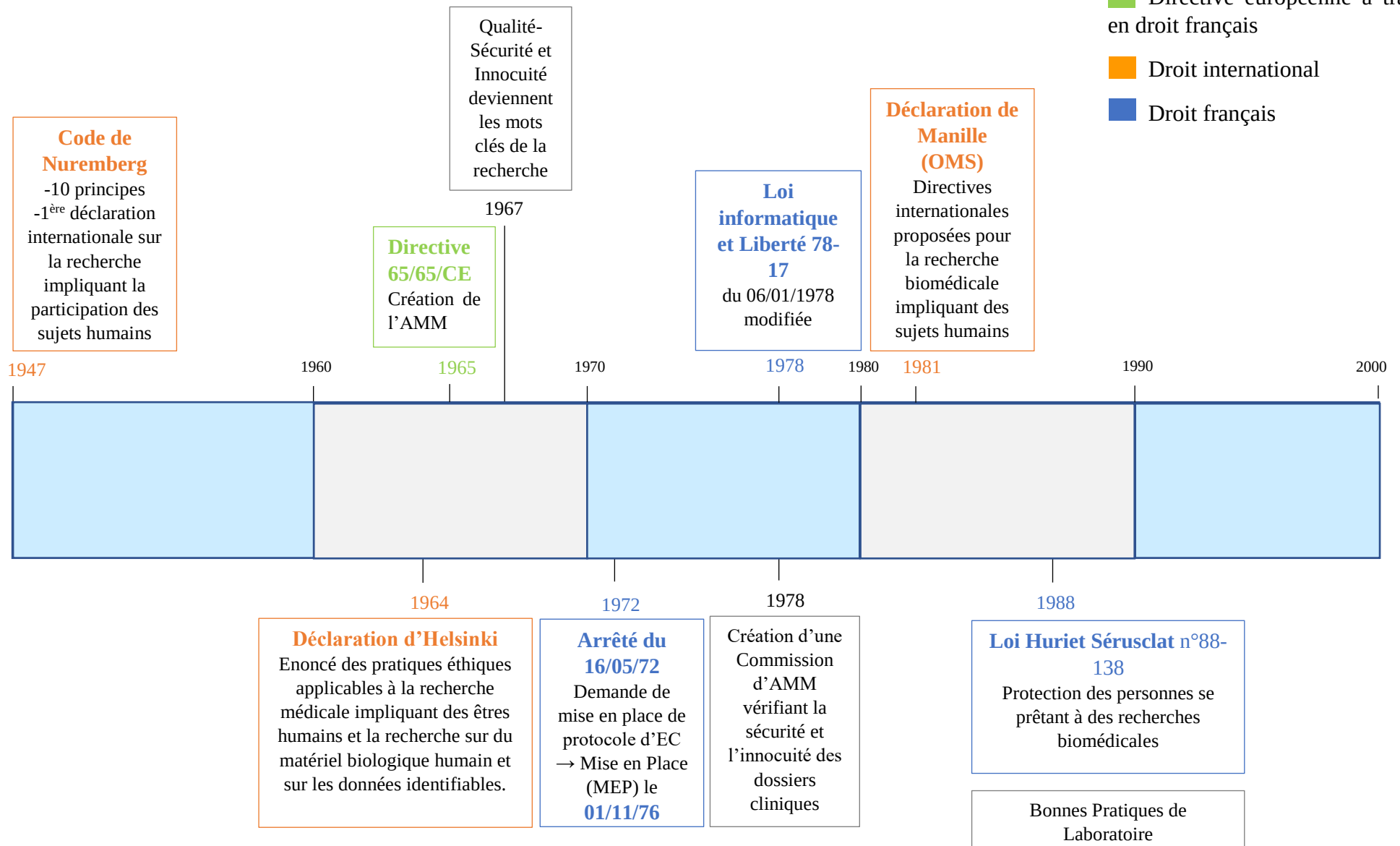
Figure 1 : Hiérarchie des normes en droit français

Légende :

■ Directive européenne à transposer en droit français

■ Droit international

■ Droit français



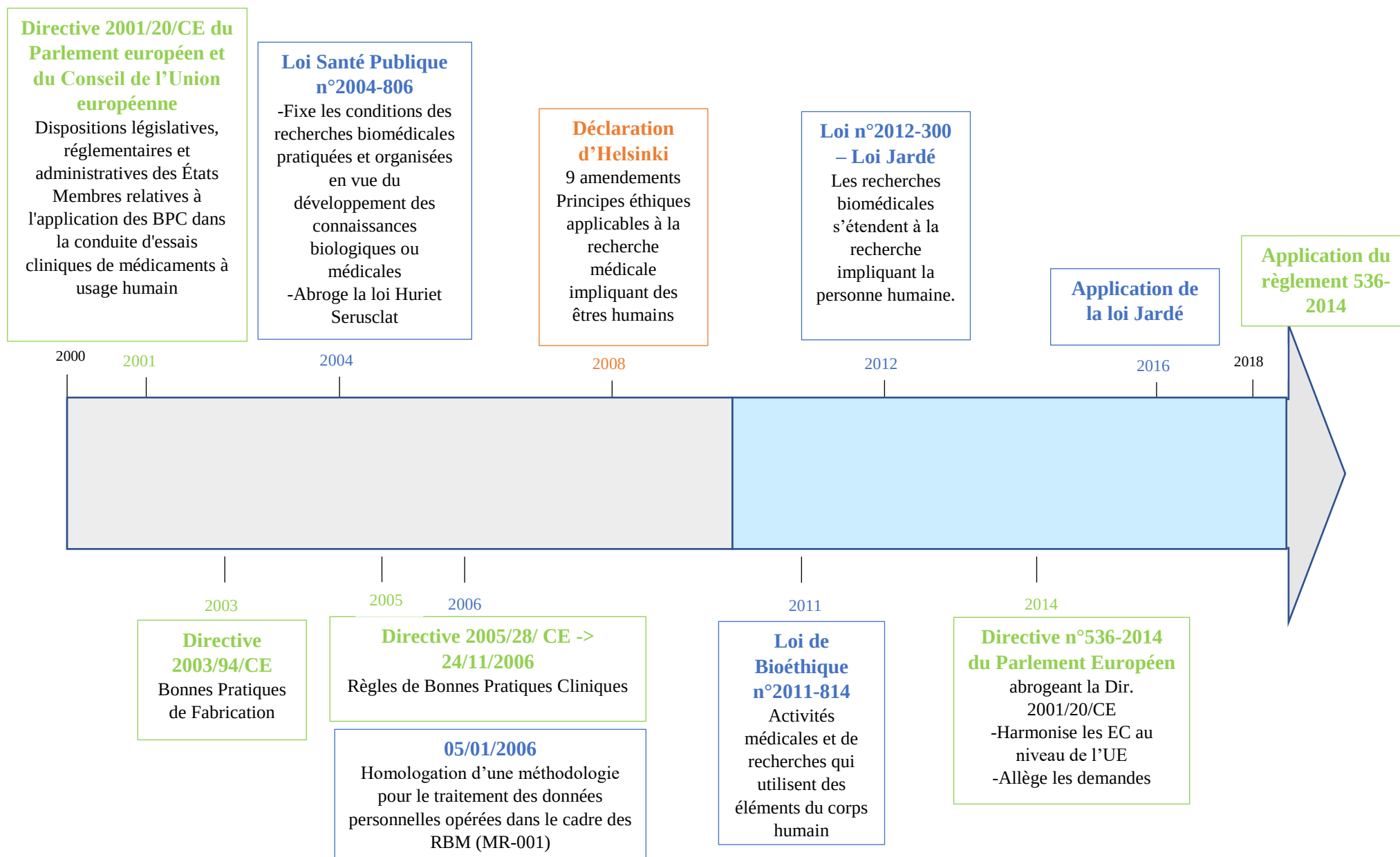


Figure 2 : Evolution de la réglementation de la recherche au cours du temps

De nombreuses lois ont été abrogées au cours du temps et remplacées afin d'accroître la protection des personnes se prêtant à la recherche. Ainsi, chaque étape des essais cliniques à l'hôpital est réglementée par les textes en vigueur.

Le Code de la Santé Publique (CSP) regroupe l'ensemble des textes législatifs régissant les questions de la santé publique en France.³ Le titre II, composé de 6 chapitres, expose la législation des recherches impliquant la personne humaine.

- Chapitre Ier : Principes généraux relatifs aux recherches impliquant la personne humaine (Articles L1121-1 à L1121-17)
- Chapitre II : Information de la personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine et recueil de son consentement (Articles L1122-1 à L1122-2)
- Chapitre III : Comités de protection des personnes et autorité compétente (Articles L1123-1 à L1123-14)
- Chapitre IV : Dispositions particulières applicables aux essais cliniques de médicaments (Article L1124-1)
- Chapitre V : Dispositions particulières à certaines recherches (Articles L1125-1 à L1125-4)
- Chapitre VI : Dispositions pénales (Articles L1126-1 à L1126-12)

Afin d'étudier la réglementation des essais cliniques en France, il est fondamental de comprendre et d'appréhender la recherche impliquant la personne humaine (chapitre I à III) puis de voir les spécificités des essais cliniques (chapitre V). Le décret d'application n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 issu de la loi Jardé n°2012-300, modifie le cadre législatif et réglementaire du Code de la Santé Publique et principalement le titre II du livre Ier cité ci-dessus.

D'autres textes encore en vigueur permettent de définir le cadre réglementaire et législatif des essais cliniques :

- La décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de Bonnes Pratiques Cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain, transposition de la directive 2005/28/CE ;
- La décision du 29 décembre 2015 relative aux Bonnes Pratiques de Fabrication transposition de la directive 2001/83/CE ;

- Le règlement (UE) No 536/2014 du Parlement Européen et de Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE ;
- Le chapitre 2 du titre V de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique ;
- Le 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) ;
- Les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière de juin 2001.

A partir de ces textes, toutes les étapes des essais cliniques peuvent être abordées.

Avant toute **recherche impliquant la personne humaine** (anciennement appelé recherche biomédicale)⁴, il est nécessaire d'établir une catégorie de recherche : ⁵

- R1 : les recherches interventionnelles « qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle »⁶ ; Les Essais Cliniques (EC) impliquant un ou des médicaments appartiennent à cette catégorie.
- R2 : les recherches interventionnelles qui ne comportent pas de risques et de contraintes minimales. ⁷ Une liste de 12 catégories de recherches interventionnelles à risques minimales a été fixée par le ministère de la Santé et l'ANSM.
- R3 : les 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 » ⁶ C'est une étude clinique autre qu'un essai clinique.

Les recherches sur données sont exclues des catégories de recherche ci-dessus et un circuit particulier pour leur mise en place a été créé.

1.1. Lieux

« Les recherches ne peuvent être réalisées que dans un lieu disposant des **moyens humains, matériels et techniques** adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent.

Ce lieu doit être autorisé, à cet effet, pour une **durée déterminée**, lorsqu'il s'agit de recherches réalisées en dehors des lieux de soins, ainsi que dans des services hospitaliers et dans tout autre lieu d'exercice des professionnels de santé lorsque ces recherches nécessitent des actes

autres que ceux qu'ils pratiquent usuellement dans le cadre de leur activité ou lorsque ces recherches sont réalisées sur des personnes présentant une condition clinique distincte de celle pour laquelle le service a compétence.

Cette autorisation est accordée par le Directeur Général de l'Agence Régionale de Santé ou par le Ministre de la Défense, si le lieu relève de son autorité.

La première administration d'un médicament à l'homme dans le cadre d'une recherche ne peut être effectuée que dans des lieux ayant obtenu une autorisation » ².

Dans le cas des recherches de catégorie 1, l'autorisation est délivrée par l'Agence Régionale de Santé (ARS) pour une durée de 7 ans ou de 3 ans dans le cas d'un essai avec une première administration chez l'homme.

Depuis novembre 2016, la Pharmacie à usage Intérieure (PUI) peut dans le cadre des recherches interventionnelles (catégorie 1 et 2) à titre exceptionnel distribuer les médicaments à d'autres pharmacies d'établissements de santé de **l'Union européenne** participant à la recherche.⁸

1.2. Rôle et formation de chaque intervenant

- Pharmacien : L'autorisation délivrée par l'ARS concernant le lieu de recherche inclut le « cas échéant, la réalisation par un pharmacien des opérations d'approvisionnement, de conditionnement et d'étiquetage des Médicaments Expérimentaux (ME), ainsi que les opérations de stockage correspondantes, nécessaires aux recherches menées dans ce lieu. Ces opérations sont réalisées en conformité avec les bonnes pratiques. »⁹
- Investigateur « La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu sont dénommées investigateurs »⁴

L'investigateur peut être médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme, ou infirmier si la recherche concerne leur spécialité. Pour les catégories 2 et 3 et après validation du Comité de Protection des Personnes (CPP), il est possible pour une « personne qualifiée » de conduire l'étude. Cette personne doit être formée aux BPC et la recherche doit être sans influence sur la prise en charge médicale de la personne.

- Promoteur : « La personne physique ou la personne morale qui est responsable d'une recherche impliquant la personne humaine, en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu, est dénommée le promoteur. Celui-ci ou son représentant légal doit être établi dans l'Union européenne. » ⁴

Actuellement quelle que soit la recherche (catégorie 1 à 3), il est obligatoire de désigner un promoteur afin d'assurer la gestion des démarches administratives, réglementaires et financières citées ci-dessus.

- Personne participante : L'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche impliquant la personne humaine prime toujours sur les seuls intérêts de la science et de la société. Pour cette raison, les femmes enceintes et allaitantes, les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative et les mineurs sont davantage protégés et le bénéfice escompté doit être de nature à justifier le risque prévisible encouru.

Depuis novembre 2016, les personnes non soumises à un régime de sécurité sociale peuvent être incluses dans des recherches non interventionnelles.¹⁰

Un fichier est alimenté par les investigateurs des recherches biomédicales. Sa mise en œuvre et ses modalités sont déterminées dans les conditions définies par la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.¹¹

1.3. Faisabilité d'un EC

Avant d'étudier la faisabilité d'une recherche, il est nécessaire de rappeler qu' « aucune recherche impliquant la personne humaine ne peut être effectuée :

- si elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante ;
- si le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche ;
- si elle ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition ;
- si la recherche impliquant la personne humaine n'a pas été conçue de telle façon que soient réduits au minimum la douleur, les désagréments, la peur et tout autre inconvénient prévisible lié à la maladie ou à la recherche, en tenant compte particulièrement du degré de maturité

pour les mineurs et de la capacité de compréhension pour les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement.

La recherche impliquant la personne humaine ne peut débiter que si l'ensemble de ces conditions sont remplies. Leur respect doit être constamment maintenu. »⁶

« Lors de la planification de la recherche, le promoteur s'assure que les connaissances scientifiques disponibles, en particulier les résultats des essais non cliniques évaluant les propriétés et l'innocuité du médicament et les données de sécurité et d'efficacité des essais cliniques, sont disponibles et justifient d'administrer le médicament à l'être humain dans les conditions prévues, notamment pour la voie d'administration, la posologie, la durée de traitement et la population étudiée. »¹²

« Si un médicament expérimental doit subir des modifications, des données sont disponibles (par exemple stabilité, dissolution comparative, biodisponibilité), avant toute nouvelle utilisation dans un essai clinique, pour prouver que ces modifications n'altèrent pas de manière significative les caractéristiques initiales de qualité du médicament. »¹³

1.4. Surcoûts engendrés par les essais cliniques ¹⁴

Le CeNGEPS a mis en place une grille harmonisée comprenant 6 grands thèmes pour les essais cliniques industriels :

- Les frais fixes administratifs : 400 € par étude.
- Le forfait réunion de mise en place de l'étude : 250 €.
- Actes de soins : médicaux, médicaux techniques et temps paramédicaux non nomenclaturés : en moyenne 66€ pour une heure de temps médical. Le tarif des consultations de suivi est fixé en fonction du professionnel.
- Forfait d'hospitalisation : variable en fonction de la durée d'hospitalisation.
- Actes pharmaceutiques.
- Frais spécifiques au protocole composés des frais de logistique et d'archivage.

Les actes pharmaceutiques comprennent :

- Le forfait pharmaceutique de mise en place et gestion comprenant la présence d'un pharmacien, la rédaction des procédures écrites, le stockage adapté, l'archivage des documents, la réception et l'approvisionnement standard (4/an), 6 visites de

monitoring par an et la clôture administrative de l'essai, est rémunéré **500 euros** la première année et **200 euros** par année supplémentaire.

- Le forfait de dispensation nominative comprenant l'analyse et la validation de l'ordonnance ainsi que la dispensation et la gestion des retours est de **28€** par patient majoré de 50% en dehors des heures ouvrables (8h30-18h30)
- Le forfait de destruction est rémunéré **80 €**
- **15€** est rétribué par reconstitution / préparation non stérile et **50€** pour les préparations effectuées en environnement protégé.
- Le respect des conditions particulières de conservation et de stockage est accompagné d'un forfait unique de **50€** pour tout l'essai
- Pour le ré étiquetage

< 10 unités	15€
De 10 à 50 unités	25€
>50 unités	50€

- Chaque visite de monitoring supplémentaire est payée **30€**
- Chaque réception et livraison supplémentaire : **20€**
- Tous les actes IVS sont comptabilisés **10€**
- Les médicaments nécessitant une traçabilité supplémentaire reçoivent un forfait de **70 €**
- Lors d'un audit interne où le pharmacien est présent, **200€** sont ajoutés aux frais
- Le référencement et la saisie d'un protocole dans un logiciel de prescription sont rémunérés **150 €**
- Lors d'achats de médicaments ou de Dispositifs Médicaux (DM) supplémentaires, **15€** par ligne de commande sont ajoutés

Cette grille de surcoûts est applicable à toutes les études à promotion industrielle. Il n'existe pas de grille de surcoûts pour les études académiques ou dites « institutionnelles », lesquelles sont budgétisées en frais réels.

1.5. Documents nécessaires à la mise en place d'un essai clinique

- Consentement : aucune recherche ne peut être pratiquée sans un consentement libre et éclairé, recueilli à l'écrit ou bien par une personne de confiance dans le cas où la personne ne peut pas exprimer son consentement.¹⁵

« Le promoteur peut demander à la personne se prêtant à une recherche au moment où celle-ci donne son consentement éclairé lorsqu'il est requis, d'accepter que ses données soient utilisées lors de recherches ultérieures exclusivement à des fins scientifiques. La personne peut retirer son consentement à cette utilisation ultérieure ou exercer sa faculté d'opposition à tout moment. »¹⁵

Deux méthodologies de références de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) permettent le recueil des consentements : MR001 et MR003.

Tableau 1 : Méthodologie utilisée en fonction du type de recherche

R1	Par écrit	MR001
R2	Exprès (écrit ou oral)	MR001
R3	Droit d'opposition	MR003

Toute modification substantielle du protocole doit nécessiter une nouvelle signature de la personne¹⁶

- CPP¹⁷: Les Comités de Protection des Personnes (CPP) sont chargés d'émettre un avis préalable sur les conditions de validité de toute recherche. Il faut minimum 45 jours pour obtenir un avis du CPP, voir 60 jours pour certaines recherches interventionnelles. Les étapes sont les suivantes :
 - Définir un type de recherche
 - Obtenir un numéro d'enregistrement (quelques minutes) : soit un numéro eudra-CT (European Clinical Trials Data-Base) pour les recherche R1 portant sur les médicaments, soit IDRCB auprès de l'ANSM pour les autres R1 et les recherches R2 et R3
 - Faire une demande de tirage au sort. Le Comité Nationale de Recherche impliquant la personne humaine (CNR) coordonnera le tirage au sort. Après quelques jours, la réception des identifiants permettra d'obtenir une attribution de projet sur le site <http://www.vrb.sante.gouv.fr>
 - Déposer le dossier complet au CPP. A partir de décembre 2017, le site sera homogénéisé et centralisé afin de faciliter les dépôts.
 - Instruction par le CPP donnant un avis sous 45 jours (si pas de données manquantes ou de questions)

En cas de refus, une lettre de demande peut être envoyée à la Direction Générale de la Santé.¹⁸

- Autorisation de l'ANSM :

Tableau 2 : Autorisation nécessaire de l'ANSM en fonction de la catégorie de recherche

Catégorie R1 médicaments	Catégorie R1 hors médicaments	Catégorie R2	Catégorie R3
Autorisation (évaluation méthodologique)	Autorisation	Non : copie d'avis du CPP et résumé de la recherche	Non : copie d'avis du CPP et résumé de la recherche

- Assurance « Toute recherche interventionnelle (catégorie 1 et 2) exige la souscription préalable, par son promoteur, d'une assurance garantissant sa responsabilité civile. »¹⁹

Le ou les investigateur(s) doit(vent) fournir les documents suivants pour être en conformité avec la réglementation : ²⁰

Tableau 3 : Documents nécessaires pour être en conformité avec la réglementation

Documents nécessaires	Le cas échéant
Protocole de recherche	-forme pharmaceutique, numéro de lot, date de péremption -composition qualitative et quantitative des médicaments expérimentés ou de référence -composition du placebo
Consentement	
Copie de l'attestation d'assurance	Période d'exclusion
Avis du CPP	-Brochure Investigateur -Référence des AMM (Autorisation de Mise sur le Marché)
Identité des autres investigateurs et les lieux de recherche	
Autorisation de l'autorité compétente	Numéro de lot ou date de péremption

Tous les documents ci-dessus sont obligatoires pour toutes les recherches impliquant la personne humaine. Pour mettre en place un essai clinique il faut d'abord disposer de tous ces éléments puis ensuite des documents administratifs décrits dans les Bonnes Pratiques Cliniques.²¹

Les documents détaillés ci-dessous doivent être conservés par la pharmacie hospitalière dès la mise en place et tout au long de l'essai clinique.

Documentation avant l'essai :

- Brochure investigateur (BI) ;
- Contrat et consentement signé (PUI, labos...) ;
- Modèles d'étiquettes instruction (conditionnement, dispensation, utilisation...) ;
- Documents d'expédition et de réception ;
- Certification de libération des lots de la personne qualifiée ;
- Procédure de levée d'insu ;
- Code de randomisation en urgence et description de l'attribution des traitements ;
- Titre et objectif de la recherche ;
- Identité des investigateurs ;
- Date de début de recherche et durée ;
- Eléments du protocole utiles pour la détention et la dispensation ;
- Renseignements relatifs aux médicaments expérimentaux (ME).

- Documents pendant l'essai : Mise à jour

- de la BI ;
- des documents concernant la réception et expédition des ME ;
- du certificat de libération des lots par la personne qualifiée ;
- des documents de gestion et de comptabilité des ME sur le lieu de recherche.

- Documents après l'essai :

- Documents finaux de gestion et de comptabilité des ME sur le lieu de recherche ;
- Documents de destruction des ME.

« Les enregistrements relatifs aux entrées et aux sorties de médicaments sur le lieu initial comportent les informations suivantes : la date d'entrée ou de sortie, le code de référence de la recherche, le nom et l'identification du médicament et son dosage si l'essai est conduit en ouvert, le numéro de lot et/ou de code des médicaments, la quantité reçue et mise à disposition, les noms et adresses du fournisseur et de l'investigateur destinataire, le code d'identification de la personne qui se prête à la recherche et toute information nécessaire au suivi des médicaments expérimentaux dans le cadre de la recherche. Toute expédition fait l'objet d'un accusé de réception et des inventaires sont établis de façon appropriée. Une traçabilité des opérations doit être assurée. »²²

Des procédures écrites doivent être rédigées dans les essais cliniques afin de donner les instructions pour la gestion et le stockage des médicaments expérimentaux. Elles doivent « prévoir des modalités adéquates et garantir de bonnes conditions de sécurité lors de la réception, la manipulation, le stockage et la dispensation des médicaments expérimentaux, le retour par les personnes qui se prêtent à la recherche des médicaments non utilisés auprès de l'investigateur et le retour de ces médicaments au promoteur. »²³

Concernant **les dispositifs médicaux ou les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DIV)** sur lequel porte la recherche, un dossier technique simplifié est fourni ²⁴ :

- Lorsque le dispositif médical ou le dispositif médical de DIV bénéficie déjà, pour la recherche, du marquage CE pour la même destination que celle de la notice, le promoteur fournit uniquement le certificat de marquage CE et la déclaration CE de conformité comme dossier technique.
- Dans le cas des dispositifs médicaux de classe I ou IIa, à l'exclusion des DM invasifs à long terme, ²⁵ « le promoteur transmet au titre du dossier technique :
 - Lorsque ce dispositif médical n'est pas pourvu du marquage CE ; la déclaration de conformité aux exigences essentielles documentée par les résultats de l'analyse des risques et la liste des référentiels appliqués ;
 - Lorsque ce dispositif médical est pourvu du marquage CE mais est utilisé dans une destination autre que celle figurant dans la notice d'instruction ; le certificat de marquage CE et la déclaration CE de conformité, l'analyse des risques éventuels générés par l'utilisation envisagée. »²⁴

- Dans le cas où le promoteur a déjà soumis un dossier pour le dispositif médical dans une précédente recherche, il soumet uniquement les nouvelles données cliniques et non cliniques disponibles.
- Dans le cas où un autre promoteur a déjà soumis le dossier, le promoteur de la nouvelle recherche demande une autorisation du propriétaire des données contenues dans ce dossier technique préexistant ainsi que les nouvelles données disponibles.

1.6. Fabrication

Les établissements pharmaceutiques sont soumis aux Bonnes Pratiques de Fabrication, ainsi que les opérations d'approvisionnement, de conditionnement, d'étiquetage et de stockage de médicaments expérimentaux réalisées par les pharmaciens des lieux de recherches autorisés pour ces opérations

« Pour la réalisation des préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris la préparation des médicaments expérimentaux et pour l'importation de médicaments expérimentaux, l'autorisation précise la forme pharmaceutique ou, à défaut, la nature des produits et, dans le cas de la préparation, les opérations réalisées. Pour la réalisation des préparations hospitalières à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques, cette autorisation précise la forme pharmaceutique des préparations hospitalières. Le contenu de cette autorisation est fixé par arrêté du Ministre chargé de la Santé. »²⁶

« Le promoteur :

- a) Prend les mesures nécessaires pour assurer la stabilité des médicaments expérimentaux pendant la période d'utilisation ;
- b) Veille à ce que soient conservés, éventuellement en collaboration avec le fabricant (ou l'importateur), des échantillons de chaque lot de médicaments expérimentaux conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (notamment aux principes de bonnes pratiques de fabrication) pour pouvoir, si cela s'avère nécessaire, confirmer les spécifications des médicaments »²³

Dans le cas d'un EC institutionnel (en opposition à industrielle), si la promotion est assurée par le CHU et que le médicament expérimental ne peut pas être fourni, le CHU s'adressera alors soit à un établissement pharmaceutique pour sous-traitance soit à la PUI.

- Conditionnement et transport : « Les médicaments expérimentaux sont conditionnés de façon à permettre leur conservation en bon état pendant le transport et le stockage

aux points de destination intermédiaires. Le conditionnement extérieur est conçu pour que toute ouverture ou altération intempestive au cours du transport soit facilement décelable. »¹³

Les installations dans lesquelles sont réalisées les opérations de conditionnement et d'étiquetage doivent être inspectées immédiatement avant leur utilisation, afin de s'assurer que toutes les matières non nécessaires pour les opérations suivantes aient été retirées. Cette inspection doit être enregistrée dans les dossiers de production de lot, sur le registre de l'installation, ou sur un autre système de documentation.²⁷

- Etiquetage :²⁸

L'arrêté du 24 mai 2006 fixe le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux.

Les informations suivantes doivent figurer sur l'étiquetage :

« - Nom, adresse et numéro de téléphone du promoteur, de l'organisme prestataire de service ou de l'investigateur (c'est-à-dire le contact principal pour les informations sur le produit, la recherche biomédicale et la levée de l'insu en cas d'urgence) ;

- Forme pharmaceutique, voie d'administration, nombre d'unités de prise ainsi que le nom ou l'identification du produit et son dosage dans le cas d'une recherche conduite en ouvert telle que mentionnée dans la décision du Directeur Général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé modifiant l'arrêté du 10 mai 1995 relatif aux bonnes pratiques de fabrication ;

- Numéro de lot et/ou de code permettant d'identifier le contenu et l'opération de conditionnement ;

- Code de référence de la recherche biomédicale permettant d'identifier la recherche, le lieu de recherches, l'investigateur et le promoteur si ces informations ne sont pas fournies par ailleurs

- Numéro d'identification de la personne qui se prête à la recherche ou le numéro de traitement et, le cas échéant, le numéro de visite de cette personne auprès de l'investigateur ;

- Mode d'emploi (il est possible de faire référence à une notice ou à un autre document explicatif destiné à la personne qui se prête à la recherche ou à la personne administrant le produit) ;

- Mention " Pour recherche biomédicale uniquement " ou une mention similaire ;

- Conditions de stockage ;

- Période d'utilisation (date limite d'utilisation, date de péremption ou date de recontrôle, suivant le cas) exprimée en mois/année et d'une façon permettant d'éviter toute ambiguïté ;

- Mention " Ne pas laisser à la portée des enfants ", sauf dans le cas où le produit est utilisé dans des recherches au cours desquelles le produit n'est pas emporté au domicile des personnes qui se prêtent à la recherche. »

Toutes ces informations apparaissent sur le conditionnement primaire et le conditionnement extérieur dans la langue du pays de la recherche.

Dans le cas où les conditionnements primaire et extérieur restent associés, l'étiquette du conditionnement extérieur doit comporter tous les éléments vus ci-dessus tandis que le conditionnement primaire ne doit contenir que les éléments suivants :

- « - Nom du promoteur, de l'organisme prestataire de service ou de l'investigateur ;
- Forme pharmaceutique, voie d'administration (cette mention peut être exclue pour les formes pharmaceutiques solides par voie orale), nombre d'unités de prise et, dans le cas d'une recherche conduite en ouvert, le nom ou l'identification du produit et son dosage ;
- Numéro de lot et/ou de code permettant d'identifier le contenu
- Code de référence de la recherche, permettant d'identifier la recherche, le lieu de recherches, l'investigateur et le promoteur, si ces informations ne sont pas fournies par ailleurs ;
- Numéro d'identification de la personne qui se prête à la recherche ou le numéro de traitement et, le cas échéant, le numéro de visite de cette personne auprès de l'investigateur. »

« Si le conditionnement primaire se présente sous la forme de blisters ou de conditionnement de petite taille tels que des ampoules, sur lesquelles toutes les informations ne peuvent pas tenir, le conditionnement extérieur comporte une étiquette avec ces éléments d'information. Le conditionnement primaire doit néanmoins comporter les éléments suivants :

- Nom du promoteur, de l'organisme prestataire de service ou de l'investigateur ;
- Voie d'administration (cette mention peut être exclue pour les formes pharmaceutiques solides par voie orale) ainsi que le nom ou l'identification du produit et son dosage dans le cas d'une recherche conduite en ouvert
- Numéro de lot et/ou de code permettant d'identifier le contenu et l'opération de conditionnement ;
- Code de référence de la recherche, permettant d'identifier la recherche, le lieu de recherches, l'investigateur et le promoteur, si ces informations ne sont pas fournies par ailleurs ;
- Numéro d'identification de la personne qui se prête à la recherche ou le numéro de traitement et, le cas échéant, le numéro de visite de cette personne auprès de l'investigateur.

Des symboles ou pictogrammes visant à expliciter certaines des informations susmentionnées peuvent être ajoutés. Des informations supplémentaires, telles les mises en garde ou le mode d'emploi peuvent y figurer.

Pour les recherches biomédicales présentant les caractéristiques suivantes :

- la conception de la recherche ne requiert pas de fabrication ou de conditionnement particulier
- la recherche est conduite avec des médicaments bénéficiant dans les Etats membres concernés par la recherche biomédicale, d'une autorisation de mise sur le marché, et fabriqués ou importés conformément aux dispositions réglementaires ;
- les personnes participant à la recherche présentent les mêmes caractéristiques que celles qui sont visées par l'indication mentionnée dans l'autorisation précitée, les renseignements suivants sont ajoutés au conditionnement d'origine mais n'occultent pas les mentions figurant déjà sur le conditionnement initial :
- Nom du promoteur, de l'organisme prestataire de service ou de l'investigateur ;
- Code de référence de la recherche, permettant d'identifier la recherche, le lieu de recherches, l'investigateur et la personne qui se prête à la recherche.

S'il s'avère nécessaire de modifier la période d'utilisation mentionnée sur la première étiquette, une étiquette supplémentaire est apposée sur le médicament expérimental. Cette étiquette supplémentaire indique la nouvelle période d'utilisation et rappelle le numéro de lot. Pour des raisons de contrôle de la qualité, cette étiquette peut occulter l'ancienne date, mais pas le numéro de lot initial. Cette opération est effectuée dans un établissement pharmaceutique autorisé pour cette activité, dans une pharmacie à usage intérieur autorisée à cet effet sous la responsabilité du pharmacien en assurant la gérance ou par le pharmacien d'un lieu de recherches autorisé à cet effet. L'opération est effectuée conformément aux principes des bonnes pratiques, selon des procédures spécifiques et, le cas échéant, selon un cahier des charges. Cette opération doit faire l'objet d'un contrôle de qualité. Cet étiquetage supplémentaire doit être décrit dans la documentation relative à la recherche et dans les dossiers de lots correspondants. »

- Mise en insu ; « A l'occasion de la mise en insu des médicaments, des systèmes sont mis en place afin de garantir que cette procédure est assurée et maintenue, tout en permettant, si nécessaire, leur identification et l'identification de leurs numéros de lots

avant l'opération de mise en insu. Il convient également de prévoir un système d'identification rapide du médicament en cas d'urgence. »²⁹

1.7. Stockage

« Le promoteur détermine, le cas échéant, en collaboration avec le fabricant, pour les médicaments expérimentaux, la température, les conditions de stockage (par exemple à l'abri de la lumière), les durées de stockage, les liquides et les procédures de reconstitution et les dispositifs utilisés pour les administrer, s'il y a lieu. Il informe toutes les parties concernées de ces renseignements (par exemple moniteur, investigateurs, pharmaciens...). »²²

1.8. Dispensation et retour

« L'investigateur et le pharmacien assurant la gérance de la pharmacie à usage intérieur lorsque la recherche est conduite dans un établissement disposant d'une pharmacie à usage intérieur mettent en place, en collaboration avec le promoteur, un système qui permet de s'assurer : que les réceptions de médicaments dans le lieu de recherche sont enregistrées ; qu'un inventaire des médicaments stockés, dispensés, utilisés et retournés dans le lieu de recherche est établi ; que l'observance des traitements par chaque personne se prêtant à la recherche ainsi que les retours au promoteur ou toute alternative pour la gestion des médicaments non utilisés font l'objet d'une documentation appropriée. La documentation comporte notamment les dates, les quantités, les numéros de lot, les dates de péremption et les numéros de code uniques attribués aux médicaments expérimentaux et aux personnes se prêtant à la recherche. »²²

1.9. Pharmacovigilance ²⁹

L'investigateur est en charge de collecter tous les événements indésirables dans le cahier de recueil des données du patient (CRF ou eCRF) pour les catégories 1, 2, et 3. Quelques définitions sont nécessaires pour comprendre ce qui doit être déclaré. ³⁰

- Effet indésirable : « événement indésirable survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine, lorsque cet événement est lié à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche »
- Effet indésirable inattendu : « tout effet indésirable du produit dont la nature, la sévérité, la fréquence ou l'évolution ne concordent pas avec les informations de

référence sur la sécurité mentionnée dans le résumé des caractéristiques du produit ou dans la brochure pour l'investigateur lorsque le produit n'est pas autorisé »

- **Fait nouveau** : « 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. Pour les essais portant sur la première administration ou utilisation d'un produit de santé chez des personnes qui ne présentent aucune affection : tout effet indésirable grave »

L'investigateur déclare sans délai au promoteur les effets indésirables graves inattendus (EIGI).

Quel est alors le rôle du promoteur dans la déclaration ? ³¹

Tableau 4 : Déclaration des Effets Indésirables en fonction de la gravité et de la catégorie

Déclaration	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3
EIGI	-transmission sans délai auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) (Eudravigilance), ANSM et CPP si décès ou mis en jeu du pronostic vital -transmission 15 jours pour les autres		Pas de notification des EIG
Rapports annuels de sécurité	Transmission auprès de l'ANSM, CPP et Comité de Surveillance	Non	Non
Faits nouveaux de sécurité	Oui	Oui	Non

1.10. Destruction

La destruction est sous la responsabilité du promoteur. Un certificat de destruction identifiant les quantités, les lots, et le nombre de patients concernés.³²

1.11. Archivage des documents

« Pour les médicaments expérimentaux, les documents relatifs à chaque lot sont conservés par l'établissement pharmaceutique qui en assure la fabrication, pendant au moins cinq ans après la fin de l'essai ou l'arrêt anticipé du dernier essai clinique durant lequel le lot a été utilisé. »³³

1.12. Vers une uniformisation en UE ?

Le règlement UE n°536-2014 a été rédigé le 16 avril 2014 et est entré en vigueur le 28 mai 2016. Ayant pour but d'harmoniser les démarches au niveau de l'UE et d'alléger les procédures, ce règlement définit tout d'abord les termes relatifs aux essais cliniques. Ainsi il est rappelé que seulement deux médicaments sont autorisés : les expérimentaux et les auxiliaires (utilisés pour les besoins de l'essai clinique mais différents du médicament expérimental).³⁴

Il existe des exigences spécifiques à des groupes de médicaments. Aucun essai clinique de thérapie génique modifiant l'identité germinale du participant n'est autorisé en Union Européenne. De plus, les essais cliniques ne doivent pas avoir d'incidence sur les règles nationales en vigueur dans chaque pays de l'UE. En effet, l'utilisation de certaines cellules humaines ou animales ainsi que la vente, l'utilisation ou la fourniture de certains médicaments abortifs est interdit ou limité dans le droit national de certains pays. Les Etats Membres communiquent alors à la Commission le droit national applicable. Quant à l'utilisation des stupéfiants, elle est limitée par la convention unique sur les stupéfiants de 1961 des Nations Unies.³⁵

Il existe une co-promotion pour le(s) promoteur(s). En effet il peut y avoir jusqu'à trois promoteurs par essai responsable :

- du respect des obligations au cours des procédures ;
- des réponses aux questions des participants, investigateurs et Etats Membres ;
- des mesures correctives³⁶.

L'une des innovations du règlement consiste en la mise en place d'un portail de l'Union européenne (European Union Open Data Portal) où sont transmises les données et informations relatives aux essais cliniques (notamment les demandes d'autorisation de l'essai, les informations sur la mise en place, la modification, la fin ou l'arrêt de l'essai). Ce portail vise à créer une plateforme d'échange unique entre les promoteurs et les autorités mais aussi à

améliorer la transparence sur les essais cliniques. En effet, le règlement prévoit que les documents et informations transmis sur le portail soient archivés, une fois la décision sur l'essai prise, dans une base de données accessible au public, mise en place et gérée par l'Agence européenne du médicament (EMA).³⁷

Par ailleurs, dans le délai d'un an à compter de la fin de l'essai, un résumé des résultats de l'essai, écrit par le promoteur devra être rendu accessible au public.

Après dépôt sur le portail de l'Europe, le dossier sera étudié au niveau éthique et scientifique par les Etats Membres. Pour chaque essai, un Etat Membre rapporteur est désigné. Il possède un délai de 10 jours pour valider le dossier. Le dossier est composé de 18 parties. Un premier rapport est rendu par l'Etat Membre rapporteur puis étudié dans un deuxième rapport d'évaluation par tous les Etats Membres, le tout en 45 jours. Des points de contacts nationaux sont désignés dans chaque Etat Membre pour chaque étude afin de faciliter les procédures. L'Agence Européenne du Médicament et la Commission sont présentes à chaque étape pour soutenir et aider les investigateurs et promoteurs.³⁸

Un groupe de consultation et de Coordination des EC (GCEC) a aussi été créé afin de favoriser les échanges entre les Etats Membres et la Commission.³⁹

Les nouvelles exigences entreront en vigueur dans l'année 2018, modifiant encore la réglementation des essais cliniques, deux ans à peine après l'arrêté de la loi Jardé.

Il est important de rappeler que la loi Jardé est rétroactive. Ainsi tous les essais mis en place avant novembre 2016 ne sont pas forcément en conformité avec les nouvelles exigences. Cependant tout nouvel essai doit respecter ces requis.

Les recherches impliquant la personne humaine, et plus particulièrement la recherche clinique, ne cessent de voir les requis croître. Cette réglementation de plus en plus exigeante est un gage de qualité que les structures abritant des essais cliniques doivent respecter. Mais comment peut-on assurer la qualité de ces structures ?

2. Démarche qualité dans un établissement de santé pour la mise en place des essais cliniques

La norme ISO 9001 établit les exigences relatives à un système de management de la qualité. Elle a pour but d'aider les organismes à gagner en efficacité et à augmenter la satisfaction de leurs clients.⁴⁰

De nombreux établissements de santé sont aujourd'hui ISO 9001. Cette certification permet aux personnels de santé d'effectuer des actes de qualité plus efficaces grâce à des processus définissant des objectifs clairs et précis en conformité avec le cadre législatif et réglementaire de leurs activités. Une analyse de gestion de risque est aussi établie afin de rendre les gestes plus sûrs. Cette approche est totalement tournée vers le patient. Dans le cadre des essais cliniques, tenter de mettre en place une approche Plan-Do-Check-Act (PDCA), structure de la norme ISO 9001, permettrait d'améliorer les pratiques et pourrait être un point de départ pour la refonte d'un système qualité.

Ainsi, dans l'optique de l'amélioration continue de notre système qualité, les 4 étapes PDCA de Deming semblent adaptées à notre démarche : planifier, réaliser, analyser et ajuster.⁴¹

2.1 Planifier

Avant de planifier il faut déterminer quel organisme et politique sont concernés par le système qualité. **Les établissements de santé sont complexes :**

- les processus sont nombreux et souvent non standardisables ;
- les métiers sont multiples et d'évolution rapide ;
- les pouvoirs de décision ne sont pas répartis comme dans les autres organismes ;
- la qualité des soins délivrés (nommés produits) est difficile à percevoir pour les professionnels et les patients ;
- l'aspect économique des hôpitaux est géré par de nombreux acteurs souvent difficiles à uniformiser.⁴²

La notion même de clients varie fortement dans les établissements de santé. Ils sont représentés par les patients hospitalisés, les proches des patients, les patients potentiels, les consultants externes, les professionnels de santé externes...⁴³

Par ailleurs, les acteurs du système qualité que sont les professionnels de santé délivrent des services dont la qualité est dépendante des décisions qu'ils prennent pour assurer les soins des patients. Est-il possible d'uniformiser les soins apportés par les professionnels de santé ?

Pour cette raison la mise en place du système qualité doit correspondre au **projet de l'établissement** et ainsi exprimer sa stratégie et mobiliser les ressources humaines. Il doit résulter d'une démarche d'analyse et de concertation.

Dans le cadre des essais cliniques, le pharmacien gérant de la pharmacie est responsable de la bonne conduite des EC dans son service. Il s'assure que des médicaments expérimentaux sûrs et de qualité sont délivrés au patient et que les professionnels de santé en charge des EC sont formés et compétents. Malgré cette volonté de maintenir des EC de qualité, les pharmacies à l'hôpital sont soumises aux **changements permanents de leur personnel**. En effet, entre la durée maximale de 6 ans pour un poste d'assistant, le roulement des internes tous les 6 mois, la présence plus ou moins longue des étudiants de 5HU et les changements de poste « classique », les EC sont en perpétuel mouvement de leur personnel. Comment s'assurer que les pratiques de la pharmacie des hôpitaux restent sûres et de qualité malgré ces nombreux changements de personnel ?

Ainsi prenant en compte les spécificités des établissements de santé et la problématique du changement de personnel, un **système qualité** adapté peut être mis en place.

Des objectifs sont alors formulés répondant aux cinq exigences suivantes :⁴⁰

- **Spécifiques** : comme vu ci-dessus, les objectifs principaux dans la mise en place d'un système qualité dans le secteur des EC, se porteront principalement sur la **formation** du personnel, l'uniformisation des coûts et la gestion du système documentaire spécifique des établissements de santé ;
- **Mesurables** par le biais **d'indicateurs qualité** (par exemple des tests de formations des équipes pharmaceutiques, des tableaux de traçabilité des EC...) ;
- **Atteignables** : **tous les professionnels** concernés : ARC, pharmacien, interne, étudiants 5HU...doivent pouvoir avec une formation adaptée pour atteindre les objectifs ;

- **Réaliste** : les **moyens** humains, matériels et financiers doivent être disponibles pour les EC souhaités. Par exemple de petits CHU ne seront pas en mesure d'effectuer des EC de type « industriel » ;
- **Temporel** : la mise en place du système qualité doit être définie dans le temps. Le diagramme de **Gantt** est un outil très efficace de planification.

2.2. Réaliser⁴⁴

A partir des objectifs définis dans la partie ci-dessus, des **processus** sont établis. Contrairement aux procédures, ils ne répondent pas à la question « comment faire ? » mais « qui fait quoi ? ». A partir des ressources présentes dans le secteur des EC, le rôle de chacun est défini puis sera expliqué par un système documentaire de qualité.

Il existe trois grands types de processus : (Figure 3)

- **Les processus de réalisation**, aussi appelés processus opérationnels. Ils mettent en relief :
 - Les différents clients des essais cliniques : les promoteurs qui initient l'essai, les investigateurs en charge du bon déroulement ainsi que les patients inclus dans la recherche ;
 - Les données d'entrée (la lettre de déclaration et le produit expérimental) et de sortie (la production du dossier de l'essai clinique)⁴³
 - Les étapes de l'essai : de l'initiation à la clôture
- **Les processus supports** qui permettent la réalisation de l'essai dans les meilleures conditions : les moyens humains, matériel, financier...
- **Les processus de management** qui détermine le système qualité et met en place une amélioration continue.

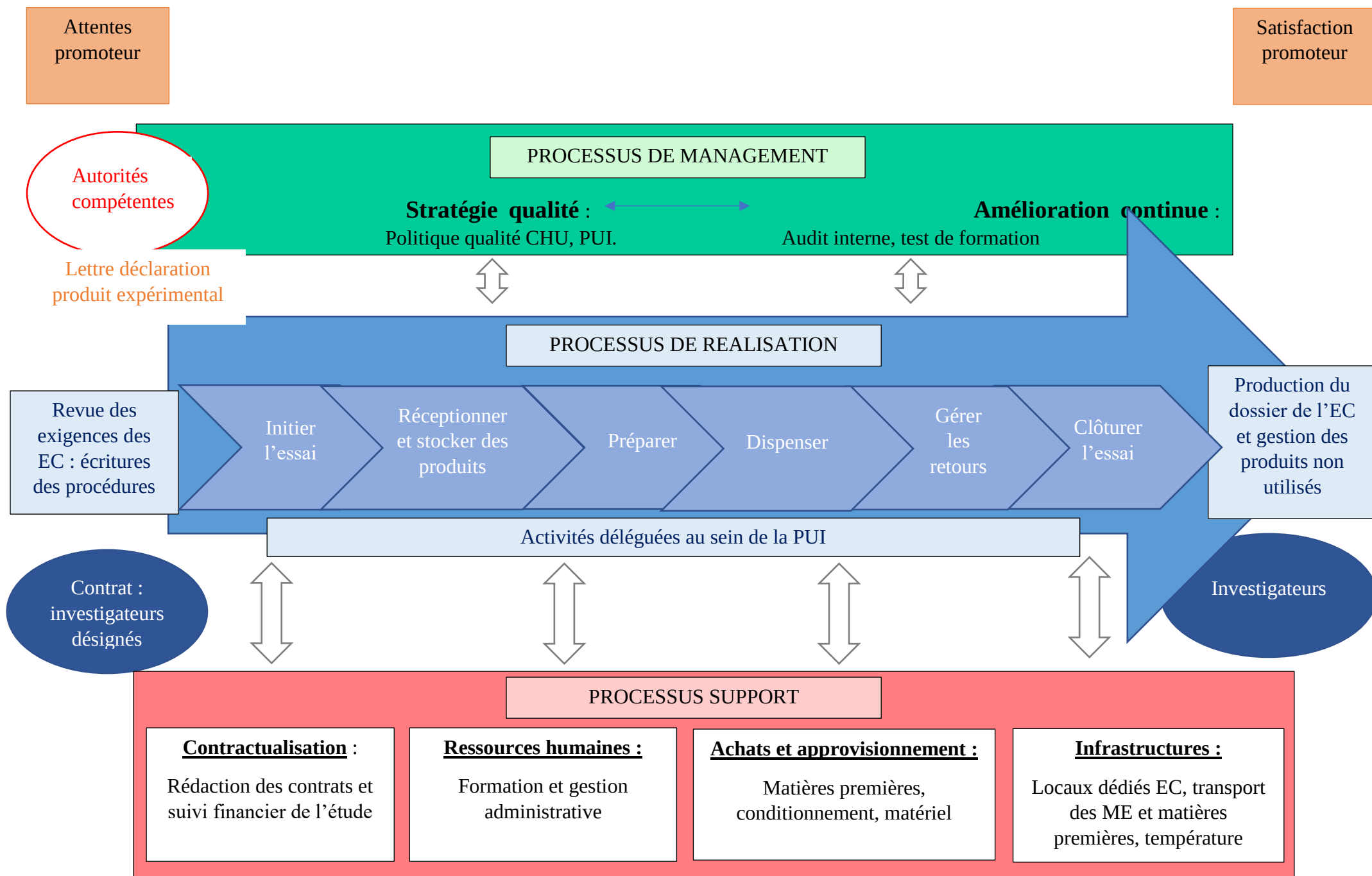


Figure 3 : Cartographie des processus de l'unité d'essai clinique (d'après G. Maillan, H. Carpenet, B. Girol, M.-A. de Vinzelles, G. Col, M. Javerliat, et al.)⁴³ VINAY (CC BY-NC-ND 2.0)

Chaque processus est étudié selon les 5 M décrits ci-dessous à l'aide de quelques exemples.⁴⁵

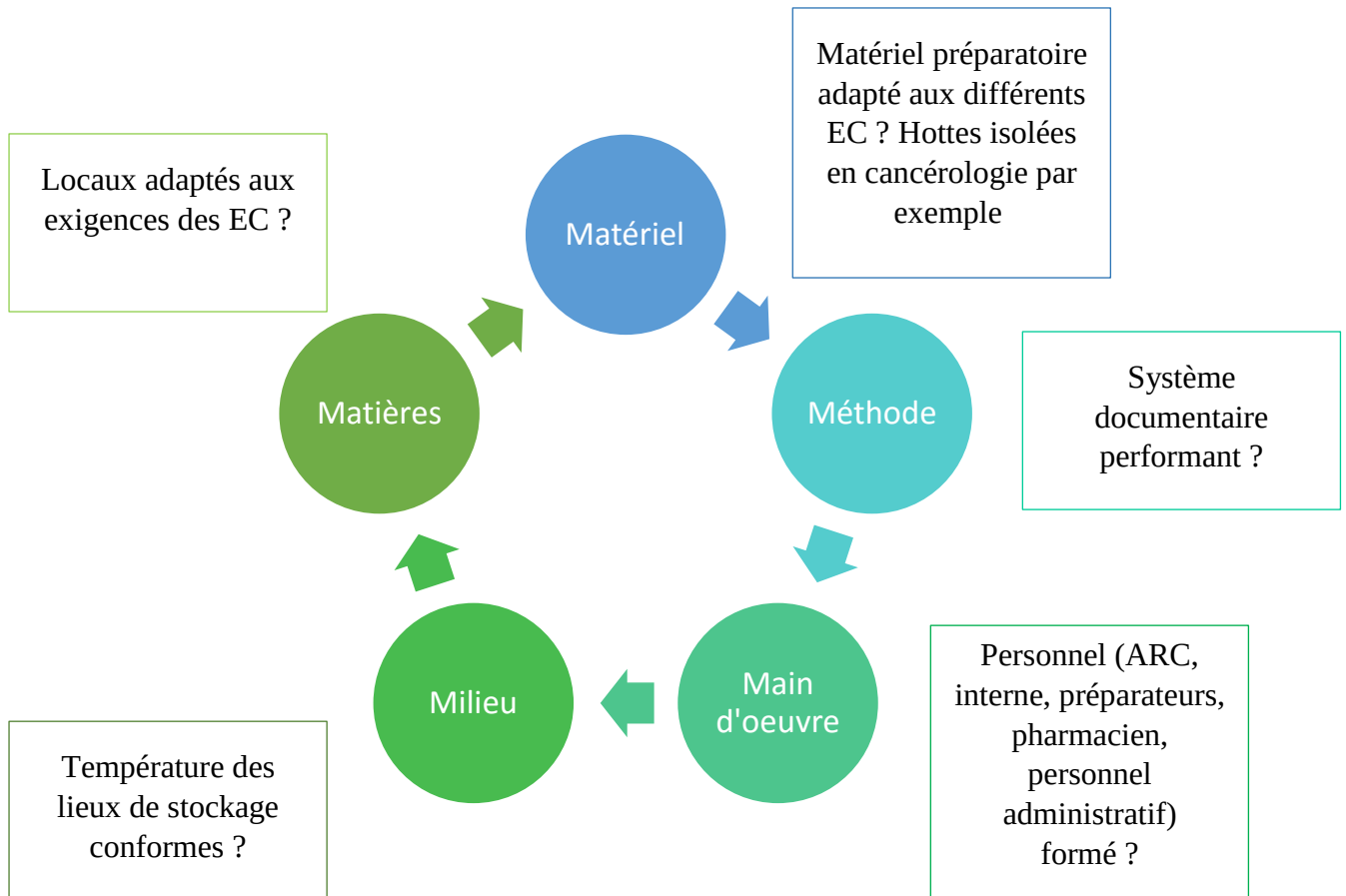


Figure 4: L'outil 5 M adapté aux essais cliniques

Pour mener à bien cette démarche qualité, il est nécessaire de désigner un ou plusieurs « **Responsable Management Qualité** ». Dans les pharmacies en charge des essais cliniques, un pharmacien responsable est souvent désigné. Ses missions sont : ⁴³

- Définir le système de management et les objectifs qualité des essais cliniques à l'aide d'indicateurs qualité ;
- Planifier les objectifs (Gantt) puis suivre, évaluer et améliorer le système de management par des tableaux de bords ;
- Etre garant du système documentaire (procédures et manuel qualité adaptés) ;
- Connaître les exigences des essais cliniques et veiller à la bonne formation de ses équipes ;
- Veiller à l'amélioration continue par le biais des audits, réunions et suivi chaque année.

Pour aider le Responsable management Qualité (RMQ) dans cette mission un **système documentaire** doit être mis en place.

- Tout d'abord **un manuel qualité** spécifique de l'unité d'essai clinique à la pharmacie est écrit. Il doit comprendre des procédures, des instructions et des formulaires.
- L'écriture de ce manuel qualité permettra par la suite, **une harmonisation des documents** présents dans les différentes unités. Cette harmonisation permettra d'alléger les démarches et de veiller au respect des exigences.
- Par ailleurs, au vu des ressources financières limitées dans les hôpitaux et particulièrement dans certains essais cliniques tels que les essais institutionnels, **une grille de coût** pourra être créée afin de n'accepter que des essais réalistes financièrement.

La mise en place des processus de réalisation, supports et management établis à partir des objectifs est permise par l'étude des 5M pour chacun des processus. Le bon déroulement de ces processus est sous la supervision du Responsable Management Qualité qui sera aidé dans ses missions par la rédaction d'un système documentaire harmonisé. La réalisation de ce projet nécessite une analyse afin de connaître les performances du système qualité.

2.3. Analyser ⁴⁶

Plusieurs moyens permettent, d'après la HAS, de **mesurer les processus et les performances** :⁴²

- Les indicateurs qualité permettant de montrer les dysfonctionnements (résultats non attendus d'un processus) ;
- Les enquêtes de satisfaction auprès des patients ;
- L'évaluation des pratiques professionnelles ;
- Les études du système qualité comprenant les audits, la certification, le prix qualité...

Dans le cas d'un établissement pharmaceutique et plus particulièrement de l'unité d'essai clinique de la pharmacie, les méthodes les plus adaptées seraient : la mesure des **indicateurs qualité** pour l'étude des processus, **l'évaluation des pratiques professionnelles** pour vérifier que le personnel en charge des essais cliniques est formé et enfin les **audits** afin de mesurer les performances. Les enquêtes de satisfaction ne sont pas utilisées dans cette démarche. En effet, cette démarche est pour le moment axée sur la formation et l'harmonisation des

procédures, la satisfaction des équipes professionnelles ou des patients pourra se faire dans une seconde étape lorsque les objectifs seront atteints afin de comprendre les points faibles et les points forts de notre démarche.

Afin de surveiller et mesurer l'efficacité des démarches qualité initiées, les équipes de la pharmacie concernées par les essais cliniques peuvent être évaluées par **un test d'évaluation de la formation**. Ce test permettrait de voir les points faibles et les points forts des professionnels et par la suite de créer de nouveaux objectifs tels que :

- Mettre à niveau la formation du personnel ;
- Ecrire un livret de formation qui pourra servir pour les équipes actuelles mais aussi pour les nouveaux arrivants : internes, 5HU, nouveaux employés...

Au vu du temps réduit des équipes pharmaceutiques, un compromis entre l'investigation pédagogique de l'action et le temps investi est à trouver.

Il est important de vérifier les connaissances théoriques du personnel, mais cela n'assure pas que dans la pratique les essais cliniques sont conformes aux règlements et sûrs pour le patient. Ainsi en parallèle, **des audits du système documentaire** pourraient être instaurés. Ils permettraient de vérifier la bonne utilisation du manuel qualité du secteur essai clinique mais aussi sa bonne compréhension par les équipes de la pharmacie hospitalière.

La surveillance du système qualité dans le secteur des essais cliniques est réalisée d'un point de vue théorique par l'évaluation des connaissances des professionnels mais aussi d'un point de vue pratique par l'instauration d'un audit documentaire. Des indicateurs qualité permettent l'analyse des points forts et faibles tout au long de ces démarches. Suite à l'analyse, une amélioration est nécessaire et la phase d'ajustement débute.

2.4 Ajuster

La recherche d'amélioration continue permettra de tendre vers la certification ISO 9001 des unités d'essais cliniques mais aussi de proposer aux patients des études de qualité. Cette dernière étape consiste à définir **les points faibles** soulevés au cours de l'étape d'analyse et de les transformer en **objectifs principaux** d'une prochaine démarche qualité. Ainsi, un cycle s'établit. (Figure 5). ⁴¹



Figure 5 : La roue de Deming - approche Plan-Do-Check-Act (PDCA)

Toutes les étapes de la recherche et plus particulièrement des essais cliniques, de la mise en place jusqu'à la clôture, sont administrées par une importante réglementation française, européenne et internationale. La richesse de ces textes permet aux patients d'accéder à des essais cliniques de qualité et harmonisés au sein de l'Europe. Mais une surveillance est aussi nécessaire afin de s'assurer du respect de la réglementation en vigueur. Les pharmacies impliquées dans les essais cliniques au sein des établissements de santé n'ont pas forcément les ressources humaines, matérielles et financières pour répondre à toutes les exigences dès leur parution. Les établissements peuvent recourir à l'utilisation d'un système qualité leur permettant de prioriser les objectifs réglementaires et parvenir in fine au respect de toute la réglementation en vigueur. Après la mise en place d'un système documentaire conforme aux exigences sous la supervision du responsable qualité, de nouveaux objectifs peuvent être définis grâce aux indicateurs qualité placés tout au long de l'essai. Des processus plus performants sont alors mis en œuvre afin d'atteindre des essais cliniques sûrs et de qualité. Cette démarche d'amélioration continue a été réalisée au sein de notre pharmacie hospitalière afin de s'assurer de la conformité avec la réglementation en vigueur.

PARTIE II :
APPLICATION DU SYSTEME QUALITE ET
FORMATION DES EQUIPES DES ESSAIS
CLINIQUES AU SEIN D'UNE PHARMACIE
HOSPITALIERE

Partie II : Application du système qualité et formation des équipes des essais cliniques au sein d'une pharmacie hospitalière.

Les essais cliniques sont en pleine expansion dans notre hôpital. Deux types d'essais sont réalisés : les industriels et les institutionnels. Les essais cliniques **industriels** sont réalisés depuis de nombreuses années et leur nombre ne cesse d'augmenter dans notre établissement. Les industries pharmaceutiques (promoteurs) proposent à l'Hôpital des essais cliniques. En cas d'accord, ils initient la recherche afin d'obtenir ou d'étendre une autorisation de mise sur le marché. Dans le cas de la recherche clinique **institutionnelle**, les essais sont proposés par les équipes de soins d'un Hôpital souhaitant comparer les stratégies de soins ou de diagnostics existants afin d'apporter un consensus dans le corps médical. Ce type d'essai est effectué seulement depuis peu au sein de notre hôpital. Leur mise en place nécessite l'écriture de nouvelles procédures.

Tandis que le système documentaire des essais cliniques industriels avait été rédigé en 2011 conformément à la réglementation en vigueur, et mis à jour en 2013, les spécificités des essais cliniques institutionnels imposent la rédaction d'un nouveau manuel qualité. Même si les EC institutionnels ne disposent pas des mêmes moyens techniques, financiers et logistiques que l'industrie pharmaceutique, ils doivent satisfaire au même niveau de qualité.

Pour répondre à ces exigences institutionnelles et améliorer les pratiques au sein des essais cliniques, l'équipe a souhaité mettre en place **un système qualité** au sein de la pharmacie. Grâce à la roue de Deming décrit ci-dessus, un projet est établi selon la méthodologie suivante :

- 1) **Planification** : planning prévisionnel (**Gantt**)
- 2) **Réalisation** : l'augmentation des essais cliniques institutionnels exige la rédaction de **procédures adaptées**. Afin de compléter le manuel qualité pour les essais institutionnel, une étude de la réglementation est effectuée (partie 1)
- 3) **Analyse** : Deux indicateurs qualité ont été choisis pour analyser la gestion des essais cliniques institutionnels mais aussi industriels : **l'audit** documentaire et **l'évaluation des connaissances** professionnels
- 4) **Ajustement** : l'analyse des indicateurs qualité conduit à **l'harmonisation** des documents et la **formation** des professionnels (sur les points faibles révélés au cours du test). De nouveaux objectifs seront alors définis pour une amélioration continue.

1. Planification :

Un projet sur l'année a été mis en place dans le service des essais cliniques de la pharmacie suivant le schéma suivant (Figure 6) :

Les éléments en **violet** sur la figure « Planning prévisionnel pour la mise en place du système qualité des essais cliniques au sein de la pharmacie » concernent la **réglementation**. Après un mois d'étude approfondie des textes relatifs aux essais cliniques, le manuel regroupant les procédures, mode opératoire et enregistrements des essais cliniques institutionnels est rédigé.

Un audit documentaire est mené suite à l'écriture des procédures afin de mesurer la qualité du système documentaire. Cet audit a pour but de montrer les points faibles de la gestion des essais cliniques et par la suite de créer des documents harmonisés au sein de la pharmacie de l'hôpital non seulement pour les essais cliniques institutionnels mais aussi industriels. La partie relative au système documentaire est en **rouge**.

Le système documentaire doit être connu et compris de tous les intervenants en essais cliniques. Ainsi les connaissances des professionnels sont évaluées par un « **test de formation** » rédigés à partir des Bonnes Pratiques Cliniques et des manuels qualité des essais cliniques institutionnels et industriels. Après écriture, mise en place et analyse du test d'évaluation, un livret de formation pourra être rédigé pour mettre à jour les connaissances des professionnels et former les nouveaux arrivants. Cette partie est en **vert** sur le planning.

Enfin une amélioration continue, en **bleu**, est mise en place tout au long du processus. Un nouvel audit du système documentaire permettra de voir l'impact des nouveaux documents sur l'année 2017-2018 et leurs points faibles. Quant aux pratiques professionnelles elles seront testées auprès des nouveaux internes, des 5HU si leurs projets portent sur les essais cliniques, ainsi que le personnel nouvel arrivant. Cette partie sera effectuée dans le courant de l'année 2018 par l'équipe de l'hôpital. Les résultats ne seront pas disponibles à temps pour être traités dans cette thèse.

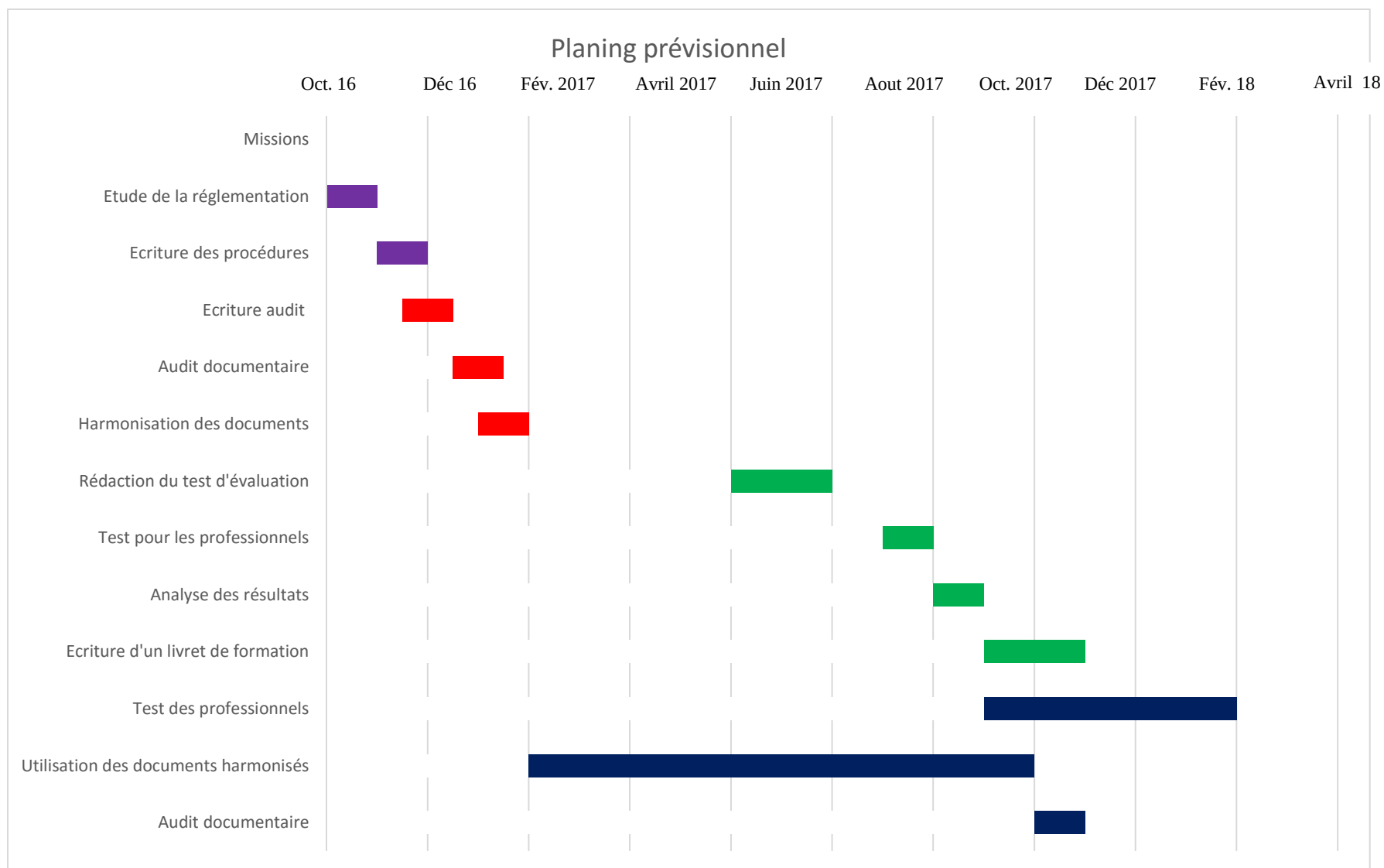


Figure 6 : Planning prévisionnel pour la mise à jour du système qualité des essais cliniques au sein de la pharmacie

2. Réalisation :

Devant l'augmentation des essais cliniques institutionnels, mettre à jour les procédures, modes opératoires et enregistrements devient nécessaire afin d'assurer aux patients des essais sûrs et de qualité. Il s'agit de **l'écriture du système documentaire**.

La première étape est la mise à jour de la **procédure générale des essais cliniques**. Avec comme exemple le logigramme des essais cliniques industriels (Annexe1), le logigramme des essais cliniques institutionnels est créé pas à pas en intégrant les spécificités.

Les procédures rédigées ne concernent que la pharmacie en charge des essais cliniques. Toute la réglementation décrite dans la bibliographie n'a donc pas été entièrement utilisée. La rédaction des procédures, modes opératoires et enregistrements se base sur la réglementation en vigueur en octobre 2016. Dans cette partie, seuls les nouveaux documents du système documentaire et les changements effectués seront décrits. Le manuel qualité des essais cliniques industriels étant très bien rédigé et complet, uniquement une mise à jour pour être en conformité avec les textes en vigueur est nécessaire. Quant aux essais cliniques institutionnels, de nombreuses étapes sont communes avec les essais industriels. **Ainsi seules les étapes spécifiques aux essais cliniques institutionnels sont détaillées dans cette partie.** Comme montré dans la figure 7 ci-dessous, les spécificités sont essentiellement dans les premières étapes : de la proposition de l'essai clinique jusqu'à la distribution dans les centres. Les étapes de la dispensation à l'archivage sont « semblables » et ne seront pas décrites. Les étapes communes à la recherche industrielle et institutionnelle sont en italique.

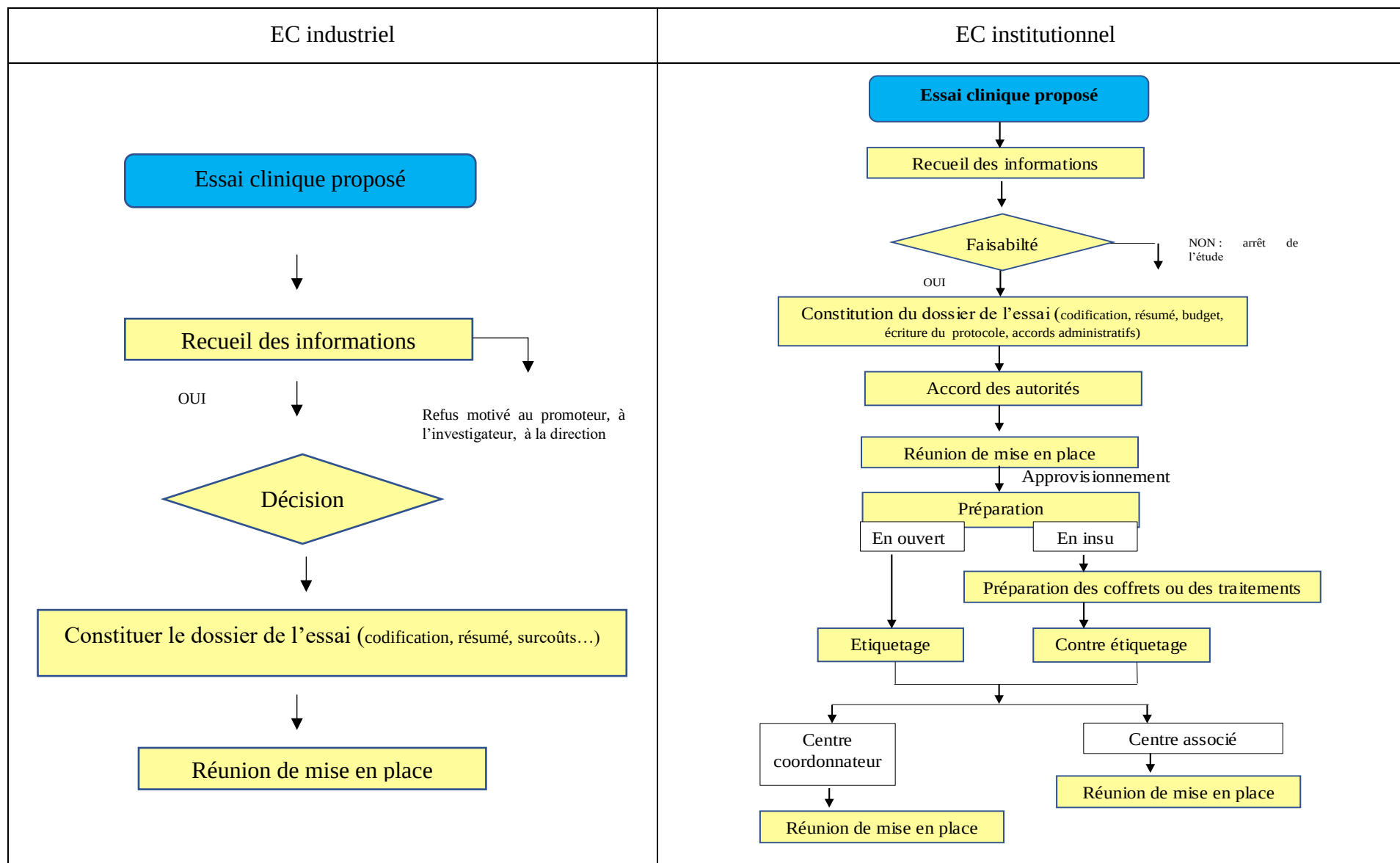


Figure 7 : Comparaison des essais cliniques industriels et institutionnels de l'étape de mise à place à la distribution des traitements

Un nouvel essai institutionnel débute au sein d'une PUI. Quelles sont les étapes ?

2.1 Proposition de l'essai et recueil des données

Après une veille bibliographique et/ou expérience auprès des patients, une équipe de recherche peut soumettre une idée d'essai clinique au centre de recherche de son établissement. Le pharmacien recueille alors toutes les données scientifiques et les besoins matériels pour cette étude.

2.2 Etude de faisabilité ⁴⁷

Toutes les études ne sont pas réalisables et une étude de faisabilité est nécessaire. Neuf volets sont étudiés dans l'étude de faisabilité :

- La conformité réglementaire : elle comprend la faisabilité chronologique, le type d'essai clinique et le service concerné, la nécessité de préparer à la pharmacie, le rapport bénéfice risque et l'intérêt pharmaco thérapeutique et les informations sur le médicament ;
- Les données bibliographiques : disponibilité des spécialités, les données toxicologiques et cliniques, voie d'administration, stabilité, fabrication... ainsi que les essais cliniques existants sur le sujet dans la base de données clinical trial.gov, en France ou en Europe ;
- La faisabilité technique : formulation galénique, le personnel, le matériel et les locaux, le circuit de la matière première et les articles de conditionnement et tous les contrôles et les stabilités ;
- Une analyse de risque : des procédures à jour, des capacités de stockage et le calcul des délais de fabrication ;
- La planification des fabrications ;
- La faisabilité des opérations de conditionnements et la stabilité au cours du temps ;
- La faisabilité de distribution ;
- La faisabilité économique ;
- Une périodicité acceptable : un schéma général provisionnel adapté ;

Le pharmacien référent sous la responsabilité du Chef de service se prononce sur la faisabilité pratique et technique après un recueil rigoureux d'informations (écrites et orales) : protocole,

documents relatifs au déroulement et à la spécificité de la prestation pharmaceutique. Un entretien de mise en place est convenu entre le promoteur, les investigateurs et l'équipe pharmaceutique.

2.3 Constitution du dossier de l'essai et accords des autorités

A présent l'équipe de recherche et la pharmacie vont conjointement rédiger le dossier de l'essai.

Avant le commencement de l'étude, le budget est évalué. L'estimation du budget est effectué à l'aide de l'enregistrement « Grille d'aide à l'estimation du budget ». (Annexe 2) Il est ensuite proposé à l'investigateur et à l'équipe de recherche de la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) qui valide le budget puis soumet une demande de financement à un organisme extérieur. A la fin de chaque année, le pharmacien calcule les dépenses réalisées sur l'essai et les communique à la DRCI pour recevoir le versement des crédits sur le compte de la pharmacie. A la fin de l'essai, le budget est clos en tenant compte de toutes les évolutions en cours d'essai.

Ensuite l'accord du CPP est recueilli et le protocole rédigé est soumis à l'ANSM. Concernant le protocole, la partie pharmaceutique est complétée par le pharmacien en charge des essais cliniques. La partie pharmaceutique doit inclure toutes les données concernant le médicament, les modalités de commande, le circuit pharmaceutique. Pour la soumission à l'ANSM, le pharmacien doit rédiger les Procédures Opératoires Standards (POS) et les étiquettes. Ces documents accompagneront le protocole soumis à l'ANSM.

2.4 Réunion de mise en place

Une fois les autorisations obtenues, une réunion est organisée pour présenter l'essai clinique, soit avec tous les acteurs de l'essai : médecin, attaché de recherche clinique, pharmacien, etc. ; soit en aparté à la pharmacie.

Au cours de cette réunion, le promoteur ou son représentant présente les différents éléments de l'essai : critères d'inclusion, d'exclusion, modalités de dispensation.... Un membre de l'équipe pharmaceutique remplit le résumé de l'étude.

Durant la mise en place une **zone de stockage** adaptée est définie.

2.5 Cas des préparations des traitements

Après la mise en place, il y a l'étape d'approvisionnement du centre coordonnateur en matières premières ou en médicaments expérimentaux.

Avant toute préparation, les manipulateurs devront être formés à la préparation des médicaments utilisés dans cet essai clinique. Les préparations sont effectuées dans les **locaux adaptés** : à l'Unité de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques (URCC) pour les préparations stériles, ou au préparatoire pour les préparations non stériles et les coffrets.

Les locaux et le matériel disponibles dans notre hôpital ne permettent que quatre types de préparation :

- Les préparations injectables en cancérologie ;
- Les préparations injectables hors cancérologie ;
- Les gélules ;
- Les coffrets.

○ Formation des manipulateurs :

En l'absence de vrai placebo, une méthodologie de type « manipulateur hors protocole » peut être mise en place pour garantir l'insu de la recherche. Il s'agit de personnes formées dans le cadre de l'étude à la préparation du médicament expérimental. Ils peuvent être infirmier ou préparateur de formation. Ils assurent la reconstitution des traitements en ouvert et sont garants du respect de l'aveugle vis-à-vis des patients, de leurs familles, du médecin investigateur et de l'équipe soignante.

Pour la **préparation**, le manipulateur suit le mode opératoire présent dans chaque coffret et remplit la fiche de traçabilité. Après utilisation, le coffret scellé est retourné à la PUI pour que dans un second temps, l'ensemble des coffrets soient comptabilisés par un ARC hors protocole.

2.6 Contre étiquetage

Le contre-étiquetage des unités de traitement doit toujours être réalisé par deux personnes (double contrôle). Au moins l'une d'entre elle doit être un pharmacien.

Les produits sont étiquetés par campagne. Il faut veiller à ne pas occulter les informations sur le conditionnement commercial. Au moment de l'étiquetage des produits, enregistrer l'étiquetage en complétant le formulaire adapté.

Il y a deux types d'étiquettes :

- Pour les coffrets :
 - une étiquette pour chaque médicament/solvant contenu dans le coffret ;
 - une étiquette-patient à coller sur la poche ou la seringue reconstituée à déposer dans le coffret ;
 - une étiquette pour le coffret final.
- Pour les produits préparés dans la PUI : une étiquette à coller sur chaque produit une fois reconstitué (à coller sur le conditionnement final au moment de la préparation).

Les étiquettes doivent contenir toutes les informations de l'arrêté du 26 mai 2006.

Pour une recherche biomédicale la PUI doit avoir dans son équipe au moins un pharmacien justifiant **d'une expérience pratique d'au moins un an** en matière de conditionnement et d'étiquetage de médicaments expérimentaux. ⁴⁸

2.7 Distribution

Pour chaque colis envoyé dans un centre, un accusé-réception est préparé qui renseigne les quantités de traitements envoyés, les numéros de lots, numéros de kits et les dates de péremption. La préparation du colis est double-contrôlée. Une copie de l'accusé –réception est conservée dans le dossier de l'étude. L'envoi est tracé sur le registre d'approvisionnement de l'étude.

A l'ouverture du centre, les traitements sont envoyés dans chaque centre. Dès que le stock < x unités, une demande « d'approvisionnement/ réapprovisionnement » est envoyé par les centres associés au pharmacien du centre coordonnateur. A réception des traitements dans le centre, la conformité du colis réceptionné est vérifiée au regard de la commande effectuée, l'accusé de réception est complété et envoyé au pharmacien du centre coordonnateur.

Toutes les étapes doivent être tracées, les traitements comptabilisés et les péremptions suivis.

Avant la distribution des médicaments expérimentaux aux centres associés, une réunion de mise en place, identique à celle décrite précédemment est effectuée dans chaque centre associé.

Suite à la distribution des centres associés et du centre coordonnateur, le traitement est prêt à être dispensé.

Ainsi les étapes de la mise en place jusqu'à la distribution des traitements ont entièrement été détaillées grâce à l'écriture de procédures, modes opératoires et enregistrement. La comparaison du logigramme des essais institutionnels par rapport à celui des essais industriels (Figure 7) montrent l'apparition de nouvelles étapes : étude de faisabilité, accord des autorités, préparations des traitements (coffrets, étiquetage, contre étiquetage...), distribution des traitements si centres associés. Ces étapes supplémentaires sont toutes des démarches normalement effectuées par les industries pharmaceutiques. Les essais institutionnels nécessitent donc plus de moyens humains, financiers et techniques au sein de l'hôpital qui réalise la recherche. Les équipes pharmaceutiques doivent être formées aux exigences réglementaires de ces essais. La mise en place de ces procédures, modes opératoires et enregistrements nécessite du temps et un encadrement de la part du responsable management qualité des essais cliniques.

L'organisation décrite est celle mise en place dans notre pharmacie, mais cette elle peut être différente tant que la PUI respecte les BPC.

2^{ème} partie : de la dispensation à l'archivage de l'essai :

Dans cette partie, de nombreux modes opératoires restent inchangés et ne seront que rapidement décrits car n'apportant pas d'éléments nouveaux dans le système qualité de l'hôpital.

2.8 Dispensation

La dispensation se divise en cinq étapes :

- ***Analyse de l'ordonnance** : correctement renseigné et signé par le prescripteur ;*
- ***Préparation du traitement** : conformément au classeur spécifique de l'essai ;*
- ***Renseignements sur l'ordonnance** : l'ordonnance est complétée ainsi que la fiche de suivi du patient et la fiche de gestion des stocks ;*
- ***Vérification de la délivrance** par un interne ou un pharmacien ;*
- ***Délivrance du traitement** : inscription des informations de dispensation sur le traitement et délivrance du médicament accompagné d'un volet de l'ordonnance.*

Les retours doivent être retournés dans la zone dédiée.

Dans les essais cliniques industriels, les ordonnances sont fournies pour chaque étude, pour les essais institutionnels, l'ordonnance doit être élaborée par l'équipe de recherche. Deux ordonnances ont donc été rédigées : une ordonnance nominative pour les coffrets (Annexe 3) et une ordonnance type pour les essais (Annexe 4).

Pour les traitements mis en dotation, une ordonnance de dispensation globale est utilisée.

2.9 Suivi

○ Températures :

*Les températures de la pièce des essais cliniques, de la chambre froide, des congélateurs, et de l'URCC doivent être surveillées afin d'éviter les excursions de températures. Est considéré comme **excursion** de température, tout enregistrement de température en dehors des conditions normales de stockage pendant une durée supérieure à 1h. Pour les stocks réfrigérés, toute déviation en dessous de 2°C est considérée comme une excursion.*

La détection d'une déviation de température peut être déterminée par déclenchement de l'alarme dans la chambre froide ou lecture quotidienne.

En cas de déviation de température, les produits sont placés en quarantaine et ne peuvent être dispensés sans accord préalable du promoteur de l'étude. Le promoteur donnera ou non l'autorisation d'utilisation des produits. Cette décision doit être notifiée au pharmacien responsable de l'essai par écrit (mail, lettre).

Des sondes de températures sont présentes dans les colis pour contrôler la température en continu. Dans les essais cliniques institutionnels, les produits sont envoyés dans les centres associés via des transporteurs spécialisés. Un double contrôle par ces sondes serait utile mais les coûts sont très importants comparés aux moyens alloués à une étude institutionnelle.

- Suivi des péremptions :

*A la fin de chaque mois, la date de péremption des traitements de tous les essais cliniques **institutionnels** en cours doit être contrôlée.*

Dans le cas où la date de péremption est dépassée, les traitements sont placés en quarantaine, dans une zone adaptée. Cette zone de quarantaine doit être définie dans le protocole de l'étude et doit être distincte des autres traitements.

2.10 Destruction

- Retour des produits :

Tout traitement dispensé lors d'un essai clinique doit être retourné à la pharmacie de l'hôpital avec son conditionnement, même si le traitement a été totalement utilisé. Les traitements peuvent être retournés soit par le patient, soit par le personnel du service clinique. Les traitements restants seront comptabilisés puis stockés dans les zones adaptées jusqu'à autorisation de la destruction par le promoteur ou son représentant.

- Destruction des produits :

*L'ordre de destruction des produits ne peut être donné **que** par le **promoteur** ou par l'**ARC moniteur** de l'essai. Après l'autorisation donnée, l'interne ou le pharmacien en charge de l'essai clinique se charge de détruire les produits de santé.*

Pour les produits cytotoxiques la destruction est réalisée au moment de la préparation sans attendre le monitoring. Ces modalités de destruction sont validées au moment de la mise en place de l'essai.

○ Destruction des produits :

Après avoir rempli les fiches de traçabilité des produits détruits, l'interne ou le pharmacien en charge des essais cliniques utilise un container pour incinération (Septobox® de couleur jaune). Une fois plein, le container doit être hermétiquement fermé, étiqueté (l'étiquette doit renseigner la date de fermeture, service Pharmacie et incinération).

2.11 Clôture

L'hôpital pour les essais cliniques institutionnels ou le laboratoire pour les industriels prévient l'interne ou le pharmacien en charge des essais cliniques de la fin de l'essai clinique. Dans ce cas l'interne ou le pharmacien en charge des essais cliniques réclame un document écrit de confirmation de clôture de l'essai.

Lors de la fermeture, une visite est menée durant laquelle l'inventaire des produits retournés et stockés est effectué puis détruits

Une fois que la visite de clôture a eu lieu, que la lettre de clôture a été récupérée et que le budget a été validé (pour les essais cliniques industriels) l'interne ou le pharmacien en charge de l'essai clinique procède à l'archivage.

2.12 Archivage

Les essais cliniques archivés sont à conserver durant au minimum 25 ans dans un espace dédié fermé à clé.

Un enregistrement est à coller sur les cartons d'archivage spécifiant :

- Les informations de l'essai ; promoteur, protocole, centre et investigateur ;
- La mention « A archiver au minimum 25 après la fin de l'étude » ;
- Etude clôturée le : ... ;
- A conserver pour destruction jusqu'au : ...

Ainsi la dispensation, le suivi, la destruction, la clôture et l'archivage sont identiques pour les essais cliniques institutionnels et industriels.

2.13 Gestion des documents relatifs à l'essai clinique

En parallèle de toutes ces étapes, les équipes pharmaceutiques doivent veiller au respect de la gestion des documents relatifs à l'essai clinique.

*Pour chaque essai clinique, un **classeur** (généralement fourni par le promoteur de l'étude et crée pour les essais institutionnels) regroupant les informations administratives liées à l'essai est créé et est identifié à l'aide du nom et du numéro de l'essai.*

*Pour chaque essai clinique, un **classeur spécifique interne** au service est créé dans notre pharmacie. Ce classeur contient le résumé de l'essai, les dossiers par patients, les fiches de suivi de traitement par patient, les fiches de gestion de stock.*

Dans le cas des essais institutionnels, l'hôpital est promoteur, la pharmacie est responsable du bon déroulement des étapes pharmaceutiques. Afin de s'assurer du respect des exigences réglementaires et administratives, deux procédures opératoires standard ont été rédigées. Le premier pour la gestion pharmaceutique de l'essai par le centre coordonnateur et le deuxième pour les centres associés. Tous les intervenants de l'essai clinique concerné doivent prendre connaissance de ce document complété comprenant :

- Les contacts de l'étude ;
- La présentation de l'essai ;
- La gestion des stocks : l'approvisionnement et le réapprovisionnement ;
- La réception des traitements ;
- Le circuit intra hospitalier ;
- Le devenir des traitements ;
- Le classement et l'archivage ;
- Les modalités de levée d'insu ;
- Les modalités d'information et de prise en charge en cas de rappel de lot ;
- Les documents annexés au circuit.

A chaque étape des essais cliniques, des procédures, modes opératoires et enregistrements ont été créés ou mis à jour, afin d'assurer un système documentaire de qualité et une traçabilité des essais présentés dans la « nomenclature des essais cliniques ».

Dans le diagramme ci-dessous (Figure 8) est repris tous les modes opératoires (vert) et leurs enregistrements (jaune) pour chaque étape décrite ci-dessus

En comparant par rapport à la nomenclature des essais cliniques industriels (annexe 5), il est intéressant de remarquer trois éléments :

- De nombreux documents supplémentaires sont nécessaires dans le cas d'un essai institutionnel où l'hôpital est promoteur. Ainsi, une formation à ces documents doit être faite aux intervenants.
- Certaines étapes sont remplacées. Par exemple l'étude de faisabilité remplace le mode opératoire « résumé de l'étude », l'évaluation des surcouts est remplacée par l'estimation d'un budget...
- Et enfin les étapes communes aux deux types d'essais (étapes 10 à 14) ont un système documentaire quasiment identique qui ne nécessite pas de mise à jour et par extension pas de formation du personnel. Ces éléments sont en italiques dans le schéma.

Procédure Générale des Essais Cliniques		
étape 1 à 3	Etude de faisabilité	
		Enregistrement étude de faisabilité
étape 4	Constitution du dossier de l'essai	
		Grille d'aide à l'estimation du budget
		Suivi des dépenses EC institutionnels
étape 5	Mise en place d'un essai clinique	
	Gestion pharmaceutique de l'étude	
		<i>Modèle de résumé d'étude</i>
		<i>Liste personne habilitées à dispenser</i>
	Mise en place dans les centres associés	
étape 6	Préparation des médicaments expérimentaux	
		Fiche de fabrication et contrôle des gélules
		Modalité de préparation du ME/ placebo
		Fiche de réalisation de préparation
		Fiche de réalisation des coffrets
	Préparation des traitements par le service clinique	
		Fiche de traitement des préparations hors protocoles
		Liste des personnes hors protocoles formées
		Attestation du référent hors protocole
		Fiche d'instruction et suivi de reconstitution
étape 7	Contre étiquetage	
		Etiquettes
		Fiche d'enregistrement du CE de l'étude
étape 8	Approvisionnement et distribution des centres	
		Bordereau livraison-accusé de réception
		Fiche de demande de réapprovisionnement
		Registre d'approvisionnement de l'étude
		Comptabilité des essais

étape 9	Dispensation de l'EC	
		<i>Validation et dispensation d'une ordonnance médicament expérimental</i>
		<i>Gestion et dispensation de l'étude</i>
		<i>Fiche de suivi des patients</i>
		<i>Liste des patients inclus</i>
		<i>fiche de suivi des stocks en fct de l'étape concernée</i>
		<i>Fiche de dispensation par patient</i>
		<i>Planning de dispensation des EC</i>
	Ordonnance	
		<i>Ordonnance nominative Coffret</i>
		<i>Ordonnance type</i>
		<i>Ordonnance ambulatoire</i>
	Dispensation globale	
		<i>Formulaire de dispensation global</i>
		<i>Mise en dotation</i>
		<i>Gestion des traitements de dispensation globale</i>
	Gestion de stock	
étape 10	Suivi de l'étude	
		<i>Gestion des lieux de stockage</i>
		<i>Zone de stockage</i>
	Gestion des déviations de températures	
		<i>Fiche de suivi des températures</i>
		<i>Suivi des déviations de températures</i>
		<i>Lecture des sondes TESTO</i>
		<i>Lecture des sondes TEMPTALE</i>
		<i>Lecture sirius</i>
	Suivi des péremptions	
		<i>Suivi des péremptions</i>
étape 11	Destruction des produits de l'étude	
		<i>Modèle de certificat de destruction</i>
		<i>Suivi des destructions</i>
étape 12	Clôture	
étape 13		<i>Enregistrement de l'archivage</i>
étape 14	Gestion des documents de l'étude	
		<i>Suivi des essais cliniques</i>
		<i>Bilan d'activités</i>
		<i>Nomenclature des essais</i>
		<i>Liste des documents qualité</i>
		<i>Organigramme des essais cliniques</i>
		<i>Liste des identifiants du secteur essais cliniques</i>

Figure 8 : Nomenclature des essais cliniques institutionnels

L'essai clinique est alors terminé et le logigramme des essais cliniques institutionnels terminé (Figure 9).

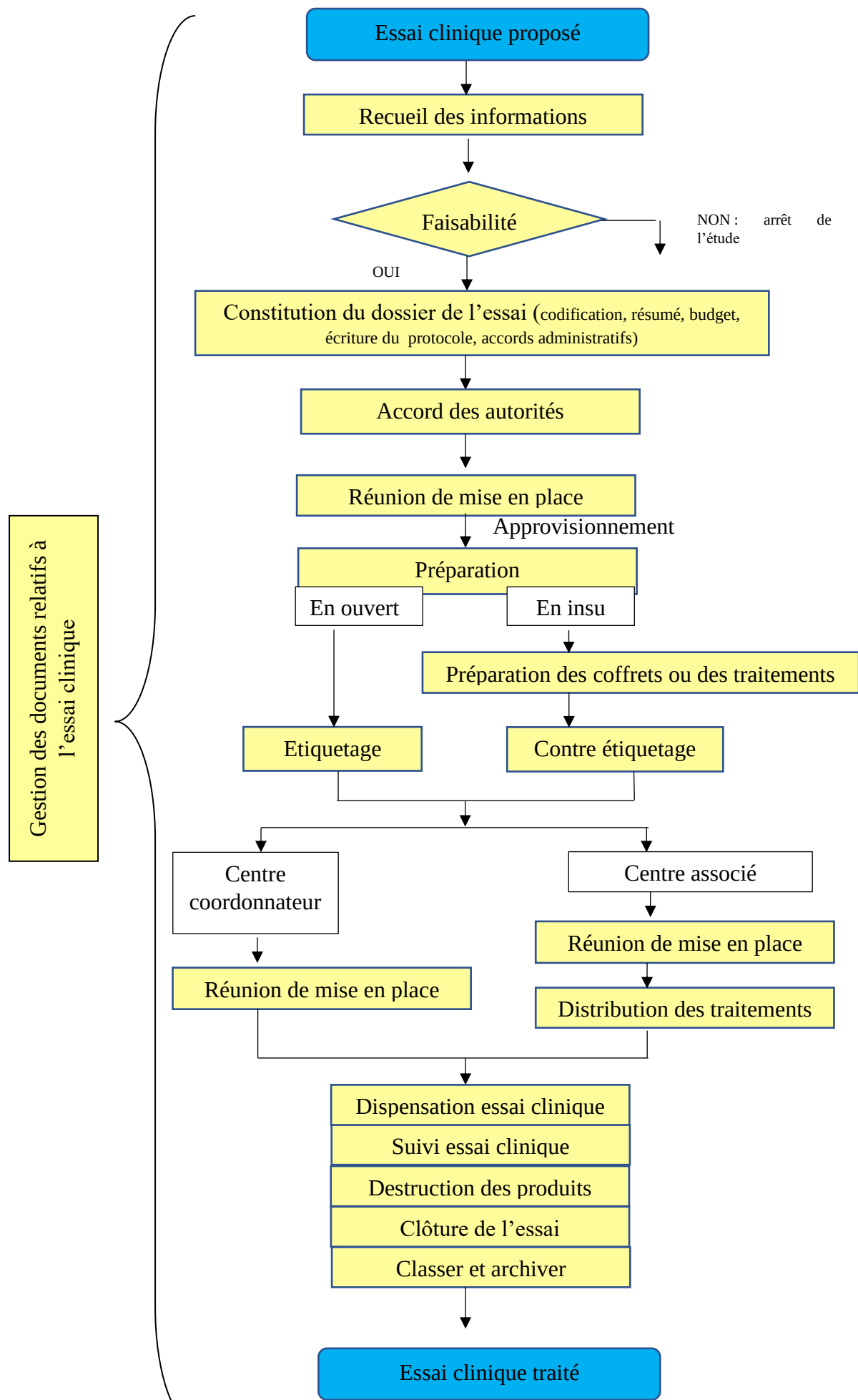


Figure 9 : Logigramme des essais cliniques institutionnels

3. Analyse

3.1. Audit documentaire

Les systèmes documentaires des essais cliniques institutionnels et industriels décrivent exhaustivement, en conformité avec la réglementation, l'ensemble des opérations conduisant à la gestion des traitements pour un essai clinique à la Pharmacie de l'Hôpital. Ces systèmes sont appliqués à l'ensemble des personnes habilitées à participer à un essai clinique dans le service de la pharmacie de l'hôpital quel que soit l'étape. Sa bonne application stricte est sous la responsabilité des différents intervenants et du Pharmacien Responsable des essais cliniques.

Suite à l'écriture des procédures pour les essais cliniques institutionnels et l'étude approfondie de la réglementation, l'équipe pharmaceutique a émis un doute sur la conformité documentaire (et donc réglementaire) de certains essais cliniques. En effet, les contraintes nombreuses, le personnel parfois en surcharge de travail et les essais très différents pourraient amener les équipes pharmaceutiques à omettre des étapes dans un système documentaire très important. Quel outil mettre en place afin d'étudier la conformité documentaire des essais cliniques à l'hôpital ?

3.1.1 Objectif et Méthode

Avant de choisir un outil qualité, plusieurs éléments sont à prendre en compte. Il faut un outil permettant :

- d'étudier **objectivement** ce qui est fait en pratique à l'hôpital ;
- d'avoir un **aperçu** des différents services d'essai clinique ;
- de vérifier **tous** les documents qualité à chaque étape ;
- de lister de manière **exhaustive** tous les requis du système document de la pharmacie ;
- à n'importe quel **membre du service** pharmaceutique de pouvoir évaluer la qualité documentaire de son essai quand il le souhaite ;
- d'être **reproductible** dans le temps pour permettre l'amélioration continue.

Afin de répondre à toutes ces exigences, un audit a été mis en place à partir des Bonnes Pratiques Cliniques en ne conservant que les éléments relatifs à la gestion pharmaceutique. (Annexe 6)

Les BPC constituent un guide pour les essais de médicaments. En effet, ils exposent les exigences en matière de planification, de mise en place, de conduite et d'archivage des

données. Ainsi il est possible de garantir la qualité et la crédibilité des données, la protection des droits et l'intégrité des personnes. Il définit les responsabilités des acteurs et principalement du promoteur et de l'investigateur.

La grille d'audit rédigée suit le plan des BPC et reprend les éléments suivants (Annexe 6) :

- les documents nécessaires à la recherche : liste exhaustive ;
- la formation du personnel : initiale et continue ;
- le rôle de l'investigateur : liste de délégation des tâches, gestion des ordonnances, formation du personnel aux essais ;
- la conformité des locaux ;
- une analyse des enregistrements avec les données à compléter ;
- la procédure de levée d'insu ;
- le rôle du promoteur ;
- la fabrication : étiquetage et conditionnements ;
- le stockage : conditions et gestion des excursions ;
- la mise à disposition des médicaments : présence de procédures exhaustives ;
- les enregistrements de la distribution à la destruction.

Afin de voir la performance du système documentaire, sept essais cliniques sont sélectionnés et analysés à partir de la grille d'audit.

L'audit est effectué sur un essai clinique institutionnel et un industriel du secteur hospitalisation, ambulatoire et de l'URCC. Un dernier essai industriel de mis en dotation est étudié pour vérifier la conformité de la grille d'audit sur ce type d'essai.

Les essais sont choisis par les pharmaciens responsables des essais cliniques de leurs secteurs.

Pour l'URCC, le choix s'est porté sur un essai institutionnel qui a eu des difficultés à se mettre en place et où le pharmacien souhaitait un état des lieux. Quant à l'industriel, le pharmacien a choisi un essai « classique ». Pour le secteur, hospitalisation et la mise en dotation, des essais « types » sont choisis. Et enfin en ambulatoire, un essai clôturé (institutionnel) et un essai en cours « type » sont soumis à l'audit.

Par confidentialité les essais sont renommés :

Tableau 5 : Appellation des essais cliniques sélectionnés pour l'audit

	Industriel	Institutionnel
Hospitalisation	A	B
URCC	C	D
Ambulatoire	E	F
En dotation	G	/

La grille d'audit est remplie à partir du classeur de l'essai présent à la pharmacie, des classeurs de l'étude gardés dans les locaux de stockage des produits, de l'analyse de produits de l'essai et d'une inspection des lieux de stockage.

Les cases de la grille d'audit ont été cochées à partir du code couleur suivant :

- en vert, les items sont conformes aux exigences.
- en orange, l'essai n'est pas concerné. Soit l'essai est en cours, soit les éléments ne sont pas nécessaires dans l'essai.
- et en rouge, les éléments sont non conformes, ce qui nécessitent une action corrective et préventive.

3.1.2 Résultats et actions correctives

Une fois les grilles d'audits complétées pour les sept essais, la partie d'analyse des résultats débute.

La puissance de l'audit est assez faible car peu d'essais ont été sélectionnés. Mais la diversité des essais permet d'avoir une vue d'ensemble des essais et de pouvoir déceler les points faibles majeurs du système documentaire. C'est une première approche qui nécessitera des améliorations par la suite.

Les résultats sont regroupés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 6 : Résultats de l'audit concernant la gestion des documents relatifs à la RBM

	A	B	C	D	E	F	G
Documentation avant RBM :							
- Brochure Investigateur ou RCP ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- contrat et convention signé (PUI, labos...) ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- modèles d'étiquettes instruction ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- instructions concernant la détention, le conditionnement, la dispensation et l'utilisation des médicaments expérimentaux et des matériels, nécessaires à la recherche ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- documents d'expédition et de réception ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- certification de libération des lots de la personne qualifiée ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- procédure de levée d'insu ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- code de randomisation en urgence ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- description de l'attribution des traitements ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- titre et objectif de la recherche ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- identité des investigateurs et du ou des lieux concernés par l'établissement ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- date de début de recherche et durée ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- éléments du protocole utiles pour la détention et la dispensation ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- renseignements relatifs au Médicament Expérimental.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Documents pendant RBM :							
- MAJ de la BI ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- Documentation concernant l'expédition et la réception des ME et du matériel ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- documents de gestion et de comptabilité des ME sur le lieu de recherche.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Documents après RBM :							
- documents finaux de gestion et de comptabilité des ME sur le lieu de recherche ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- documents de destruction des ME ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- lettre de clôture.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

La plupart des essais comportent tous les documents obligatoires dans les essais cliniques dans le classeur de l'étude. Mais une copie de tous ces documents doit se trouver dans le classeur de l'étude conservée à la pharmacie, ce qui n'est la plupart du temps pas le cas.

→ Action préventive : Faire une « check list » de tous les documents nécessaires pour la mise en place d'un essai clinique.

Une procédure interne à la pharmacie doit être rédigée au début de l'étude. Il n'existe pas de document harmonisé entre les services. Les informations contenues dans la procédure varient en fonction des intervenants présents lors de la réunion de mise en place. Pour cette raison des informations telles que la durée de début et de fin et la procédure de levée d'insu sont absentes dans certaines procédures.

→ Action corrective : Faire une procédure interne à la pharmacie harmonisée comprenant tous les requis réglementaires souhaités.

- Les documents administratif et réglementaire :

Tableau 7 : Résultat de l'audit concernant la gestion des documents administratifs et réglementaires

	A	B	C	D	E	F	G
Chaque essai clinique possède les informations suivantes -un protocole clair et détaillé ; -un avis favorable du CPP ; -l'autorisation de l'ANSM ; -modèle de consentement libre et éclairé de la personne ; -toutes les données relatives à la recherche sont enregistrées, gérées et conservées de manière à pouvoir être précisément rapportées, interprétées et vérifiées ; -la confidentialité est respectée.	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
<u>CPP :</u> -Tous les essais ont un CPP mentionnant notre centre ; -Aucun avis formulé par un comité d'éthique étranger ou international ne remplace le CPP (non valable pour la recherche clinique en France). Pour une promotion internationale, le CPP présent dans le dossier est français.	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Le modèle de consentement libre et éclairé de la personne est manquant dans de nombreux essais.

→ Action préventive : ajouter les documents « réglementaires » à la check list.

La confidentialité, obligatoire dans les essais cliniques, n'est respectée dans aucun des essais effectués à l'URCC et dans peu d'essais en hospitalisation. En effet, les initiales et le nom des patients sont écrits respectivement dans les secteurs hospitalisation et URCC.

En exposant cette situation aux pharmaciens en charge de l'URCC, un point pertinent a été soulevé : « peut-on risquer de donner un mauvais traitement en cancérologie en anonymisant les prescriptions ? » En effet, les doses en cancérologie sont adaptées à chaque patient et un mauvais dosage peut avoir des conséquences graves sur le patient.

Cette question a été discutée en réunion hebdomadaire du service et les conclusions suivantes en ont été tirées :

- L'absence de confidentialité est une sécurité pour les patients ;
- Les moyens humains et matériels ne permettent pas une anonymisation sûre des essais cliniques ;
- Les intervenants tenteront au mieux de respecter la confidentialité exigée par les BPC mais ne mettront pas en jeu la sécurité des patients.

- La formation du personnel :

Tableau 8 : Résultat d'audit concernant la formation du personnel

	A	B	C	D	E	F	G
Les professionnels travaillant dans les EC ont les compétences appropriées							
-une formation initiale (diplôme),	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
-une formation continue,	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
-une activité professionnelle continue.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
 - Pour l'ensemble du personnel impliqué dans la recherche ou assurant la continuité des services de soins (jour, nuit, garde), l'investigateur :							
– s'assure que le personnel est informé de façon adéquate sur le protocole, sur le ou les médicaments expérimentaux et a bien compris les fonctions qu'il doit remplir dans le cadre de la recherche ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
– s'assure que les autres départements ou services impliqués dans la réalisation pratique de la recherche sont informés de la mise en œuvre de cette recherche et détermine avec eux des procédures opératoires spécifiques. = traçabilité de la formation du personnel pharmaceutique impliqué dans l'étude présente dans le dossier	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

La formation des intervenants dans les essais cliniques industriels est effectuée par les laboratoires. Un tableau de formation à l'étude est intégré au classeur de l'étude. Dans le cas des essais cliniques institutionnels, aucun document ne prouvait (avant écriture des enregistrements) la formation des intervenants à l'étude. Ces derniers sont formés à l'étude par le pharmacien mais aucune trace écrite ne le prouve.

➔ Action préventive : Faire un tableau de formation du personnel pour chaque étude.

- L'investigateur et le respect du bon fonctionnement de l'essai :

Tableau 9 : Résultat de l'audit concernant le rôle de l'investigateur

	A	B	C	D	E	F	G
<u>Investigateur :</u>							
- Les investigateurs habilités à signer les ordonnances sont déclarés;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- la pharmacie possède une liste des investigateurs déclarés dans le dossier ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
-Les ordonnances sont toutes signées par les investigateurs ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
-L'investigateur est responsable sur le lieu de recherches de la gestion des médicaments expérimentaux. Le dossier comprend une liste de délégation des tâches signée par l'investigateur ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- L'investigateur dispose, pour la durée prévue de la recherche,							
- de personnel compétent en nombre suffisant. Les CV des pharmaciens sont présents dans le dossier de l'EC,	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- et de conditions matérielles et techniques (y compris de laboratoire) adaptées à la recherche et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
-La PUI est conforme aux dispositions des articles L. 5126-5 et L. 5126-11 du code de la santé publique.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
-L'investigateur et le pharmacien assurant la gérance de la pharmacie à usage intérieur lorsque la recherche est conduite dans un établissement disposant d'une pharmacie à usage intérieur mettent en place, en collaboration avec le promoteur, un système qui permet de s'assurer :							
- que les réceptions de médicaments dans le lieu de recherches sont enregistrées ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- qu'un inventaire des médicaments stockés, dispensés, utilisés et retournés dans le lieu de recherches est établi ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- que l'observance des traitements par chaque personne se prêtant à la recherche ainsi que les retours au promoteur ou toute alternative pour la gestion des médicaments non utilisés font l'objet d'une documentation appropriée.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
La documentation comporte notamment							
- les dates,	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- les quantités,	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- les numéros de lot,	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- les dates de péremption et,	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- les numéros de code uniques attribués aux médicaments expérimentaux et aux personnes se prêtant à la recherche.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Des investigateurs sont désignés pour chaque étude. Seuls ces derniers sont autorisés à signer les ordonnances des essais. Afin de pouvoir vérifier les signatures, la pharmacie doit posséder une liste de tous les investigateurs déclarés dans le dossier. Or dans les essais étudiés certains ne possédaient pas cette liste, et dans presque tous les essais les ordonnances n'étaient pas signées par les investigateurs mais leurs internes ou d'autres médecins du service.

- ➔ Action corrective : ne plus autoriser d'ordonnances non signées par les investigateurs.
- ➔ Action préventive : ajouter la liste des investigateurs dans la check list des documents.

L'investigateur doit aussi faire parvenir une liste de délégation des tâches à la pharmacie.

- ➔ Action préventive : ajouter la liste de délégation des tâches à la check list.

Le CV des pharmaciens impliqués dans l'essai clinique doit être présent dans les dossiers de l'essai clinique.

- ➔ Action préventive : un classeur investigateur regroupant tous les CV des intervenants en essai clinique a été créé. Il permet à la personne en charge du dossier d'un nouvel essai clinique d'intégrer les CV des intervenants concernés par l'essai dans le classeur de l'étude de manière simplifiée.

- Les enregistrements :

Tableau 10 : Résultats de l'audit concernant la conformité des enregistrements

	A	B	C	D	E	F	G
-Les enregistrements relatifs aux entrées et aux sorties de médicaments sur le lieu initial comportent les informations suivantes :							
- la date d'entrée ou de sortie ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- le code de référence de la recherche ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- le nom et l'identification du médicament et son dosage si l'essai est conduit en ouvert ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- le numéro de lot et/ou de code des médicaments ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- la quantité reçue et mise à disposition ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- les noms et adresses du fournisseur et de l'investigateur destinataire ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- le code d'identification de la personne qui se prête à la recherche ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- et toute information nécessaire au suivi des médicaments expérimentaux dans le cadre de la recherche.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

La gestion des médicaments est majoritairement conforme aux BPC. Mais quelques informations manquent telles que le numéro de lot d'un essai et les dates de péremption pour deux essais.

Quant aux enregistrements, ils sont aussi conformes aux BPC mais certains éléments sont absents de certains essais (date d'entrée et de sortie) voir de tous les essais (le nom et adresse du fournisseur et de l'investigateur destinataire).

Pour les essais cliniques industriels ces documents sont fournis par les industriels et varient d'un essai à l'autre. Pour les institutionnels, les pharmaciens en charge se basent sur des modèles.

→ Action préventive : la mise en place d'un document unique permettrait d'éviter les oublis de certains industriels et d'harmoniser les documents à tous les essais cliniques. Cela permet aux intervenants de travailler sur des documents maîtrisés. Exécuter les essais avec des documents différents pour chaque essai demande une adaptabilité permanente et est cause d'oubli et d'erreur.

Par ailleurs, peu d'essais ont été audités. Ces informations manquantes ont été détectées mais d'autres essais auraient peut-être mis en lumière d'autres oublis. Un document unique harmoniserait les pratiques et serait gage de qualité.

- Le rôle du promoteur dans le bon fonctionnement de l'essai :

Tableau 11 : Résultat de l'audit concernant le rôle du promoteur

	A	B	C	D	E	F	G
-Le promoteur est responsable de la mise en place et du suivi d'un système qualité (assurance et contrôle de la qualité), comprenant des procédures opératoires standardisées (POS), qui garantit que les recherches biomédicales sont réalisées, que les données sont générées, documentées, enregistrées et rapportées conformément au protocole, aux présentes bonnes pratiques cliniques et dans le respect des dispositions législatives et réglementaires en vigueur.	☐	☒	☒	☐	☒	☒	☐
-Un promoteur peut déléguer une partie ou la totalité de ses fonctions relatives à une recherche, à un organisme prestataire de services ; néanmoins, dans tous les cas, le promoteur demeure responsable de la conformité de la recherche aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur et de la qualité et de l'intégrité des données de cette recherche. L'organisme prestataire	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

de services doit mettre en place un système qualité (assurance et contrôle de la qualité).							
-Le promoteur désigne une personne justifiant d'une compétence technique appropriée et qui est facilement joignable pour prodiguer des conseils sur des questions ou des problèmes d'ordre technique relatifs à la recherche.							
-Les coordonnées des pharmaciens en charge de l'essai sont inscrites dans le protocole. Ils restent joignables pendant la durée de l'essai.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
-Deux pharmaciens sont déclarés dans l'étude, afin d'assurer la permanence.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
<u>Fabrication/Conditionnement/Distribution</u> : CSP L. 5126-1, L. 5126-5 et L. 5126-11							
-Le promoteur est responsable de l'adéquation de la présentation des médicaments expérimentaux à l'usage prévu par le protocole.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
-Il s'assure également que les médicaments expérimentaux sont préparés, étiquetés et, le cas échéant, mis en insu selon les bonnes pratiques dont les principes sont fixés par décision du directeur général de l'ANSM.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
-Le promoteur détermine, le cas échéant, en collaboration avec le fabricant, pour les médicaments expérimentaux,							
- la température ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- les conditions de stockage (par exemple à l'abri de la lumière) ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- les durées de stockage ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- les liquides et les procédures de reconstitution et les dispositifs utilisés pour les administrer, s'il y a lieu ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- la procédure à suivre en cas d'excursion.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Il informe toutes les parties concernées de ces renseignements (par exemple moniteur, investigateurs, pharmaciens...).	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
-Les médicaments expérimentaux sont conditionnés de façon à permettre leur conservation en bon état pendant le transport et le stockage aux points de destination intermédiaires.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
-Le conditionnement extérieur est conçu pour que toute ouverture ou altération intempestive au cours du transport soit facilement décelable.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
-Si un médicament expérimental doit subir des modifications, des	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

données sont disponibles (par exemple stabilité, dissolution comparative, biodisponibilité), avant toute nouvelle utilisation dans un essai clinique, pour prouver que ces modifications n'altèrent pas de manière significative les caractéristiques initiales de qualité du médicament.							
<u>Mise à disposition :</u>							
- Le promoteur ne doit pas mettre les médicaments expérimentaux à disposition dans un lieu de recherches avant d'avoir obtenu l'avis favorable du CPP concerné et l'autorisation de l'ANSM pour la participation de ce lieu dans la recherche.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
-Le promoteur s'assure que des procédures écrites comportent des instructions à suivre lors de la gestion et du stockage des médicaments expérimentaux ainsi que la documentation s'y rapportant.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Les procédures doivent prévoir des modalités adéquates et garantir de bonnes conditions de sécurité lors							
- de la réception,	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- la manipulation,	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- le stockage et,	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- la dispensation des médicaments expérimentaux,	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- le retour par les personnes qui se prêtent à la recherche des médicaments non utilisés auprès de l'investigateur et,	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- le retour de ces médicaments au promoteur (ou toute autre alternative autorisée par le promoteur concernant la destruction des médicaments).	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
-Le promoteur :							
a) S'assure que les médicaments expérimentaux sont mis à la disposition des investigateurs en temps voulu ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
b) Tient à jour et conserve une documentation de :							
- l'expédition,	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- de la réception,	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- du retour et,	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
-de la destruction des médicaments expérimentaux (voir également chapitre 8 de la présente annexe) ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
c) Met en place, éventuellement en collaboration avec le fabricant (ou l'importateur), un système lui permettant de rappeler ou de retourner les médicaments expérimentaux et consigne ces opérations (par exemple rappel de médicaments défectueux, retours de médicaments non utilisés après la fin de la recherche, retour des médicaments périmés) ;	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
d) Met en place un système pour faire détruire les médicaments non utilisés et pour documenter cette destruction à l'aide d'une	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

procédure adaptée.							
-Le promoteur (pour les essais avec préparation hospitalière) veille à ce que soient conservés, éventuellement en collaboration avec le fabricant (ou l'importateur), des échantillons de chaque lot de médicaments expérimentaux conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (notamment aux principes de bonnes pratiques de fabrication) pour pouvoir, si cela s'avère nécessaire, confirmer les spécifications des médicaments.	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐
-Le promoteur déclare à ANSM et au CPP concerné les suspicions d'effets indésirables graves inattendus et les faits nouveaux conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (prévues notamment à l'arrêté du 24 mai 2006 fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain).	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒
-Dans les cas des essais en aveugle, il existe des procédures de tirage au sort (liste de randomisation).	☒	☒	☐	☒	☐	☒	☒
-La levée de l'insu n'a lieu que dans les conditions décrites dans le protocole.	☒	☐	☐	☐	☐	☒	☒
-Il existe une procédure à suivre en cas de levée d'aveugle.	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☒

Dans la procédure interne, deux pharmaciens (noms et contacts doivent être déclarés. Ainsi en cas d'absence d'un pharmacien, un autre reste joignable.

➔ Action corrective : déclarer deux pharmaciens dans l'étude ainsi que leurs coordonnées.

Les étapes de fabrication, conditionnement, fabrication et mise à disposition sont très bien effectuées à la pharmacie de notre hôpital.

Lors de la réunion de mise en place, l'équipe doit veiller à ce que les procédures d'excursions de température, de levée d'insu, de retour et de destruction soient bien définies avec le promoteur et écrites dans la procédure interne de la pharmacie et présentes dans le dossier de l'étude.

➔ Action corrective : ajouter les durées de stockage, la gestion des excursions de températures, de levée d'insu, de retour et de destruction dans la procédure des essais. Une nouvelle procédure conforme aux BPC est à rédiger à partir des procédures internes existantes.

- Au cours de l'étude

Tableau 12 : Résultat de l'audit concernant le suivi de l'essai

	A	B	C	D	E	F	G
<u>Au cours de l'étude :</u>							
- Les relevés de températures sont imprimés tous les mois et gardés dans un classeur.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
- Les modifications de posologie ou de prise en charge thérapeutique sont bien documentées pour chaque personne se prêtant à la recherche.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Les internes sont en charge d'archiver une fois par mois les relevés de température dans un classeur dédié.

- ➔ Action préventive : Bien former les internes sur le suivi quotidien des températures et leur archivage une fois par mois dans le classeur dédié.

3.1.3 Conclusion

Cet audit a permis de voir les points faibles du système documentaire de l'hôpital. Quatre documents ont été créés suite à cet audit pour favoriser l'harmonisation des documents :

- Une check list de tous les documents nécessaires pour mettre en place un essai clinique (Annexe 7) ;
- La procédure interne de la pharmacie mise à jour ;
- Un tableau de formation du personnel ;
- Une balance des stocks unique commune aux essais institutionnels et industriels (Annexe 8).

3.2. Evaluation des connaissances

La rédaction des procédures, modes opératoires et enregistrements des essais cliniques institutionnels a rappelé aux équipes pharmaceutiques l'exigence de la réglementation des essais cliniques mais a aussi mis en lumière les nouvelles missions associées à la promotion d'un essai par l'Hôpital. En effet, les étapes supplémentaires d'étude et de préparation des traitements nécessitent une formation du personnel et une prise en main des nouveaux documents qualité. En parallèle de cette rédaction, l'audit interne documentaire a révélé quelques points faibles dans la gestion des documents relatifs aux essais ainsi que sur certaines étapes des essais. Les pharmaciens en charge des essais se sont alors interrogés sur les connaissances de leurs équipes et ont souhaité développer un test afin d'évaluer les connaissances de tous les membres de l'équipe pharmaceutique.

3.2.1 Objectif

Afin d'évaluer les connaissances des équipes, deux grilles d'évaluation des connaissances des bonnes pratiques cliniques ont été élaborées.

Ces tests d'évaluation rédigés auront trois objectifs :

- Pouvoir être réalisé par tous les intervenants des essais cliniques (internes, pharmaciens, préparateurs, ARC...).
- Permettre un aperçu des connaissances actuelles et ainsi permettre une « remise à niveau ». Cette démarche s'inscrit dans la formation continue exigée par les BPC.
- Servir de test d'évaluation pour une formation initiale à l'arrivée de nouveaux intervenants. Les BPC exigent aussi une traçabilité de la formation initiale. Lors de la mise en place d'un essai les pharmaciens doivent avoir complété la formation BPC, mais aucune exigence ne s'applique aux préparateurs et aux internes. Ce test nous permettra donc de former et tracer la formation de tout le personnel intervenant sur les essais cliniques dans la pharmacie.

Les pharmaciens responsables des essais cliniques, sont légalement et éthiquement responsables de la bonne conduite de leurs essais. Les autres intervenants : préparateurs, ARC, internes et le personnel administratif, sont sous la responsabilité des pharmaciens. Ils doivent être formés à leurs activités dans le respect des bonnes pratiques. Ainsi dans le test rédigé, les pharmaciens et internes doivent être en mesure de répondre à toutes les questions tandis que les autres intervenants aux questions concernant les activités et les secteurs dans lesquels ils ont été formés.

3.2.2 Méthodologie :

Deux tests ont ainsi été élaborés : un pour les pharmaciens et les internes (Annexe 9) et un second destiné aux autres intervenants (préparateurs et agent administratif) (Annexe 10). Les questions ont été basées sur les exigences des bonnes pratiques cliniques et la connaissance des procédures en cours dans le secteur des essais cliniques de la pharmacie.

Pour chaque test, l'individu doit remplir son statut/qualification : interne, pharmacien, agent administratif, préparateur ou autres ainsi que son expérience dans le secteur des essais cliniques (de moins de 6 mois à plus de 5 ans).

Afin de conserver une cohérence avec les manuels Qualité des essais cliniques industriels et institutionnels, le plan du test suivra le déroulement d'un essai clinique du recueil des données jusqu'à l'archivage. Les principales parties abordées sont :

- Les généralités ;
- La mise en place de l'essai ;
- La préparation ;
- L'étiquetage ;
- La réception ;
- La distribution ;
- La dispensation ;
- Les conditions de stockage ;
- La destruction des produits et archivage de l'essai ;
- Le suivi de l'essai et gestion documentaire ;
- La pharmacovigilance.

Les questions rédigées concernent à la fois les étapes communes des essais cliniques industriels et institutionnels ainsi que les spécificités de chacun de ces essais.

Durant les mois de septembre et d'octobre 2017, les tests (en annexe 9 et 10) ont été soumis à l'équipe pharmaceutique.

Toute l'équipe a répondu au questionnaire. Les tests d'évaluation des connaissances ont été complétés par :

- 8 pharmaciens
 - 5 internes
- 
- Annexe 9

- 8 préparateurs
 - Et un agent administratif
- 
- Annexe 10

Au vu du faible nombre de participants, **les résultats ne peuvent pas être analysés statistiquement**. Cette étude aura une portée descriptive afin de repérer les forces et faiblesses de la formation.

Afin de suivre la formation initiale et continue des intervenants en EC, une fiche de traçabilité de réalisation et de validation du test (Annexe 11) a été créée et devra être implémentée dans le service d'essai clinique.

3.2.3 Résultats

Les tests soumis à l'équipe pharmaceutique ont été évalués en deux parties distinctes : dans un premier temps celui destiné aux préparateurs et agent administratif a été analysé puis celui destiné aux internes et aux pharmaciens.

Des tableaux reprenant tous les résultats des tests d'évaluation sont présentés en annexes 12 et 13.

Les réponses aux questions sont analysées selon deux variables.

- L'évaluation du taux de bonne réponse par question (pour tous les participants).
- L'évaluation du taux de bonne réponse pour chaque participant (sur l'ensemble du test).

Concernant l'évaluation des questions, un barème a été adapté en fonction du nombre de réponses attendues et du nombre de fautes par question, comme présenté ci-dessous :

Tableau 13: Barème en fonction du nombre de réponse(s) attendue(s) en fonction du nombre de fautes

Nombre de fautes Nombre de réponses attendues	0	1	2	3	4	5	6	8
8	1	0.87	0.75	0.60	0.38	0.25	0.13	0
6	1	0.85	0.7	0.55	0.4	0.2	0	/
5	1	0.8	0.6	0.4	0.2	0	/	/
4	1	0.75	0.5	0.25	0	/	/	/
3	1	0.7	0.3	0	/	/	/	/
2	1	0.5	0	/	/	/	/	/
1	1	0	/	/	/	/	/	/

Après la notation de chaque question pour chaque participant, plusieurs données sont calculées :

- le nombre de bonnes réponses **pour chaque question**. Ce nombre correspond au taux de bonne réponse pour tous les participants à une question donnée. La somme maximale est de 9 pour les préparateurs et 13 pour les pharmaciens et les internes (correspondant aux nombres de participants par test).

Ce taux de bonne réponse est ensuite exprimé **en pourcentage de réponse correcte** puis en pourcentage de réponse correcte ajustée. Le **pourcentage de réponse correcte ajustée** prend en compte l'absence de réponse des participants. Le pourcentage est calculé sur le nombre de participants ayant répondu à la question et non sur le nombre de participants total. Cette valeur permet de **supprimer le biais de non réponse**. Les questions où les participants non pas répondu sont indiquées en rose dans les tableaux en annexes 12 et 13.

L'analyse des données par question permet de mettre en relief les éléments du processus des essais cliniques non maîtrisés par la majorité du service et ainsi d'ajuster la formation des équipes.

- La note obtenue pour **chaque participant**, Le taux obtenu correspond à la somme des bonnes réponses pour toutes les questions par participant. Ce résultat est ensuite

ramené en pourcentage. De la même manière, un pourcentage ajusté est calculé en retirant les réponses où l'individu n'a pas répondu

Ce résultat permet de calculer le taux de réponses correctes sur le nombre de réponses auxquelles les intervenants ont réellement répondu. Cela permet d'éliminer le biais de non-réponse et de mettre en valeur le pourcentage de questions non répondues dans les deux tests.

Ainsi, nous pouvons comparer les taux de bonnes réponses chez les pharmaciens et les internes par rapport aux préparateurs et agent administratif.

Une variable est prise en compte dans l'analyse de ces tests : la **qualification de l'intervenant et son expérience dans le domaine**. Les participants peuvent être pharmacien, interne, préparateur ou agent administratif avec une expérience variant de moins de 6 mois à plus de 5 ans dans l'activité des essais cliniques. Cela nous permet d'analyser les réponses en fonction de l'expérience de l'individu dans le secteur.

Au cours de l'analyse des résultats, le terme « préparateurs » regroupera les préparateurs et l'agent administratif et le terme « pharmaciens » les internes et les pharmaciens.

3.2.3.1. Analyse du test réalisé par les préparateurs et l'agent administratif

A. Analyse du pourcentage de bonnes réponses :

Sur l'ensemble des tests, **le pourcentage moyen de bonne réponse est de 50%**. Quant au pourcentage ajusté moyen, il est de 64%. Il y a un taux important de non réponse chez les préparateurs. Les résultats du test chez les « préparateurs » sont présentés en Annexe 12.

- **Les éléments acquis** par les « préparateurs » sont les généralités sur les essais cliniques, la mise en place de l'essai, le ré-étiquetage, la dispensation et une partie du retour.
 - La majorité des intervenants (71%) est sensibilisée aux différences entre les essais cliniques institutionnels et industriels.
 - Les participants (63%), sont capables lors de **la mise en place d'un essai**, de trouver les informations nécessaires dans le résumé de l'étude.
 - 82% des préparateurs maîtrise le **ré étiquetage**. Ils savent qu'une double vérification est nécessaire et que l'un des vérificateurs doit être pharmacien. Il faudra veiller à rappeler que le pharmacien doit avoir au moins un an d'expérience dans le ré-étiquetage.

- L'étape la mieux comprise des essais est la **dispensation** au patient :
 - 89% des intervenants délivrent la bonne quantité de médicament aux patients. Les préparateurs savent analyser une ordonnance afin de donner la bonne dose au bon patient. Un des intervenants (avec une expérience de 1 à 5ans) ne délivre qu'un seul flacon au lieu des deux nécessaires au patient. En effet, l'ordonnance indique que le patient prend deux gélules par jour et que les flacons contiennent 30 gélules.
 - De plus, les ordonnances sont correctement remplies lors de la dispensation avec un taux de 69%. Cinq préparateurs complètent 100% des mentions réglementaires obligatoires. Seul un préparateur n'a inscrit que 25% des mentions. Et deux préparateurs n'ont pas répondu à la question. Parmi ces trois préparateurs, deux sont arrivés il y a moins d'un an et un possède une expérience de 1 à 5ans.
 - Enfin, lors de la dispensation des flacons, quatre préparateurs remplissent toutes les mentions obligatoires sur les flacons (numéros de flacon et date de dispensation), tandis que deux omettent d'inscrire les informations concernant le patient. 87% des intervenants remplissent les mentions obligatoires sur le flacon. Cette étape semble maîtrisée mais le taux de réponse est élevé et fait passer le pourcentage de bonnes réponses à 58%.
- La dernière étape du **retour** est en partie maîtrisée. La zone dédiée au retour des médicaments des patients est connue à 64%. Comme la majorité des questions, ce taux est biaisé par le taux de non réponse de 20%.
- **Les compétences les moins bien acquises** par les préparateurs sont la réception et la gestion des documents.
 - La **réception** est le point le plus critique de ce test. Seulement 11% des intervenants utilisent une feuille de stock par lot, les erreurs de stock et de péremption sont alors possibles.
 - Un autre point sensible des essais semble être la **gestion des documents**. Comme soulevé lors de l'audit documentaire, beaucoup de documents sont nécessaires dans un essai et seulement 39% des préparateurs savent où rechercher l'information ou le document.

- Il y a aussi des étapes effectuées de **manière hétérogène** au sein du service : la dispensation et les retours.
 - Lors de la dispensation 44% délivre le deuxième feuillet de l'ordonnance (ou la photocopie) ainsi que les conseils associés. Ces informations sont exigées par les BPC. Par ailleurs, 50% des intervenants écrivent la date du retour sur les flacons, conformément à la réglementation lors du retour.
 - L'analyse de l'ordonnance est bien effectuée concernant la dispensation des traitements mais la vérification de l'investigateur est oubliée dans 44% des cas. Pour rappel, seuls les investigateurs déclarés peuvent signer les ordonnances.
 - La dernière étape critique pour les retours est le remplissage des documents de l'essai. Seulement 47% des intervenants remplissent la balance de stock correctement mais le taux de non réponse est si élevé que le pourcentage de bonne réponse pour cette question est de 15.6%.

B. Analyse en fonction de la qualification des intervenants :

L'agent administratif répond avec plus de 85% de bonne réponse au test de formation, il maîtrise toutes les étapes du processus et permet au service d'être en conformité avec les BPC.

Quant aux préparateurs interrogés, ils sont tous arrivés dans les cinq dernières années sauf un préparateur arrivé il y a moins de un an. Les missions des préparateurs sont variées et leur investissement dans le service d'essai clinique hétérogène.

- Concernant les préparateurs présents depuis 1 à 5 ans, ils possèdent entre 18 % et 70% de bonne réponse avec une moyenne de 54%.
- Les préparateurs arrivés il y a moins de un an, obtiennent 34 et 41% de réponses correctes.

Ces résultats montrent que la formation de l'équipe de préparateurs dans notre service est hétérogène et paraît insuffisante. Elle nécessite une actualisation rapidement.

3.2.3.2. Analyse du test réalisé par les internes et les pharmaciens

A. Analyse du pourcentage de bonne réponse :

Le pourcentage moyen de bonnes réponses sur l'ensemble du test est de 64% avec seulement 5% de non réponse. Les résultats du test sont présentés en annexe 13.

- Les « pharmaciens » maîtrisent quasiment chaque étape d'un essai clinique :
 - La **réglementation en vigueur** est connue des intervenants, même s'ils ne maîtrisent que partiellement (68%) les intitulés des textes. En effet, 77% est informé des décrets de la loi Jardé et des nouveaux types de recherche associés. Ainsi avant la réunion de mise en place de l'essai, 67% a su réunir les documents administratifs et les éléments réglementaires nécessaires à la pharmacie pour les trois types d'essais.
 - Par ailleurs, les « pharmaciens » ont su montrer à 91% qu'ils connaissaient les spécificités des essais cliniques institutionnels et les étapes qui leurs sont propres.
 - Le **contre étiquetage**, réalisé correctement à plus de 80%, est maîtrisé par tous les participants de manière homogène. Hormis deux intervenants, tous ont affirmé qu'il était possible à un nouveau pharmacien assistant d'effectuer le contre étiquetage avec un préparateur. Or les Bonnes Pratiques Cliniques précisent que le pharmacien doit avoir au moins un an d'expérience dans le contre étiquetage.
 - L'étape de **réception** avec le remplissage de la fiche de stock permet aux pharmaciens et aux internes d'affirmer leurs connaissances réglementaires dans ce domaine à plus de 70%. Tous les internes et cinq pharmaciens savent pourquoi une nouvelle fiche de stock doit être utilisée. Quant aux trois autres pharmaciens, deux changent de feuille de stock pour chaque essai et l'un n'a pas répondu à cette question.
 - Concernant les **conditions de stockage**, 76% et 66% des intervenants sont respectivement aptes à relever les températures dans le secteur et à gérer les excursions de températures. Un rappel relatif aux excursions autorisées doit néanmoins être institué afin de ne déclarer que les urgences aux promoteurs. En effet, il est intéressant de rappeler à l'équipe qu'« est considérée comme excursion de température, tout enregistrement de température en dehors des conditions normales de stockage pendant une durée supérieure à 1h. Pour les stocks réfrigérés, toute déviation en dessous de 2°C est considérée comme une excursion. »
 - 92% de l'équipe maîtrise le circuit de **destruction** des médicaments au sein de la pharmacie hospitalière et le rôle du promoteur.
 - La **gestion de l'essai** et particulièrement la procédure interne de la pharmacie est très bien maîtrisée (79%). Les connaissances sont très homogènes et tous les intervenants inscrivent minimum 70% des exigences réglementaires dans le protocole des essais.

- **Les compétences les moins bien acquises** par les pharmaciens et les internes sont la dispensation et une partie de la mise en place.
 - La première étape de **mise en place** d'un essai clinique institutionnel est mal connue de l'équipe. Seulement 27% des intervenants réalisent l'étude de faisabilité au bon moment mettant alors en relief que le déroulement de ce type d'essai n'est pas encore maîtrisé par les pharmaciens et les internes.
 - Concernant la question sur les investigateurs autorisés à signer les ordonnances, le taux de réponse est critique (19%). Uniquement les investigateurs déclarés dans l'essai sont autorisés à signer les ordonnances. La dispensation est tout de même bien effectuée puisque le bon produit à la bonne dose est dispensé au patient par l'ensemble des pharmaciens.
- Il y a aussi de nombreuses étapes effectuées de **manière hétérogène** au sein du service.
 - Lors de l'étape de **préparation** des médicaments en cancérologie, 69% répondait avec justesse. Malgré le pourcentage élevé de bonnes réponses, seuls deux intervenants maîtrisent l'ensemble de la préparation.
 - Un peu plus de la majorité (58%) des « pharmaciens » remplissent exhaustivement **l'étiquette** du médicament proposé. Cette étiquette destinée à un médicament de grande taille, requiert toutes les informations. Sur des petits conditionnements, il est possible de limiter les informations sur l'étiquette. Les internes inscrivent avec plus de 75% toutes les informations nécessaires contrairement aux pharmaciens qui se limitent en grande partie aux exigences des conditionnements de petite taille.
 - Concernant la **distribution**, il est possible depuis l'apparition du règlement (UE) No 536/2014 du Parlement Européen et de Conseil du 16 avril 2014, de distribuer des médicaments expérimentaux à d'autres PUI en Europe. 54% de l'équipe dont un interne et quatre pharmaciens ont connaissance de ce nouveau règlement européen.
 - Depuis la publication de la loi Jardé, **l'archivage** des essais a été allongé de 10 ans. Plus de 75% des intervenants sait qu'il faut archiver pendant 15 ans minimum les essais mais seuls un pharmacien et un interne connaissent la nouvelle exigence de 25 ans.
 - Comme relevé lors de l'audit, la **gestion documentaire** est un point critique du service. Même si les résultats restent très positifs avec une moyenne de 60%, aucun participant ne sait où trouver tous les documents (les relevés de température

des mois précédents, les certificats de destruction des produits, la procédure de levée d'insu de l'étude, une vue d'ensemble de tout l'essai pour tous les patients, et la balance des stocks d'un essai en dispensation globale).

- Enfin, avec la publication de la loi Jardé, la déclaration des **effets indésirables** a aussi évolué. 100% de l'équipe déclare immédiatement les effets indésirables graves auprès de l'ANSM, étape la plus importante. Quant à la déclaration des effets pour la catégorie 3, aucun intervenant n'en connaît les démarches. Pour les faits nouveaux de sécurité et les rapports annuels de sécurité le taux de bonnes réponses s'élève à 50%.

B. Analyse en fonction de l'expérience des intervenants :

Deux variables sont à prendre en compte dans l'expérience des intervenants : le poste et l'ancienneté. Les participants pour ce test peuvent être pharmaciens ou internes et comme expliqué précédemment, les professionnels peuvent avoir de moins de 6 mois à plus de 5 ans d'expérience. Regardons à présent, le pourcentage de bonnes réponses en fonction du poste occupé et de l'expérience dans les essais cliniques.

Tableau 14 : Pourcentage de bonnes réponses de l'équipe pharmaceutique en fonction de la qualification et de l'ancienneté

Qualification	Nombre d'internes (% de bonnes réponses)	Nombre pharmaciens (% de bonnes réponses)
Ancienneté		
< 6 mois	2 (73)	2 (65)
6 mois -1 an	2 (60)	/
1-5 ans	1 (72)	1 (62)
>5ans	/	5 (62)
% de bonne réponse	5 (68)	8 (62)

Les internes, avec 68% de bonne réponse, semblent être mieux (in)formés que les pharmaciens (62%). Par contre, l'ancienneté des internes ne semble pas avoir d'impact sur la réussite du test. En effet, les meilleurs taux de réponse sont pour les nouveaux internes (73%) et pour les plus anciens (72%), tandis que les internes de 6 mois-1an obtiennent un total plus faible de plus de 10%.

Quant aux pharmaciens, les résultats sont significativement homogènes. L'ancienneté ne semble pas avoir d'incidence sur les connaissances et le pourcentage de bonnes réponses au test.

Pour affiner le résultat, regardons si les pourcentages de bonnes réponses sont homogènes au sein de chaque « classe d'ancienneté ».

Tableau 15 : Pourcentage de bonne réponse pour les internes et les pharmaciens en fonction de l'ancienneté (intégrant les valeurs extrêmes)

Qualification	Nombre	Min (%)	Max	Nombre de	Min	Max
Ancienneté	d'internes (% de bonnes réponses)		(%)	pharmaciens (% de bonnes réponses)	(%)	(%)
< 6 mois	2 (73)	69	77	2 (65)	78	52
6m-1 an	2 (60)	57	63	/	/	/
1-5 ans	1 (72)	72	72	1 (62)	62	62
>5ans	/	/	/	5 (62)	42	86
% de bonne réponse	5 (68)	57	77	8 (62)	42	86

Les internes, avec 68% de bonne réponse, sont bien formés à la gestion des essais cliniques. Leur ancienneté ne semble pas avoir d'impact sur la réussite du test, et l'étude des résultats est homogène entre les intervenants, le taux de réponse variant de 57 % à 77%.

Les pharmaciens, quant à eux, ont des résultats hétérogènes. En effet, la moyenne des résultats est significativement identique pour chaque classe d'ancienneté, mais les différences au sein de chaque classe diffèrent grandement. Tandis que les valeurs extrêmes des deux nouveaux pharmaciens varient de 25%, celles des anciens pharmaciens (de plus de 5 ans), fluctuent de 45%

Sur les huit pharmaciens ayant complété le test, quatre pharmaciens sont en charge des essais en routine tandis que les quatre autres ne prennent part aux essais cliniques que pour remplacer leurs collègues en cas d'absence. Il est alors intéressant de comparer le taux de bonnes réponses des pharmaciens selon ce paramètre. Les pharmaciens effectuant des essais en routine sont les participants 6, 7, 12 et 13 de l'annexe 13 et les participants intervenants exceptionnellement sont les 8, 9, 10 et 11.

Tableau 16 : Comparaison des pourcentages de bonnes réponses chez les pharmaciens intervenant en routine par rapport aux pharmaciens intervenant exceptionnellement dans les essais cliniques

	% bonnes réponses des pharmaciens intervenant en routine	% bonnes réponses des pharmaciens intervenant exceptionnellement
	86	42
	62	70
	78	52
	62	49
Moyenne (%)	72	53

Le pourcentage de bonne réponse est supérieur chez les pharmaciens intervenant dans les essais en routine (72%) par rapport aux pharmaciens intervenants en remplacement (53%).

3.2.3.3. Confrontation des résultats

Après l'étude des pourcentages moyens et extrêmes de chaque type de classe d'intervenant en fonction de leur qualification et de leur expérience, il est important de regarder la répartition des intervenants en fonction de leur pourcentage de bonnes réponses au test.

Tableau 17 : Pourcentages du nombre de professionnels en fonction du pourcentage de bonne réponse au test

Qualification	% Agent administratif	% Préparateur	% Interne	% Pharmacien
% de bonne réponse au tests				
>75%	100	0	20	25
50-75%	/	50	80	50
25-50%	/	37.5	/	25
<25%	/	12.5	/	/
Moyenne sur le test (%)	85	48	68	60

Ce tableau permet de conclure que :

- L'agent administratif obtient un résultat supérieur à 75%.
- Aucun préparateur ne répond à plus de 75% du test, et 50 % sont en dessous de la moyenne.

- Les internes ont tous plus de 50% de bonnes réponses au test et semblent maîtriser toute la gestion des essais cliniques.
- Les pharmaciens ont des connaissances très hétérogènes. 25% ne sont plus formés au BPC tandis que 25 % maîtrisent toutes les étapes et conduisent des essais cliniques de qualité. Il est à noter que 75% des pharmaciens maîtrisent plus de 50% des réponses.

3.2.4 Discussion

Les résultats peuvent être expliqués au regard de quatre moyens. Tout d'abord l'analyse des tests chez les « préparateurs » puis chez les « pharmaciens ». Ensuite une confrontation des résultats entre « préparateurs » et « pharmaciens » et enfin une analyse critique des questionnaires soumis aux intervenants.

3.2.4.1. Analyse des résultats des préparateurs et agents administratifs :

Le pourcentage moyen de bonne réponse est de 50% et le pourcentage ajusté à l'absence de réponse, est de 65 %. Il y a un fort taux de non réponse chez les préparateurs. Si le résultat ajusté supprimant l'inobservance de réponse est analysé, les intervenants sont majoritairement capables d'effectuer toutes les étapes d'un essai clinique de la mise en place à l'archivage. Ce résultat est positif. En effet, la majorité des intervenants n'intervient pas tout au long du processus. Il faut à présent analyser si les préparateurs sont capables de répondre juste aux questions concernant leurs domaines de compétences en lien avec leur fonction. Il ne faut pas oublier que les préparateurs travaillent sous la responsabilité des pharmaciens en charge des essais cliniques.

Les « préparateurs » semblent avoir été formés (par les pharmaciens) au ré-étiquetage, spécifique des essais cliniques institutionnels, et à l'analyse des résumés d'étude afin de mener à bien les essais qui leurs sont confiés.

Les « préparateurs » ne sont pas directement concernés par l'étape de **mise en place**. Seulement, quelques informations contenues dans le résumé de l'étude, telles que les investigateurs et les modalités de préparation et de dispensation, sont nécessaires à la bonne réalisation de l'étude. Les intervenants connaissent l'existence de ce document et savent où le trouver.

L'accès au résumé de l'étude appartient à la partie **gestion documentaire** de l'essai. Excepté pour le résumé de l'étude, cette gestion est critique dans le service des essais cliniques. Ce problème avait été soulevé lors de l'audit documentaire. Seul 39% des préparateurs sait où

trouver l'information, telle que les documents suivants : le protocole interne de la pharmacie, la feuille de balance des stocks et la vue d'ensemble de l'essai pour tous les patients. Ce faible taux peut s'expliquer par différents facteurs. Tout d'abord, la multitude des documents nécessaires à la réalisation d'un essai exigée par la réglementation. Par ailleurs, les essais cliniques dans notre Hôpital ont rapidement augmenté et différents documents ont été créés par les responsables des essais pour un même usage sans harmonisation, principalement pour les essais cliniques institutionnels. Ces documents, comme les ordonnances par exemple, ont été harmonisés suite à l'audit. Enfin, il existait plusieurs tableaux Excel pour la gestion de l'essai. Toujours suite à l'audit documentaire, un tableau unique de balance des stocks (Annexe 8) reprenant toutes les étapes du processus d'un essai a été mis en place pour les essais cliniques industriels et institutionnels.

Les préparateurs, contrairement aux pharmaciens, ne sont pas en charge de toute la gestion documentaire. Ainsi, il serait nécessaire de ne former cette équipe qu'aux documents qu'ils doivent utiliser au quotidien dans leurs missions : la fiche de suivi patient, l'ordonnancier, le résumé de l'étude et la feuille de balance des stocks.

Concernant ce dernier document, le point le plus critique a été soulevé avec le remplissage de cette balance de stock lors de l'étape de **réception**. Seulement 11% des intervenants sait pourquoi il utilise une nouvelle feuille de stock pour chaque nouveau lot. Dans le QCM, sept préparateurs disent qu'il faut changer de feuille mais seulement deux connaissent la raison. Ainsi les préparateurs semblent bien formés aux actions qu'ils effectuent au quotidien mais n'ont pas de vue d'ensemble des essais et ne connaissent pas les raisons réglementaires de leurs missions. Il est évident que nos préparateurs manquent de connaissances sur les bonnes pratiques cliniques, que l'on peut relier à un manque de formation.

L'étape de **ré-étiquetage** est très bien réalisée au sein du service. Cette étape exige une double vérification de la part des pharmaciens. Les « préparateurs » sont alors formés par les pharmaciens au cours de la pratique courante, ce qui peut expliquer le taux important de bonne réponse.

La **dispensation** est la mission la plus importante des préparateurs. Cette étape paraît être effectuée de manière hétérogène au sein du service.

Tout d'abord à réception de l'ordonnance, cinq intervenants sur neuf vérifient la qualification de l'investigateur en comparant avec la liste des investigateurs déclarés dans l'étude. Il s'agit d'une étape réglementaire pour laquelle nous nous rendons compte que nous n'avons pas

expliqué suffisamment aux préparateurs. Suite à l'analyse de l'ordonnance, les « préparateurs » préparent le traitement pour le patient. 90% délivrent le bon dosage. Cette étape est maîtrisée, assurant alors au patient de recevoir le bon médicament à la bonne dose. Malgré toutes les erreurs de gestion qui peuvent exister dans le service, délivrer le bon traitement lors des essais cliniques reste la priorité.

Un rappel sur les documents à remplir permettrait d'assurer la traçabilité et d'améliorer la gestion des essais. Cela évitera aussi les écarts qui peuvent être observés lors de monitoring.

Dans tous les cas, la dispensation est contrôlée par les pharmaciens. Les préparateurs connaissent l'importance de la vérification par un pharmacien ou un interne. Lors de cette vérification, le pharmacien s'assure que l'ordonnance est bien complétée et que le traitement qui va être dispensé est conforme à l'ordonnance. Ces deux dernières étapes sont celles avec le plus haut taux de bonne réponse. La vérification semble permettre la formation et l'amélioration des tâches effectuées par les préparateurs. Cela confirme que les préparateurs sont formés en grande partie par la pratique quotidienne et par la vérification des pharmaciens.

Lors de la dernière étape : le **retour**, les conclusions sont les mêmes concernant les préparateurs. Les étapes de la pratique quotidienne, telles que le lieu de stockage de produits, sont bien maîtrisées. Quant aux étapes réglementaires, telles que les mentions à écrire sur les traitements lors du retour ou les éléments à vérifier lors des retours, sont effectuées de manière très hétéroclite.

Le point le plus notable dans ces résultats est le taux très important de non réponse. Les préparateurs ne savent-ils pas répondre ? N'ont-ils pas pris le temps de répondre au questionnaire ? Les questions sont-elles mal formulées ?

Pour tenter de répondre à ces interrogations, il est intéressant de regarder si l'expérience ou la qualification des « préparateurs » est en lien avec le taux de bonne réponse.

L'agent administratif, employé uniquement pour le service des essais cliniques maîtrise à plus de 85% le test de formation. Formée aux BPC, il maîtrise toutes les étapes du processus et en comprend toutes les exigences réglementaires. Les 15% d'erreurs peuvent être liés à la formulation des questions et/ou à une marge de progression encore possible

Quant aux préparateurs interrogés, ils sont tous arrivés dans les 5 dernières années sauf deux préparateurs arrivés il y a moins d'un an. Concernant ceux présents depuis 1 à 5 ans, ils

possèdent entre 18 % et 70% de bonnes réponses avec une moyenne de 54%. Les préparateurs avec le plus faible taux de bonnes réponses n'ont que très peu de missions relatives aux essais cliniques. Ils interviennent ponctuellement, et toujours sous la supervision d'un pharmacien. A contrario, les préparateurs avec de meilleurs pourcentages de bonnes réponses ont des missions plus variées et fréquentes dans les essais. Les préparateurs arrivés il y a moins d'un an obtiennent 37% de réponses correctes. Ces derniers devraient posséder un taux de bonnes réponses supérieur du fait de leur récente formation initiale.

L'analyse des questions confirme que les préparateurs ne sont pas suffisamment formés aux Bonnes Pratiques Cliniques. Leurs connaissances sont acquises par la pratique et leurs erreurs corrigées par les pharmaciens les supervisant.

Une démarche de formation initiale et continue est à mettre en place à la pharmacie hospitalière pour les préparateurs de façon systématique dès leur intégration dans l'équipe

3.2.4. 2. Analyse des résultats des pharmaciens et des internes :

Pour rappel, le pourcentage de bonnes réponses sur l'ensemble du test est de 64 % avec seulement 5 % de non réponse. Les « pharmaciens » paraissent aptes à effectuer des essais de qualité et conformes aux Bonnes Pratiques Cliniques. Regardons à présent les points forts et faibles afin de mettre en valeur des pistes d'amélioration possibles et ainsi se conformer entièrement à la réglementation.

Contrairement au test précédent, les « pharmaciens » semblent avoir des connaissances à chaque étape tandis que les « préparateurs » étaient davantage spécialisés dans certains domaines.

Concernant la **réglementation en vigueur**, il est important de rappeler qu'une formation aux nouveaux décrets de la loi Jardé a été mise en place durant l'année 2016 par la Délégation à la Recherche Clinique et à l'innovation (DRCI) à l'Hôpital. Les pharmaciens et les internes en poste, avaient ainsi été formés aux différentes recherches, aux documents administratifs à prévoir lors de la mise en place de l'essai, et à la déclaration des effets indésirables. Cette formation peut expliquer le fort taux de bonnes réponses à ces questions et permet de rappeler l'importance de la formation continue des professionnels de santé et de leurs équipes.

Par ailleurs, les « pharmaciens » ont su montrer à 91% qu'ils connaissaient les spécificités générales des essais cliniques institutionnels et les étapes qui leur sont propres. Cette connaissance peut s'expliquer par l'augmentation croissante des essais cliniques

institutionnels à la pharmacie hospitalière au cours des dernières années. Les pharmaciens en charge des essais, ont dû effectuer toutes les étapes spécifiques aux essais cliniques : l'étude de faisabilité, les budgets, les préparations, la distribution aux centres associés..., étapes habituellement réalisées par les industries dans le cas des essais cliniques industriels.

Concernant les internes, leurs résultats s'expliquent à la fois par l'expérience acquise lors de leurs postes d'interne dans différents hôpitaux mais aussi par la formation proposée à la faculté. En effet, des cours d'essais cliniques et plus particulièrement de réglementation dans les pharmacies hospitalières sont dispensés aux internes.

Les autres étapes de réception, de stockage, et de destruction sont très bien menées à la pharmacie hospitalière. La lecture du manuel Qualité des essais cliniques, permet aux « pharmaciens » d'être très bien formés à ces différentes étapes,

Malgré la maîtrise de l'ensemble du processus, des compétences sont tout de même moins acquises par les « pharmaciens ». Il est important de mentionner que tous les pharmaciens ne sont pas en charge des essais cliniques dans leur poste. Parmi les huit pharmaciens ayant répondu au test, quatre seulement effectuent des essais cliniques en routine. Les quatre autres pharmaciens ne participent à la gestion des essais cliniques que durant les absences de leurs collègues et principalement pour l'étape de dispensation.

Ainsi, il est compréhensible que 90% des intervenants ne pratiquant pas d'essais cliniques en routine ne connaissent pas le déroulement exact des essais cliniques institutionnels et particulièrement l'étude de faisabilité. Comme nous l'avons expliqué précédemment les pharmaciens et les internes maîtrisent la réglementation des essais cliniques par leur formation mais n'ayant jamais mis en place d'essai clinique institutionnel, ils n'en connaissent pas le déroulement pratique. Ainsi tous les « pharmaciens » sont informés des spécificités générales des essais cliniques institutionnels, mais seuls les acteurs en pratique courante sont au fait du déroulement exact des essais.

Concernant la dispensation, ce point est plus critique. En effet, tous les « pharmaciens » sont amenés à remplacer leurs collègues et ainsi à prendre part aux essais. Il est essentiel qu'ils soient formés à cette étape. Tous les « pharmaciens » dispensent le bon produit au bon patient, mais ils doivent aussi être garants du respect de la réglementation.

Le dernier point réglementaire auquel l'équipe doit veiller est le contre-étiquetage. Les pharmaciens de moins d'un an d'expérience doivent être accompagnés d'un pharmacien

expérimenté. En pratique, cela n'est pas toujours possible avec le changement fréquent des pharmaciens assistants spécialistes.

Garants de la qualité des essais cliniques, les pharmaciens doivent mettre en œuvre les moyens nécessaires pour pallier à ces points critiques. Des améliorations seront aussi utiles pour les étapes suivantes, réalisées de manière très hétérogène au sein du service.

Tout d'abord, lors de l'étape de **préparation** des médicaments en cancérologie. 69% répondait avec justesse mais seulement 15% maîtrisaient l'ensemble de l'étape. En effet, peu de pharmaciens et internes travaillent à la préparation des chimiothérapies. La majorité des intervenants n'a jamais effectué d'essais cliniques en cancérologie et les connaissances ont uniquement été acquises au cours de leur formation.

Une étape **d'étiquetage** succède à la préparation. Au cours de la mise à jour des manuels Qualité, la complexité de la rédaction des étiquettes avait été soulevée. Ainsi, basées sur l'arrêté du 24 mai 2006, des étiquettes adaptées à chaque conditionnement et comportant toutes les exigences réglementaires avaient alors été rédigées, afin de s'assurer que tous les nouveaux essais possèdent des étiquettes harmonisées et conformes.

Par ailleurs, deux nouvelles exigences sont apparues avec le règlement (UE) No 536/2014 du Parlement Européen et de Conseil du 16 avril 2014 : l'autorisation de distribuer des médicaments expérimentaux à d'autres PUI en Europe et la nouvelle durée d'archivage des essais de 25 ans. Lors du remplissage des questionnaires par les pharmaciens et les internes, ce règlement n'était pas encore entré en vigueur. Les réponses n'étaient alors pas incorrectes fin 2017. Mais ce règlement entrera en vigueur dans le courant de l'année 2018 et il est nécessaire de former les équipes dès que possible aux nouvelles exigences.

Enfin, comme relevé lors de l'audit et dans l'analyse des préparateurs, la **gestion documentaire** est un point critique du service. Même si les résultats restent très positifs avec une moyenne de 60%, aucun participant ne sait où trouver tous les documents. Suite à l'audit, certains ont été harmonisés et d'autres regroupés. Tous les documents ne sont pas obligatoires pour la gestion des essais cliniques. Afin de permettre aux pharmaciens et internes de ne conserver que les fichiers nécessaires aux essais et de ne pas en oublier une liste a été rédigée et placée en annexe 7.

Regardons à présent si la qualification et l'ancienneté sont en lien avec le taux de bonne réponse au test. Comme exposé dans les résultats, les internes, avec 68 % de bonnes réponses, sont bien formés à la gestion des essais cliniques. Leur ancienneté ne semble pas avoir

d'impact sur la réussite du test, et l'étude des résultats est homogène entre les intervenants, le taux de réponse variant de 57 % à 77 %. Ces informations confirment que les internes ont une formation initiale de qualité leur permettant d'assurer la gestion des essais.

Les pharmaciens, quant à eux, ont des résultats hétérogènes. En effet, la moyenne des résultats est significativement identique pour chaque classe d'ancienneté, mais les différences au sein de chaque classe diffèrent grandement. Tandis que les valeurs extrêmes des deux nouveaux pharmaciens varient de 25%, celles des anciens pharmaciens (de plus de 5 ans), fluctuent de 45%. Cette valeur, très élevée confirme les conclusions précédentes :

- La formation initiale permet aux pharmaciens d'obtenir des connaissances équivalentes et solides.
- Les professionnels n'intervenant plus dans les essais cliniques en routine ne sont plus suffisamment formés aux exigences réglementaires. En effet, le pourcentage de bonnes réponses est significativement supérieur (19%) chez les pharmaciens intervenant dans les essais en routine (72%) par rapport aux pharmaciens intervenants en remplacement (53%). Ces résultats sont rassurants, les pharmaciens du secteur des essais cliniques sont très bien formés et mènent des essais cliniques conformes à la réglementation.

Ainsi la formation initiale proposée aux internes et donc aux jeunes pharmaciens, leur permet d'accéder à toutes les connaissances concernant les essais cliniques. Ils acquièrent par la suite les compétences pratiques lors de leur poste d'interne sous la supervision des pharmaciens. Pour que cette formation soit de qualité, les pharmaciens doivent être en mesure de connaître les exigences en vigueur et de pouvoir former les internes à la pratique courante. Les pharmaciens « actifs » dans les essais cliniques sont compétents pour enseigner aux internes, contrairement aux pharmaciens « remplaçants ». Ainsi, **une formation continue est donc nécessaire dans les pharmacies hospitalières**, afin de former les pharmaciens aux évolutions de la réglementation et de permettre aux pharmaciens « remplaçants » de conserver leurs connaissances.

3.2.4.3. Confrontation des résultats

Après avoir étudié séparément les résultats chez les « préparateurs » puis chez les « pharmaciens », il est intéressant de confronter les résultats afin de voir si de nouvelles pistes d'amélioration apparaissent.

Le point le plus notable chez les préparateurs est **le taux d'absence de réponse**. En excluant les non réponses, le pourcentage s'élève alors à 66 %, induisant alors une augmentation de 15%. Le taux de bonnes réponses chez les « pharmaciens » est de 65% avec un taux d'inobservance au test de 5%. Les taux de réponses ajustés sont alors significativement identiques chez les « préparateurs » (65%) et chez les « pharmaciens » (69%). Ainsi, il est opportun de se demander pourquoi seuls les « préparateurs » sont concernés par un si important taux d'inobservance. Ne savent-ils pas répondre ? N'ont-ils pas pris le temps de répondre au questionnaire ? Les questions sont-elles mal formulées ? Afin de comprendre, cette question sera soumise à l'équipe au cours de la phase d'ajustement, que nous développerons par la suite.

A présent, il est intéressant d'observer si les étapes maîtrisées par les préparateurs et les pharmaciens sont les mêmes. Les équipes sont-elles complémentaires dans leurs connaissances ?

Les étapes les plus critiques pour les préparateurs sont la réception et la gestion des documents et les mieux maîtrisées sont la dispensation, la mise en place et le ré-étiquetage. Les « pharmaciens » maîtrisent, quant à eux, quasiment toutes les phases de l'essai exceptée la mise en place et une partie de la réglementation de la dispensation. Cette analyse montre alors qu'il y a une vraie complémentarité dans l'équipe. En travaillant conjointement, les professionnels sont aptes à gérer des essais de qualité et conformes aux exigences. Les « pharmaciens » sont garants du respect de la réglementation des essais cliniques et responsable de la gestion des préparateurs dans la pratique courante. Les « pharmaciens » doivent ainsi être aussi bien formés dans la théorie que la pratique. Les préparateurs, quant à eux, sont très compétents dans la pratique, mais possèdent de nombreuses lacunes concernant la réglementation. Une **formation théorique est à mettre en place pour les préparateurs**. Pour les pharmaciens « remplaçants », il serait intéressant de mettre en place des **rappels sur les points de la dispensation** à ne pas oublier lorsqu'ils remplacent leur collègue.

Lors de l'analyse il avait été mis en valeur que les internes semblaient mieux formés que les pharmaciens et l'agent administratif mieux formé que les préparateurs. Qu'en est-il vraiment au sein de chaque qualification ?

Les conclusions du tableau comparatif des pourcentages de bonnes réponses en fonction des qualifications confirment les précédentes analyses :

- L'agent administratif, entièrement dédié aux essais cliniques, est garant des BPC auprès des préparateurs
- Les préparateurs ne sont pas suffisamment formés. Aucun ne répond à plus de 75% du test, et 50 % sont en dessous de la moyenne.
- Les internes, par leur formation initiale, maîtrisent tous la gestion des essais cliniques.
- Les pharmaciens ont des connaissances très hétérogènes. 25% ne sont plus formés au BPC tandis que 25 % maîtrisent toutes les étapes et conduisent des essais cliniques de qualité. Ces données confirment les résultats précédents, les pharmaciens ne participant pas aux essais cliniques en pratique courante n'ont plus les formations nécessaires à la supervision des essais.

Toutes les analyses convergent vers le même constat : des formations initiales et continues sont nécessaires dans notre pharmacie hospitalière.

3.2.4.4. Analyse critique des résultats :

Avant de conclure sur les résultats étudiés ci-dessus, il est important de signaler que de nombreux biais sont à prendre en compte pour expliquer l'hétérogénéité des résultats.

- Un biais d'interprétation lié à la formulation des questions.
- Les termes employés dans certaines questions ne sont pas couramment employés par les intervenants. Ce sont des termes peu utilisés et propres aux BPC. Les actions effectuées sont alors les mêmes mais le test les considère comme faux.
- Il existe un facteur chance pour les QCM.
- Un fort taux de non réponse pour certaines questions peut fausser les résultats.
- Le test a été effectué par toute l'équipe pharmaceutique. Certains intervenants ne participent pas activement à toutes les étapes des essais cliniques.
- Certains pharmaciens interviennent seulement en cas d'absence de leurs collègues, et ne connaissent que les étapes de dispensation.

Afin de limiter ces biais :

- Les questions ont été formulées à l'aide d'un pharmacien en charge des essais,

- L'utilisation des QCM a été limitée et des justifications ont été demandées pour certains afin de limiter le facteur chance
- Le biais de non-réponse a été supprimé en calculant le pourcentage de réponse ajusté.
- L'analyse a pris en compte l'expérience et le poste de chaque intervenant afin de moduler les conclusions.

3.2.4.5 Rédaction de l'outil de formation :

Tous les résultats des tests convergent vers les mêmes résultats : il faut mettre en place une formation initiale et continue au sein de notre pharmacie hospitalière.

Rédigé avec cet objectif, la lecture et la compréhension de cette thèse permettraient la formation initiale des nouveaux intervenants et une étape de formation continue des professionnels en poste. Les connaissances théoriques et quelques connaissances pratiques ont été développées dans cet outil.

Tout d'abord, la revue réglementaire recense toutes les exigences et apporte ainsi les connaissances théoriques nécessaires aux équipes. Par la suite, la lecture de l'audit, permettrait aux intervenants de connaître les Bonnes Pratiques Cliniques et de comprendre la gestion documentaire des essais. Suite à cette lecture théorique, les professionnels pourront prendre connaissance des principales faiblesses relevées au cours de cet audit et des moyens mis en œuvre pour les améliorer. Une fois la partie théorique assimilée, une partie pratique sera initiée. En binôme avec un pharmacien expérimenté, la personne en formation effectuera les différentes étapes de l'essai afin de mettre en pratique ses connaissances acquises lors de la lecture des différents documents.

Imprégnés de cette formation, ils effectueront alors le test d'évaluation réservé à leur poste, et mesureront leurs connaissances. Sous la supervision de leur responsable, ils étudieront la correction jusqu'à une parfaite compréhension. Une fois toutes ces étapes effectuées, les professionnels seront formés et aptes, sous la supervision des pharmaciens responsables, à participer à la gestion des essais cliniques. Une fiche mémo (Annexe 14) sera mise à disposition de l'équipe. La fiche de suivi (Annexe 11) devra être complétée afin de tracer la formation des professionnels.

3.2.5 Perspective

Cette thèse pourrait servir d'outil de formation aux nouveaux arrivant des équipes pharmaceutiques. Le test permettrait alors de valider les connaissances théoriques et d'assurer la bonne compréhension de la réglementation en vigueur. Le questionnaire serait alors amélioré pour être plus dynamique.

L'étude menée a permis de mettre en valeur des résultats descriptifs et spécifiques de notre pharmacie hospitalière. Deux perspectives seraient alors intéressantes. Dans un premier temps, ce test pourrait être proposé à tous les nouveaux intervenants de notre pharmacie sur l'année afin d'obtenir des résultats statistiquement significatifs. Par la suite, proposer ce test à plus grande échelle nous permettrait de comparer les résultats et ainsi évaluer si les formations au sein des différentes pharmacies régionales et nationales sont équivalentes.

4. Ajustement

La dernière phase de la démarche d'amélioration continue, l'ajustement, est encore à mettre en place dans notre Hôpital.

Dans un premier temps, un retour doit être fait aux préparateurs, agent administratif, aux internes et pharmaciens sur les résultats des tests.

Cet échange aura plusieurs objectifs. Tout d'abord, ce retour permettra d'apporter des réponses aux différents intervenants et de résoudre les incompréhensions. Par la suite, il aura pour but d'ajuster le questionnaire. En effet, il est possible que des réponses soient erronées ou bien que la mauvaise formulation de certaines questions ait induit les professionnels en erreur. Enfin, ce sera ainsi l'occasion de revenir sur le taux important de non réponse chez les préparateurs et d'en comprendre les raisons.

A l'aide des commentaires proposés par les professionnels, les tests seront corrigés et soumis à nouveau aux équipes dans l'année 2018 afin de voir si les exigences réglementaires sont acquises et d'ajuster la formation en conséquence.

Cet outil principalement rédigé pour permettre la formation initiale des nouveaux intervenants, a donc aussi permis la formation continue de tous les acteurs des essais cliniques. Mais, la formation continue doit être effectuée tout au long de la pratique professionnelle et d'autres moyens seront à mettre en place par la suite pour répondre à cette exigence.

Dans un second temps, un audit documentaire pourra être à nouveau effectué au sein du service. Cet audit permettra de voir si l'uniformisation des documents et les améliorations apportées en décembre 2016 ont amené à une meilleure conformité de la gestion des essais aux Bonnes Pratiques Cliniques.

Un dernier point important est à soulever durant cette période d'ajustement. L'uniformisation des essais cliniques est en cours au niveau européen. Lors de la publication de nouveaux règlements, cette thèse, les tests d'évaluation et les manuels qualité seront à adapter par les professionnels concernés afin d'assurer une formation en conformité avec les nouvelles exigences.

Conclusion :

Face à l'augmentation des essais cliniques industriels et institutionnels, une démarche d'amélioration est alors entreprise dans notre pharmacie hospitalière afin de s'assurer de la conformité de la gestion des essais avec la réglementation en vigueur. L'étude approfondie de la réglementation a permis d'harmoniser les procédures des manuels Qualité et de réaliser un audit documentaire basé sur les Bonnes Pratiques Cliniques. Une formation est nécessaire au sein du service. Afin de rédiger un outil adapté aux besoins des pharmacies hospitalières, des tests d'évaluation des connaissances ont été soumis à l'équipe. Les tests ont permis d'identifier les forces et les faiblesses de la formation des intervenants. Les résultats, positifs quant à la qualité des essais et à la sécurité pour le patient, sont très hétérogènes. Les préparateurs, sous la supervision des pharmaciens, préparent et dispensent des traitements convenablement mais ne semblent pas maîtriser les exigences réglementaires. Les pharmaciens et les internes, quant à eux formés aux Bonnes Pratiques Cliniques, ne participent pas tous aux essais cliniques en routine. Les connaissances sont alors très hétéroclites au sein du service.

Cette thèse pourrait servir d'outil de formation aux nouveaux arrivants des équipes pharmaceutiques. Le test permettrait alors de valider les connaissances théoriques et d'assurer la bonne compréhension de la réglementation en vigueur. Le questionnaire serait alors amélioré pour être plus dynamique.

L'étude menée a permis de mettre en valeur des résultats descriptifs et spécifiques de notre pharmacie hospitalière. Deux perspectives seraient alors intéressantes. Dans un premier temps, ce test pourrait être proposé à tous les nouveaux intervenants de notre pharmacie sur l'année afin d'obtenir des résultats statistiquement significatifs. Par la suite, proposer ce test à plus grande échelle nous permettrait de comparer les résultats et ainsi évaluer si les formations au sein des différentes pharmacies régionales et nationales sont équivalentes.

CONCLUSION

ISPB - FACULTE DE PHARMACIE

CONCLUSION :

THESE SOUTENUE PAR : Mlle Hélène VINAY

Alors que les essais cliniques industriels et institutionnels sont en plein essor à l'hôpital, les décrets de la loi du 5 mars 2012, plus communément nommés Loi Jardé, sont publiés au Journal Officiel en novembre 2016. Une démarche d'amélioration des essais cliniques est alors entreprise au sein de la pharmacie hospitalière de l'hôpital afin de s'assurer de la conformité de la gestion des essais cliniques avec la réglementation en vigueur.

Une étude approfondie de toute la réglementation des essais cliniques a été nécessaire avant d'initier toute démarche d'amélioration. Cette revue réglementaire a permis de rappeler les exigences des essais à chaque étape, de comprendre les enjeux et de mesurer les moyens humains et techniques nécessaires pour réaliser des essais de qualité.

Afin de mettre en place un système d'amélioration pérenne, une démarche qualité a alors débuté selon une approche PDCA : planifier (plan), réaliser (do), analyser (check) et ajuster (act). La démarche a démarré en octobre 2016 planifiée pour une réalisation sur une période d'une année. Basé sur l'étude de la réglementation préalablement réalisée, l'objectif primaire était de mettre à jour le manuel qualité de la gestion des essais cliniques institutionnels à la pharmacie hospitalière et de mettre en valeur les principales différences par rapport à la gestion des essais cliniques industriels. Aux étapes de dispensation et de gestion s'ajoutent en effet, les études de faisabilité, la constitution des dossiers, l'étiquetage et la préparation des traitements. Le constat est sans appel : les missions de l'équipe pharmaceutique augmentent, et les formations actuelles ne sont plus suffisantes dans notre service. Des outils sont nécessaires, pour harmoniser la gestion des essais cliniques industriels et institutionnels, et pour former les équipes. Une phase d'analyse débute afin de comprendre les besoins de l'équipe et créer des outils adaptés à chaque qualification. Dans un premier temps, un audit documentaire est réalisé. Basé sur les Bonnes Pratiques Cliniques, cet audit permet de détecter les forces et faiblesses du système documentaire. Parmi ces faiblesses, le manque d'harmonisation au sein des essais cliniques reste le point le plus notable. Grâce à la création de documents communs aux essais cliniques institutionnels et industriels et à la mise en place d'un tableau de suivi unique, le système documentaire se conforme davantage aux exigences réglementaires. Mais ces mesures, uniquement documentaires, ne sont valables qu'à court terme. L'élément clé d'une amélioration continue est la formation du personnel. Pour

évaluer les connaissances de l'équipe, deux tests ont été rédigés : un premier pour les préparateurs et agents administratifs et le second pour les internes et pharmaciens. Le plan des tests suit l'ordre d'un essai clinique, du recueil des données jusqu'à l'archivage, afin de conserver une cohérence par rapport à la pratique courante et d'évaluer toutes les étapes pour les deux types d'essais. Les résultats, positifs quant à la qualité des essais et à la sécurité pour le patient, sont très hétérogènes. Les préparateurs, sous la supervision des pharmaciens, préparent et dispensent des traitements convenablement mais ne semblent pas maîtriser les exigences réglementaires. Les pharmaciens et les internes, quant à eux formés aux Bonnes Pratiques Cliniques, ne participent pas tous aux essais cliniques en routine. Les connaissances sont alors très hétéroclites au sein du service. Grâce à la rédaction de la synthèse de la réglementation et au test d'évaluation, une formation continue a été réalisée au sein de l'équipe pharmaceutique.

Cette démarche a permis de sensibiliser l'équipe à la réglementation des essais cliniques au sein d'une pharmacie hospitalière et d'augmenter la vigilance dans la pratique quotidienne. Une réelle volonté d'amélioration est engagée depuis plus d'un an et continue aujourd'hui avec la dernière phase d'ajustement. Ainsi, les nouveaux arrivants utiliseront cette thèse comme outil de formation et valideront leurs connaissances par le test d'évaluation. Des audits documentaires seront effectués afin de s'assurer de la conformité des essais avec la réglementation en vigueur au cours des années.

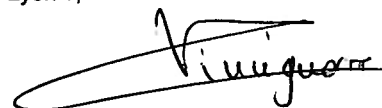
Le Président de la thèse,
Nom :

Professeur Roselyne BOULIEU
Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **8 JUIN 2018**
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard
Lyon 1,

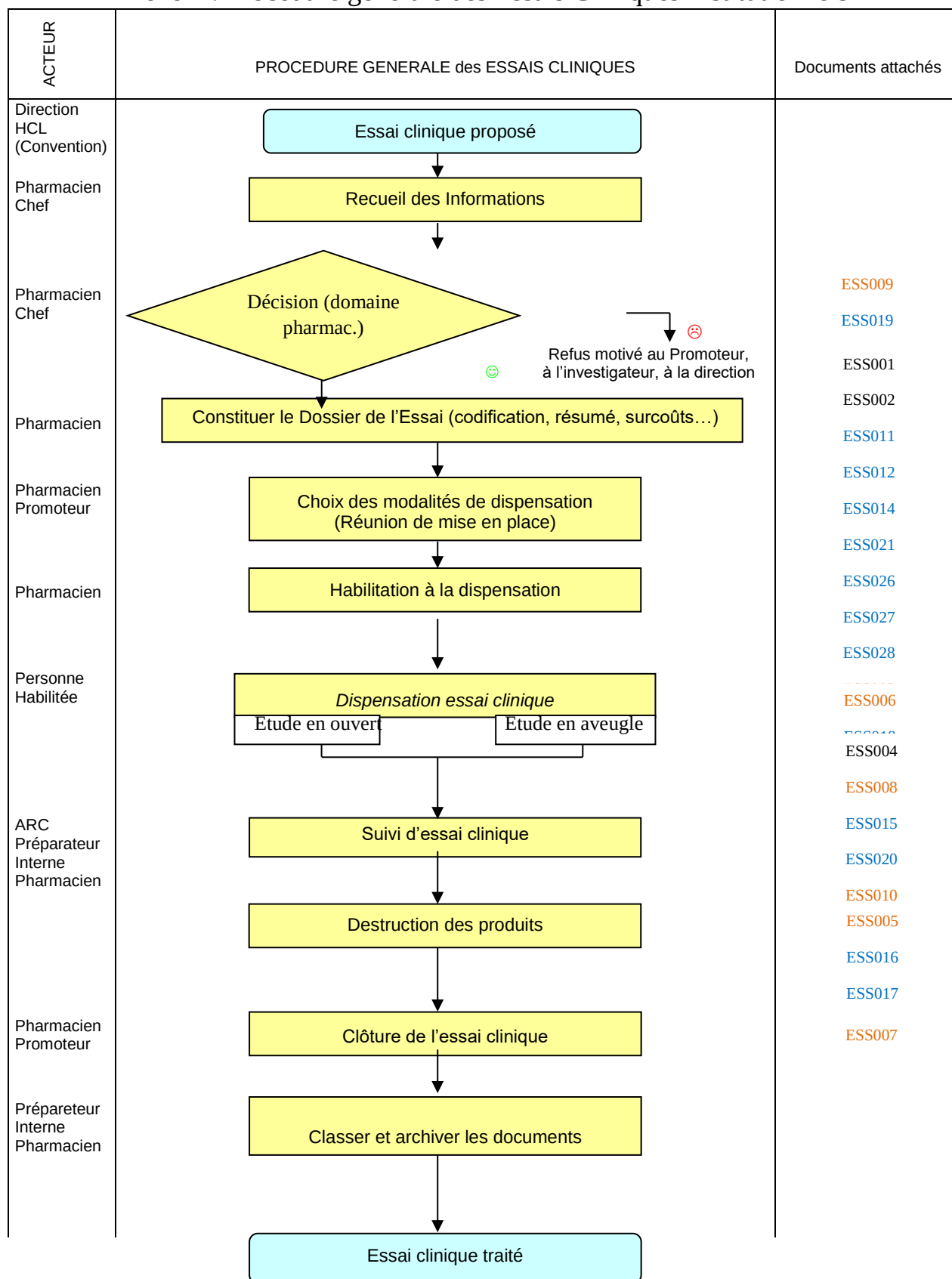


Professeure C. VINCIGUERRA

ANNEXES

Annexes

Annexe 1 : Procédure générale des Essais Cliniques Institutionnels



Annexe 2 : Grille d'aide à l'estimation du budget

				Frais fixes forfaitaires par protocole		Frais variables par patient		Total pour patient	Total étude
				Nombre d'actes	Cotations des actes	Nombre d'actes /patients dans l'étude	Cotations des actes ou montant des frais		
Nombres de patients dans l'étude									
Prestations standards									
Forfait pharmaceutique 1ère année: -mise en place de l'essai -gestion en cours d'essai -clôture et archivage				1	300				300
Mise en place de l'essai									
Achat médicament de l'étude									0
Achat du placebo									0
Achat des MP									0
Achat du conditionnement primaire									0
Achat du conditionnement secondaire									0
Achat du matériel (1 ligne par matériel)									0
Préparation des traitements									
Formation des préparateurs hors protocole					à fixer				à fixer
Formation de l'équipe pharma					à fixer				à fixer
Préparations à réaliser					25				0
Fabrication du placebo									0
Boîtes de traitements (sur devis)									0
Contre étiquetage		<10 unités			15				0
		entre 10 et 50 unités			25				0
		>50 unités			50				0
temps pharmacien /heure (conditionnement,préparation)					60				0
Temps préparateur / heure (conditionnement, préparation)					25				0
Reconstitution					50				0
Temps de libération des lots (15 min/lots)					60				0
Dispensation									
Forfait dispensation		Première ordonnance			28			28	0
		Renouvellement						0	0
Contrôles									
Doasage des préparations finales									0
Gestion en cours d'essai									
Transport et préparation des colis									0
Suivi de températures									0
Mise en insu par une société extérieure									0
Valorisation d'actions spécifique au protocole (à justifier)									0
Réception des produits									0
Clôture et archivage									
Destruction (par site)					80				0
Archivage									
								28	300

Annexe 3 : Ordonnance nominative pour coffrets

Etude

Promoteur :

Centre : ...

Nom de l'Investigateur Principal :

Service

Prénom du patient : _____

Nom du patient : _____

Date de naissance : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Etiquette patient

Numéro d'inclusion : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

N° Centre / Initiales patiente / 3 chiffres selon l'ordre d'inclusion

1 coffret NUMEROTE scellé contenant : traitement + posologies

N° de traitement attribué par la randomisation :

Numéro de lot :

Date de péremption :/...../.....

Numéro de cures : et semaine de traitement

Date de prescription : _____

Nom du Prescripteur : _____

Signature :

PARTIE RESERVEE A LA PHARMACIE

Date de retour

Annexe 4 : Ordonnance type

<u>Date de prescription</u> : Numéro visite : <u>Identifiant patient :</u>	<i>Coller ici l'étiquette patient d'admission dans l'établissement de soins</i> <i>(L'étiquette n'apparaît pas dans les copies archivées par le promoteur)</i>
---	--

<u>Traitement(s) de l'essai :</u> Médicament expérimental ou placebo
--

Numéro de traitement attribué : XXXX		
Nom du médecin investigateur : Service :	<table border="1"><tr><td> Tampon et signature de l'investigateur </td></tr></table>	Tampon et signature de l'investigateur
Tampon et signature de l'investigateur		

<i>Partie réservée à la PUI</i>		
Date de dispensation : __ / __ / __	<u>Produit dispensé :</u>	<i>Coller la vignette détachable du produit</i>
Nom, signature et cachet du Pharmacien :		

Annexe 5 : Nomenclature d'un essai clinique industriel

Procédure Générale des Essais Cliniques		
→	Mise en place d'un essai clinique	ESS001
	Résumé de l'étude	ESS003
	Modèle de résumé d'étude	ESS003B
	Modèle étude de faisabilité	ESS022
→	Dispensation d'un essai clinique	ESS006
	Liste des personnes habilitées à dispenser	ESS018
→	Evaluation des surcoûts d'une étude	ESS009
	Modèle grille de surcoûts	ESS019
→	Clôture d'une étude	ESS007
→	Gestion des stocks d'un essai clinique	ESS004
	Condition de stockage des produits	ESS008
	Zone de stockage des produits	ESS020
	Fiche de gestion des stocks	ESS015
→	Gestion des déviations de températures	ESS010
	Fiche de suivi des températures	ESS013
	Suivi des déviations de températures	ESS023
	Lecture des sondes TESTO	ESS024
	Lecture des sondes TEMPTALE	ESS025
→	Destruction des produits de santé	ESS005
	Modèle de certificat de destruction	ESS016
	Suivi des destructions	ESS017
→	Gestion des documents dans le cadre d'un essai clinique	ESS002
	Essais en cours	ESS011
	Liste des documents qualité	ESS012
	Comptabilité des essais	ESS014
	Nomenclature des essais	ESS021
	Organigramme des essais cliniques	ESS026
	Liste des identifiants du secteur essais cliniques	ESS027
	Liste hebdomadaire des consultations	ESS028

Date de l'audit :

Chaque essai clinique possède les informations suivantes : -un protocole clair et détaillé, -un avis favorable du CPP, -l'autorisation de l'ANSM, -le consentement libre et éclairé de la personne, -toutes les données relatives à la recherche sont enregistrées, gérées et conservées de manière à pouvoir être précisément rapportées, interprétées et vérifiées, -la confidentialité est respectée. Les professionnels travaillant dans les EC ont les compétences appropriées : -une formation initiale (diplôme), -une formation continue, -une activité professionnelle continue.	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	
<u>CPP :</u> -Tous les essais ont un CPP mentionnant notre centre. -Aucun avis formulé par un comité d'éthique étranger ou international ne remplace le CPP (non valable pour la recherche clinique en France). Pour une promotion internationale, le CPP présent dans le dossier est français.	☐ ☐	☐ ☐	
<u>Investigateur :</u> - Les investigateurs habilités à signer les ordonnances sont déclarés. - la pharmacie possède une liste des investigateurs déclarés dans le dossier. -Les ordonnances sont toutes signées par les investigateurs. -L'investigateur est responsable sur le lieu de recherches de la gestion des médicaments expérimentaux. Le dossier comprend une liste de délégation des tâches signée par l'investigateur. - L'investigateur dispose, pour la durée prévue de la recherche, - de personnel compétent en nombre suffisant. Les CV des pharmaciens sont présents dans le dossier de l'EC. - et de conditions matérielles et techniques (y compris de laboratoire) adaptées à la recherche et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche. -La PUI est conforme aux dispositions des articles L. 5126-5 et L. 5126-11 du code de la santé publique. - Pour l'ensemble du personnel impliqué dans la recherche ou assurant la continuité des services de soins (jour, nuit, garde), l'investigateur : – s'assure que le personnel est informé de façon adéquate sur le protocole, sur le ou les médicaments expérimentaux et a bien	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	

compris les fonctions qu'il doit remplir dans le cadre de la recherche ;			
– s'assure que les autres départements ou services impliqués dans la réalisation pratique de la recherche sont informés de la mise en œuvre de cette recherche et détermine avec eux des procédures opératoires spécifiques = traçabilité de la formation du personnel pharmaceutique impliqué dans l'étude présente dans le dossier.	☐	☐	
-L'investigateur et le pharmacien assurant la gérance de la pharmacie à usage intérieur lorsque la recherche est conduite dans un établissement disposant d'une pharmacie à usage intérieur mettent en place, en collaboration avec le promoteur, un système qui permet de s'assurer :	☐	☐	
– que les réceptions de médicaments dans le lieu de recherches sont enregistrées ;	☐	☐	
– qu'un inventaire des médicaments stockés, dispensés, utilisés et retournés dans le lieu de recherches est établi ;	☐	☐	
–que l'observance des traitements par chaque personne se prêtant à la recherche ainsi que les retours au promoteur ou toute alternative pour la gestion des médicaments non utilisés font l'objet d'une documentation appropriée.	☐	☐	
La documentation comporte notamment :			
- les dates,	☐	☐	
- les quantités,	☐	☐	
- les numéros de lot,	☐	☐	
- les dates de péremption et,	☐	☐	
- les numéros de code uniques attribués aux médicaments expérimentaux et aux personnes se prêtant à la recherche.	☐	☐	
-Les enregistrements relatifs aux entrées et aux sorties de médicaments sur le lieu initial comportent les informations suivantes :			
- la date d'entrée ou de sortie,	☐	☐	
- le code de référence de la recherche,	☐	☐	
- le nom et l'identification du médicament et son dosage si l'essai est conduit en ouvert,	☐	☐	
- le numéro de lot et/ou de code des médicaments,	☐	☐	
- la quantité reçue et mise à disposition,	☐	☐	
- les noms et adresses du fournisseur et de l'investigateur destinataire,	☐	☐	
- le code d'identification de la personne qui se prête à la recherche et,	☐	☐	
- toute information nécessaire au suivi des médicaments	☐	☐	

expérimentaux dans le cadre de la recherche.			
-Dans les cas des essais en aveugle, il existe procédures de tirage au sort (liste de randomisation).	☐	☐	
-La levée de l'insu n'a lieu que dans les conditions décrites dans le protocole.	☐	☐	
-Il existe une procédure à suivre en cas de levée d'aveugle.	☐	☐	
-Le promoteur est responsable de la mise en place et du suivi d'un système qualité (assurance et contrôle de la qualité), comprenant des procédures opératoires standardisées (POS), qui garantit que les recherches biomédicales sont réalisées, que les données sont générées, documentées, enregistrées et rapportées conformément au protocole, aux présentes Bonnes Pratiques Cliniques et dans le respect des dispositions législatives et réglementaires en vigueur.	☐	☐	
-Un promoteur peut déléguer une partie ou la totalité de ses fonctions relatives à une recherche, à un organisme prestataire de services ; néanmoins, dans tous les cas, le promoteur demeure responsable de la conformité de la recherche aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur et de la qualité et de l'intégrité des données de cette recherche. L'organisme prestataire de services doit mettre en place un système qualité (assurance et contrôle de la qualité).	☐	☐	
-Le promoteur désigne une personne justifiant d'une compétence technique appropriée et qui est facilement joignable pour prodiguer des conseils sur des questions ou des problèmes d'ordre technique relatifs à la recherche.	☐	☐	
-Les coordonnées des pharmaciens en charge de l'essai sont inscrites dans le protocole. Ils restent joignables pendant la durée de l'essai.	☐	☐	
-Deux pharmaciens sont déclarés dans l'étude, afin d'assurer la permanence.	☐	☐	
<u>Fabrication/Conditionnement/Distribution</u> : CSP L. 5126-1, L. 5126-5 et L. 5126-11.			
-Le promoteur est responsable de l'adéquation de la présentation des médicaments expérimentaux à l'usage prévu par le protocole.	☐	☐	

-Il s'assure également que les médicaments expérimentaux sont préparés, étiquetés et, le cas échéant, mis en insu selon les bonnes pratiques dont les principes sont fixés par décision du directeur général de l'ANSM.	☐	☐	
-Le promoteur détermine, le cas échéant, en collaboration avec le fabricant, pour les médicaments expérimentaux : - la température, - les conditions de stockage (par exemple à l'abri de la lumière), - les durées de stockage, - les liquides et les procédures de reconstitution et les dispositifs utilisés pour les administrer, s'il y a lieu, - la procédure à suivre en cas d'excursion.	☐	☐	
Il informe toutes les parties concernées de ces renseignements (par exemple moniteur, investigateurs, pharmaciens...).	☐	☐	
-Les médicaments expérimentaux sont conditionnés de façon à permettre leur conservation en bon état pendant le transport et le stockage aux points de destination intermédiaires.	☐	☐	
-Le conditionnement extérieur est conçu pour que toute ouverture ou altération intempestive au cours du transport soit facilement décelable.	☐	☐	
-Si un médicament expérimental doit subir des modifications, des données sont disponibles (par exemple stabilité, dissolution comparative, biodisponibilité), avant toute nouvelle utilisation dans un essai clinique, pour prouver que ces modifications n'altèrent pas de manière significative les caractéristiques initiales de qualité du médicament.	☐	☐	
<u>Mise à disposition</u>			
- Le promoteur ne doit pas mettre les médicaments expérimentaux à disposition dans un lieu de recherches avant d'avoir obtenu l'avis favorable du CPP concerné et l'autorisation de l'ANSM pour la participation de ce lieu dans la recherche.	☐	☐	
-Le promoteur s'assure que des procédures écrites comportent des instructions à suivre lors de la gestion et du stockage des médicaments expérimentaux ainsi que la documentation s'y rapportant. Les procédures doivent prévoir des modalités adéquates et garantir de bonnes conditions de sécurité lors	☐	☐	

Annexe 7 : Liste des documents et informations nécessaires avant la Mise en Place d'un Essai Clinique

Dans le classeur dispensation : - Protocole interne de la pharmacie comprenant : - Les noms et coordonnées de 2 pharmaciens ; - Date de début de recherche et durée ; - Instruction concernant le circuit pharmaceutique : la détention, le conditionnement, la dispensation et l'utilisation des médicaments expérimentaux ; - La procédure de levée d'insu ; - La gestion des retours ; - Cas des excursions de températures. - Identité des investigateurs autorisés à signer les ordonnances. - Documents de gestion et de comptabilité des ME sur le lieu de recherche. - Feuille de balance des stocks pour chaque lot comportant les informations suivantes : - la date d'entrée ou de sortie, - le code de référence de la recherche, - le nom et l'identification du médicament et son dosage si l'essai est conduit en ouvert, - le numéro de lot et/ou de code des médicaments, - la quantité reçue et mise à disposition, - les noms et adresses du fournisseur et de l'investigateur destinataire, - le code d'identification de la personne qui se prête à la recherche et, - toute information nécessaire au suivi des médicaments expérimentaux dans le cadre de la recherche. - La documentation comporte : - l'expédition, - le stockage, - la réception, - le retour et, - la destruction des médicaments expérimentaux Lorsque les HCL sont promoteurs : 1 fiche contact par centre	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
Dans le classeur pharmacie - Brochure investigateur ; - Titre et objectif de la recherche ; - Documents d'expédition et de réception ; - Description de l'attribution des traitements ; - Protocole clair et détaillé ; - Avis du CPP avec le bon numéro de centre ;	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

- Autorisation de l'ANSM ;	☐
- Traçabilité de la formation des intervenants concernant l'essai ;	☐
- Liste de délégation des tâches de l'investigateur ;	☐
- Assurance ;	☐
- Certificats d'analyse.	☐

Annexe 8 : Feuille de balance des stocks

[illegible]

Annexe 9 : Test d'évaluation destiné aux pharmaciens et aux internes

Nom :

Date :

Prénom :

**Test d'évaluation des connaissances dans le
secteur des essais cliniques**

Statut :

☐ Interne

☐ Pharmacien

☐ Autre :

Expérience dans les essais cliniques :

☐ < 6mois

☐ 6 mois – 1 an

☐ 1 à 5 ans

☐ > 5 ans

I. Généralités :

1) Quels sont les textes en vigueur pour la recherche portant sur la personne humaine ?

- A) La loi Informatique et Liberté de 1978 modifiée
- B) La directive 2001/CE/20 du Parlement Européen relative à l'application des BPC dans la conduite d'essais cliniques à usage humain
- C) La loi Jardé n°2012-300
- D) La loi Huriet Serusclat
- E) La loi de Santé Publique de 2004

A	B	C	D	E
☐	☐	☐	☐	☐

2) Quels sont les trois types de recherche établies par la Loi Jardé ?

-
-
-

3) A quelle catégorie les essais cliniques de médicaments appartiennent-ils ? Quelle recherche remplace cette catégorie ?

-
-

4) Quelles étapes n'apparaissent pas dans un essai clinique industriel ?

- A) La réunion de mise en place
- B) La rédaction d'une procédure interne de la pharmacie
- C) L'étiquetage des produits expérimentaux
- D) La distribution des traitements par la PUI à d'autres centres associés
- E) L'archivage de l'étude

A	B	C	D	E
☐	☐	☐	☐	☐

II. Mise en place de l'essai

Une équipe de recherche clinique vient à la pharmacie afin de vous proposer le protocole suivant :

« Dans le cas des hernies opérées dans notre Hôpital, les chirurgiens ont constaté que : l'utilisation avant l'opération du médicament XXXXXX causait moins de douleur au réveil que l'utilisation du médicament YYYYYY. Ils souhaiteraient mettre en place un essai clinique nommé Hernix au sein des Groupements Hospitaliers afin de confirmer leur hypothèse »

- 5) Quelle est la première étape à effectuer avant de mettre en place l'étude (après le recueil des données) ?

--

- 6) Avant la réunion de mise en place, tous les documents administratifs doivent être signés. Quels sont les éléments réglementaires **nécessaires à la pharmacie** pour les 3 types de recherches ? Cocher les éléments nécessaires pour chaque recherche

Catégorie	R1	R2	R3
Promoteur			
Consentement			
CPP			
Autorisation de l'ANSM			
Assurance			

Tous les documents nécessaires sont réunis et l'équipe pharmaceutique est constituée, la réunion de mise en place peut alors débiter avec les trois investigateurs. Ces derniers, sont les trois chirurgiens présents dans le service effectuant les opérations d'hernies : les Dr A, Dr B et Dr C.

Suite à ces réunions, le mode opératoire « Gestion pharmaceutique d'un essai » est complété. Seule la description des médicaments expérimentaux et de référence a été isolée (Annexe 1).

La fiche de préparation des coffrets est fournie par le promoteur de l'essai (Annexe 2). Ces coffrets sont préparés par la pharmacie. Le médicament est ensuite préparé par les préparateurs de l'URCC, formés à l'étude.

- A) Des coffrets peuvent aussi être préparés à l'avance pour être reconstitués dans les services.
- B) Les fiches de préparation sont remplies manuellement.
- C) Le pharmacien ayant préparé la fiche de préparation est double contrôlé par un autre pharmacien.
- D) Le préparateur prépare seul sous la hotte et fait vérifier sa préparation à un pharmacien lors de la sortie des poches.
- E) Les traitements sont toujours préparés durant les heures ouvrées de l'URCC.

A	B	C	D	E
☐	☐	☐	☐	☐

8) L'étiquette ci-dessous contient-elle toutes les informations réglementaires nécessaires pour cette étude ? Si non, pourquoi et qu'ajouteriez-vous ?

ESSAI : **N° Eudract :**
 Promoteur : Hospices Civils de Lyon (HCL)
Le produit est un *MEDICAMENT XXXX ou placebo, flacon, voie injectable*

N° patient : Initiales patient :
 Lot :

--

9) Le contre étiquetage peut être effectué par :

- A) Une personne seulement
- B) Deux personnes obligatoirement
- C) Un préparateur et un nouveau pharmacien assistant
- D) Un interne et un pharmacien responsable des essais cliniques
- E) Un pharmacien responsable seul

A	B	C	D	E
☐	☐	☐	☐	☐

V. Réception :

La PUI reçoit aujourd'hui, le 11/08/2017, les deux coffrets préparés ci-dessus. La fiche de balance des stocks doit être complétée.

10) En annexes 3 et 4, se trouvent deux fiches de stock, l'une a déjà été complétée pour deux patients de l'étude dans notre hôpital, l'autre est vierge. Concernant la fiche en annexe 3 :

- A) Elle doit être utilisée afin d'avoir une vue d'ensemble de tous les produits de l'essai Hernix dans notre hôpital.
- B) Elle permet la traçabilité de tous les produits reçus par SD. Si un autre intervenant reçoit les produits, une nouvelle fiche doit être utilisée.
- C) Elle est utilisée uniquement dans notre hôpital. En cas d'envoi dans d'autres centres, une nouvelle feuille devra être créée.
- D) Elle ne peut pas être utilisée pour cette nouvelle réception. Une fiche vierge doit être utilisée.

A	B	C	D
☐	☐	☐	☐

- 11) Remplir la fiche en annexe 3 et/ou 4 avec les informations de l'étude. Pour quelle(s) raison(s) avez-vous décidé de choisir l'annexe 3 et/ou 4 ? Vous pouvez vous aider des éléments de réponse ci-dessus.

VI. Distribution :

- 12) Dans cet essai, où notre groupement hospitalier est promoteur, la PUI peut-elle distribuer des médicaments expérimentaux à d'autres PUI en Europe ?

VII. Dispensation :

- 13) L'ordonnance (Annexe 5) reçue du service est-elle correctement complétée par l'investigateur ? Les informations sont-elles conformes ?

La dispensation est effectuée par vous le 12/08/2017 et les produits vous sont retournés le 13/08/2017. Remplir la feuille de balance des stocks en annexe.

VIII. Conditions de stockage :

Les médicaments doivent être conservés entre 20 et 30°C. La température des salles de stockage ne doit pas être supérieure à 25°C. Une excursion de température à 26°C est observée pendant 45 min.

- 14) Qui est en charge de relevés les températures dans le secteur des essais cliniques ?
Comment ce relevé est-il enregistré ?

- 15) Concernant l'excursion. Quelle est la démarche à suivre ?

- A) La personne en charge du relevé de température indique cette excursion dans le tableau de suivi et ne fait aucune démarche supplémentaire : cette excursion est tolérée.
- B) La personne en charge du relevé indique l'excursion et remplit la fiche « suivi des déviations de température ».
- C) Le pharmacien doit être immédiatement prévenu.
- D) Les produits sont mis en quarantaine, en attente de l'accord du promoteur pour destruction.
- E) Quel que soit la zone de stockage, toute excursion doit être déclarée.

A	B	C	D	E
☐	☐	☐	☐	☐

IX. Destruction des produits et archivage de l'essai :

- 16) Qui autorise la destruction des produits de l'étude ?

- 17) Combien de temps les documents doivent-ils être archivés ? Où sont-ils conservés en attente de destruction ?

X. Suivi d'essai

18) Quels sont les éléments qui doivent être décrits dans la procédure interne de la pharmacie :

- A) Le nom et les coordonnées du ou des pharmaciens de l'essai.
- B) Le nom de tous les patients inclus dans l'essai.
- C) La date de début de recherche et la durée.
- D) Tous les éléments concernant le circuit pharmaceutique.
- E) La procédure de levée d'insu.
- F) La gestion des retours.
- G) Le cas des excursions de température.
- H) Les résultats de l'étude.

A	B	C	D	E	F	G	H
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

19) Où pouvez-vous trouver les documents suivants ?

A) Le protocole interne de la pharmacie de l'essai

B) Les relevés de températures du mois dernier

C) La brochure investigateur

D) La balance des stocks

E) Le certificat de destruction du produit

20) Où pourrez-vous trouver les informations suivantes ?

A) Procédure de levée d'insu de l'étude

B) Date de péremption du produit

C) Une vue d'ensemble de tout l'essai pour tous les patients

D) Tous les essais cliniques institutionnels en cours dans notre hôpital

E) La balance des stocks d'un essai en dispensation globale

XI. Pharmacovigilance :

21) Quels effets indésirables doivent être déclarés dans les recherches impliquant la personne humaine ? A qui doivent-ils être déclarés ? Quels sont les délais ?

	R1	R2	R3
Effets Indésirables Graves Inattendus -à quel moment ? - à qui ?			
Rapports annuels de sécurité -à qui ?			

Annexe 1 : Description des médicaments expérimentaux et de référence

Médicament expérimental : XXXXX

Dosage : 10mg/ml

Voie d'administration : IV

Conditionnement : poche de 250 ml

Conservation :

Température de contrôle : 23°C

Conservation autorisée entre 20 et 30 °C

Médicament de référence : YYYYYY

Dosage : 10mg/ml

Voie d'administration : IV

Conditionnement : poche de 250 ml

Conservation :

Température de contrôle : 22°C

Conservation autorisée entre 20 et 30 °C

Conditionnement primaire : poche 250mL

Conditionnement secondaire : pochette ambrée pour conservation à l'abri de la lumière

Ces médicaments expérimentaux seront fournis par le promoteur sous forme de **coffrets avec bras expérimental et bras contrôles (double aveugle)**. Ces produits numérotés sont étiquetés aux mentions réglementaires de la recherche par le Département Essais Cliniques de la pharmacie.

L'étiquette des produits / traitements/coffrets comprendra 2 vignettes détachables :

- 1 vignette à coller sur l'ordonnance nominative pour essai clinique ;
- 1 vignette à coller sur la fiche de comptabilité des produits.

Annexe 2 : Fiche de préparation des coffrets

☐ Enregistrement des coffrets « Médicament expérimental » constitués				
Numéros des coffrets de traitement préparés	Bras de traitement	N° lot des kits	Date de péremption (la plus courte si plusieurs produits)	Nombre de coffret(s) préparé(s)
52 53	XXXXX	A1Z2E3	02/06/2018	2
Préparation des coffrets réalisée par :		Préparation des coffrets vérifiée par :		
Signature :		Signature :		
Coller ici un exemplaire d'étiquette de coffret				
Libération des UT étiquetées ou du coffret préparé		☐ OUI ☐ NON		
Pharmacien Nom/Signature :		Date :		

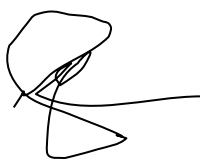
Annexe 3 : Fiche de balance de stocks 1

Supplier name and adress :																			
Trial: Hernix				Investigator Name Dr A				Site identification : GHN				Country: France							
				Expiration : 05/2018				IP											
Batch No: Q1S2D3				Date : 10/08/2017				Description :											
Receipt Information				Drug accountability	Dispensing Information				Return information			Accountability verified by (initials of monitor)	Comments	Destruction/Transfer Information			Codes collected (if applicable)		
Date Received (ddMONyyyy)	Quantity	Medication No (if applicable)	Receiver's Initials		Subject ID	Quantity	Date Dispensed (ddMONyyyy)	Dispenser's Initials	Quantity	Date Returned (ddMONyyyy)	Receiver's Initials			Conducted by	Date sent for destruction/transfer	Verified by monitor			
05/08/2017	1		SD	1	33DE123	1	06/08/2017	PL	1	06/08/2017	PL								
05/08/2017	1		SD	2	32RD123	1	06/08/2017	PL	1	06/08/2017	PL								
Lowest Unit of Measure ☐ Tablets ☐ Capsules ☐ Bottles, eg solution, suspension ☐ Vials ☐ Tubes ☐ Box ☐ Prefilled Syringes ☐ Other :																			
Signature of Investigator or Designee (Person authorized to dispense drug) Name : _____ Signature _____ Date _____																			

Annexe 4 : Fiche de balance de stocks vierge

[illegible]

Annexe 5 : Ordonnance nominative pour coffret

Centre : GHN	Nom de l'Investigateur Principal : Dr A Service : Chirurgie
Prénom du patient :	Etiquette patient complète
Nom du patient :	
Date de naissance : 1 2 / 0 3 / 1 9 7 8	
Numéro d'inclusion : 3 4 / P C / 1 2 3 N° Centre / Initiales patiente / 3 chiffres selon l'ordre d'inclusion	
<u>1 coffret NUMEROTE scellé contenant :</u> YYYYYY 10mg/ ml, 250mL	
<u>N° de traitement attribué par la randomisation :</u> 9876	
Numéro de lot : A1Z2E3	Date de péremption : 02/06/2018
Date de prescription : 12/08/17	Signature : 
Nom Prescripteur : Dr E	
PARTIE RESERVEE A LA PHARMACIE	
Date de retour	

I. Généralités :

- 1) Quelles sont les textes en vigueur pour la recherche portant sur la personne humaine :
 - A) La loi Informatique et Liberté de 1978 modifiée.
 - B) La directive 2001/CE/20 du Parlement Européen relative à l'application des BPC dans la conduite d'essais cliniques à usage humain. **Attention elle sera remplacée par la directive n°536-2014 dont les décrets d'application seront appliqués en 2018.**
 - C) La loi Jardé n°2012-300. Oui les décrets d'application sont sortis en novembre 2016.
 - D) La loi Huriet Serusclat. **Non abrogée par la loi Santé Publique n°2004-806 ci-dessous.**
 - E) La loi de Santé Publique de 2004.

Réponse : A-B-C-E

- 2) Quels sont les trois types de recherche établis par la Loi Jardé ?
 - R1 : recherches interventionnelles ;
 - R2 : recherches interventionnelles à risques minimales ;
 - R3 : Recherches non interventionnelles.
- 3) A quelle catégorie les essais cliniques de médicaments appartiennent-ils ? Quelle recherche remplace cette catégorie ?

Les essais cliniques de médicaments appartiennent à la catégorie R1, qui remplace la recherche biomédicale.

- 4) Quelles étapes n'apparaissent pas dans un essai clinique industriel ?
 - A) La réunion de mise en place.
 - B) La rédaction d'une procédure interne de la pharmacie.
 - C) **L'étiquetage des produits expérimentaux.**
 - D) **La distribution des traitements par la PUI à d'autres centres associés.**
 - E) L'archivage de l'étude.

Réponse : C-D

II. Mise en place de l'essai :

5) Quelle est la première étape à effectuer avant de mettre en place l'étude ?

Il s'agit d'un essai clinique institutionnel. L'essai n'est pas proposé par un laboratoire industriel mais par une équipe de recherche. La première étape, après le recueil des données, est d'effectuer une étude de faisabilité : conformité réglementaire, données bibliographiques sur un essai déjà effectué dans un autre CHU ? faisabilité technique (possibilité de préparer les traitements, personnel suffisant, stabilité des préparations...), une analyse de risque une planification, faisabilité des opérations de conditionnement, de distribution, économique....

6) Quels sont les éléments réglementaires nécessaires pour les 3 types de recherches ?

Cocher les éléments nécessaires pour chaque recherche

	Catégorie R1	R2	R3
Promoteur	X	X	X
Consentement	X	X	X
CPP	X	X	X
Autorisation de l'ANSM	X		
Assurance	X	X	

III. Préparation :

7) Concernant les médicaments injectables en cancérologie :

- A) Des coffrets peuvent aussi être préparés à l'avance pour être reconstitués dans les services. **Non car les médicaments en cancérologie sont forcément préparés sous hottes.**
- B) Les fiches de préparation sont remplies manuellement. **Non il n'y a aucune exigence réglementaire concernant l'obligation de remplir informatiquement ou manuellement les préparations.**
- C) Le pharmacien ayant préparé la fiche de préparation est double contrôlé par un pharmacien. **Oui.**
- D) Le préparateur prépare seul dans les hottes et fait vérifier sa préparation à un pharmacien lors de la sortie des poches. **Non 2 préparateurs obligatoirement sous les hottes.**

E) Les ordonnances sont forcément envoyées durant les heures ouvrées de l'URCC.

Oui car les traitements ne peuvent pas être préparés autre part que sous la hotte.

Réponse : C-E

IV. Etiquetage :

8) L'étiquette ci-dessous contient-elle toutes les informations réglementaires nécessaires ?

ESSAI N° Eudract

Promoteur : Hospices Civils de Lyon (HCL)

**Le produit est un *MEDICAMENT* ou *placebo* forme
pharma, nb d'unités de prise, Voie d'administration :**

N° patient : Initiales patient :

Lot :

Si non, pourquoi et qu'ajouteriez-vous ?

Non cette étiquette est réservée aux conditionnements de petite taille. Dans notre situation, les étiquettes « classiques » sont apposées. Il faudrait ajouter comme dans l'étiquette ci-dessous :

- L'adresse du promoteur ;
- Le numéro de coffret ;
- L'investigateur ;
- La date de péremption ;
- La mention « Pour Recherche Biomédicale uniquement » ;
- Les conditions de conservation ;
- La mention « ne pas laisser à la portée des enfants » si voie orale.

ESSAI N° Eudract

Promoteur : Hospices Civils de Lyon (HCL)

DRC. 3, quai des Célestins 69002 LYON Tel : 04 72 40 68 52

Centre : Hôpital XX

***MEDICAMENT* forme *pharma*, nb d'unités de prise, Voie
d'administration**

N° Coffret:

N° patient : Initiales patient :

Investigateur :

Date de péremption : Lot :

« Pour recherche médicale uniquement »

A conserver

- 9) Le contre étiquetage peut être effectué par :
- A) Une personne seulement.
 - B) Deux personnes obligatoirement.
 - C) Un préparateur et un nouveau pharmacien assistant.
 - D) Un interne et un pharmacien responsable des essais cliniques depuis 2013.
 - E) Un pharmacien responsable seul.

Réponse : B-D. Le contre étiquetage doit être effectué par deux personnes. L'un doit être un pharmacien justifiant d'une expérience d'au moins un an en matière de conditionnement et d'étiquetage des médicaments expérimentaux.

V. Réception :

10) Concernant la fiche en annexe 3 :

- A) Elle doit être utilisée afin d'avoir une vue d'ensemble de tous les produits de l'essai Hernix dans notre l'hôpital.
- B) Elle permet la traçabilité de tous les produits reçus par SD. Si un autre intervenant reçoit les produits, une nouvelle fiche doit être utilisée.
- C) Elle est utilisée uniquement dans notre hôpital. En cas d'envoi dans d'autres centres, une nouvelle feuille devra être créée.
- D) Elle ne peut pas être utilisée pour cette nouvelle réception. Une fiche vierge doit être utilisée.

Réponse : C-D

11) Remplir la fiche en annexe 3 et/ou 4 avec les informations de l'étude. Pour quelle(s) raison(s) avez-vous décidé de choisir l'annexe 3 et/ou 4 ? Vous pouvez vous aider des éléments de réponse ci-dessus.

ATTENTION ! Une fiche de balance de stock est utilisée pour **chaque** lot. L'annexe 3 est réservé au lot Q1S2D3. Dans notre exemple, il s'agissait des lots A1Z2E3, il faut donc créer une nouvelle fiche spécifique du lot A1Z2E3.

Ainsi les erreurs de stocks sont évitées et les dates de péremption surveillées.

VI. Distribution :

12) Dans cet essai, où notre groupement hospitalier est promoteur, la PUI peut-elle distribuer des médicaments expérimentaux à d'autres PUI en Europe ?

Oui depuis le décret du 16 novembre 2016, les PUI peuvent distribuer des traitements à d'autres PUI en Union Européenne, si ces derniers participent à la recherche.

VII. Dispensation :

13) L'ordonnance reçue du service est-elle correctement complétée par l'investigateur ?

Les informations sont-elles conformes ?

Oui l'ordonnance est correctement complétée. Mais l'investigateur n'est pas autorisé à prescrire ce médicament. En effet seuls les investigateurs désignés au début de l'étude sont autorisés à signer les ordonnances. L'ordonnance n'est donc pas valide et une nouvelle ordonnance doit être demandée au service, signée par les docteurs A, B ou C.

VIII. Conditions de stockage :

14) Qui est en charge de relevés les températures dans les secteurs ? Comment ce relevé est-il tracé ?

Un thermomètre mini-maxi est présent dans la pièce et la température est relevée quotidiennement par l'interne des essais cliniques, puis notée sur le formulaire interne à l'hôpital. Une fois complété, les formulaires de relevé de température sont archivés dans une pochette identifiée à disposition des laboratoires qui en formulent la demande.

15) Concernant l'excursion. Quelle est la démarche à suivre ?

- A) La personne en charge du relevé de température indique cette excursion dans le tableau de suivi et ne fait aucune démarche supplémentaire : cette excursion est tolérée.
- B) La personne en charge du relevé indique l'excursion et remplit la fiche « suivi des déviations de température ».
- C) Le pharmacien doit être immédiatement prévenu.
- D) Les produits sont mis en quarantaine, en attente de l'accord du promoteur pour destruction.
- E) Quel que soit la zone de stockage, toute excursion doit être déclarée.

Réponse : A

Est considérée comme excursion de température, tout enregistrement de température en dehors des conditions normales de stockage pendant une durée supérieure à 1h. Pour les stocks réfrigérés, toute déviation en dessous de 2°C est considérée comme une excursion. En

cas de déviation de température, les produits sont placés en QUARANTAINE et ne peuvent être dispensés sans accord préalable du promoteur de l'étude.

Le pharmacien remplit le document d'enregistrement « Suivi des déviations de températures » comprenant les informations ci-dessous. Le promoteur donnera ou non l'autorisation d'utilisation des produits. Cette décision doit être notifiée au pharmacien responsable de l'essai par écrit (mail, lettre).

A l'URCC, les excursions de température sont indiquées via les enregistreurs SPY RF®. La lecture du logiciel Sirius permet de lire la dernière mesure enregistrée.

IX. Destruction des produits et archivage de l'essai :

16) Qui autorise la destruction des produits de l'étude ?

L'ordre de destruction des produits ne peut être donné que par le promoteur. Après l'autorisation donnée, l'interne ou le pharmacien en charge de l'essai clinique se charge de détruire les produits de santé et rédige un certificat de destruction.

Pour les produits cytotoxiques la destruction est réalisée au moment de la préparation sans attendre le monitoring. Ces modalités de destruction sont validées au moment de la mise en place de l'essai.

17) Combien de temps les documents doivent-ils être archivés ? Où sont-ils conservés en attente de destruction ?

Les documents doivent être conservés minimum 25 ans dans une salle de stockage dédiée fermée à clés.

X. Suivi d'essai :

18) Quels sont les éléments qui doivent être décrits dans la procédure interne de la pharmacie :

- A) Le nom et les coordonnées du ou des pharmaciens de l'essai. **Attention 2 pharmaciens minimum déclarés**
- B) Le nom de tous les patients inclus dans l'essai. **Non ! Attention à la confidentialité.**
- C) La date de début de recherche et la durée.
- D) Tous les éléments concernant le circuit pharmaceutique.
- E) La procédure de levée d'insu.
- F) La gestion des retours.
- G) Le cas des excursions de température.

- H) Les résultats de l'étude. Non aucune donnée ne doit apparaître dans le protocole interne de la pharmacie.

Réponse : CDEFG

19) Où pouvez-vous trouver les documents suivants ?

- A) Le protocole interne de la pharmacie de l'essai.
Classeur interne de la pharmacie.
- B) Les relevés de températures du mois dernier.
Classeur dédié pharmacie.
- C) La brochure investigateur.
Classeur interne de la pharmacie ou classeur de l'étude.
- D) Feuille de balance des stocks du lot de l'ordonnance.
Comptabilité de l'essai. Il existe une feuille par lot.
- E) Le certificat de destruction du produit.
Classeur de gestion de l'essai.

20) Où pourrez-vous trouver les informations suivantes ?

- A) Procédure de levée d'insu de l'étude.
Procédure interne de la pharmacie.
- B) Date de péremption du produit.
Comptabilité de l'essai, fiche de suivi des patients, gestion des produits de dispensation globale.
- C) Une vue d'ensemble de tout l'essai pour tous les patients.
Bilan d'activités.
- D) Tous les essais cliniques institutionnels en cours dans notre hôpital.
Suivi des essais cliniques.
- E) La balance des stocks d'un essai en dispensation globale.
Gestion des produits de dispensation globale.

La pièce possède une armoire où sont rangés les classeurs de gestion des essais en ambulatoire et en cancérologie et un bureau destiné à faciliter la dispensation. Sur ce bureau, est rangé l'ordonnancier des essais cliniques.

Pour les essais des patients hospitalisés, les dossiers de gestion sont rangés dans l'armoire du bureau des internes.

XI. Pharmacovigilance :

21) Quels effets indésirables doivent être déclarés dans les recherches impliquant la personne humaine ? A qui doivent-ils être déclarés ?

Déclaration	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3
EIGI	-transmission sans délai auprès de l'EMA (Eudravigilance), ANSM et CPP si décès ou mis en jeu du pronostic vital -transmission 15 jours pour les autres		Pas de notification des EIG
Rapports annuels de sécurité	Transmission auprès de l'ANSM, CPP et Comité de Surveillance	Non	Non
Faits nouveaux de sécurité	Oui	Oui	Non

Annexe 10 : Test d'évaluation des connaissances dans le secteur des essais cliniques

Nom :

Date :

Prénom :

Test d'évaluation des connaissances dans le secteur des essais cliniques

Statut :

☐ Préparateur ☐ ARC ☐ Agent administratif ☐ Interne ☐ Pharmacien

Expérience dans les essais cliniques :

☐ < 6mois ☐ 6 mois – 1 an ☐ 1 à 5 ans ☐ > 5 ans

Deux essais cliniques sont en cours en ce moment dans notre hôpital : un essai clinique industriel (PolyRumax) et un essai clinique institutionnel (HerniX).

Généralités

1) Quelles sont les étapes communes aux essais cliniques industriels et institutionnels :

- A) La réunion de mise en place.
- B) L'étiquetage ou le contre-étiquetage des produits est uniquement réalisé par l'industriel.
- C) L'analyse de l'ordonnance.
- D) La dispensation et le retour des traitements.
- E) Dans un essai clinique institutionnel, le promoteur est un industriel qui délègue l'étude à un hôpital.

A	B	C	D	E
☐	☐	☐	☐	☐

Etude 1 :

Essai Clinique institutionnel Hernix

I. Mise en place de l'essai :

Une équipe de recherche clinique vient à la pharmacie afin de vous proposer le protocole suivant :

« Dans le cas des hernies opérées dans notre hôpital, les chirurgiens ont constaté que : l'utilisation avant l'opération du médicament XXXXXX causait moins de douleurs au réveil que l'utilisation du médicament YYYYYY. Ils souhaiteraient mettre en place un essai clinique nommé Hernix afin de confirmer leur hypothèse »

- 1) Dans quel document pouvez-vous trouver les informations suivantes : l'identification des investigateurs et de l'ARC en charge de l'essai, les schémas d'administration, la présentation des produits et les modalités de préparation et de dispensation ?

--

II. Préparation :

La fiche de préparation des coffrets est fournie par le promoteur de l'essai (Annexe 1). Ces coffrets sont préparés par les services pour ensuite être distribués dans les services cliniques et être reconstitués par des manipulateurs hors protocole formés à l'essai.

- 2) Une étape de ré étiquetage est nécessaire avant envoi dans les services. Le contre étiquetage peut être effectué par :
- A) Une personne seulement.
 - B) Deux personnes obligatoirement.
 - C) Un préparateur et un nouveau pharmacien assistant.
 - D) Un interne et un pharmacien responsable des essais cliniques.
 - E) Un préparateur formé et ayant une expérience d'au moins 6 mois dans les essais cliniques.

A	B	C	D	E
☐	☐	☐	☐	☐

III. Réception :

Le service des essais reçoit les deux coffrets préparés ci-dessus. Il faut remplir la fiche de balance des stocks.

Une fiche a déjà été remplie pour cet essai pour des coffrets antérieurs (annexe 2).

3) Concernant l'annexe 2 :

- A) Elle doit être utilisée pour ces coffrets afin d'avoir une vue d'ensemble de tous les produits de l'essai Hernix dans notre hôpital.
- B) Elle permet la traçabilité de tous les produits reçus par SD. Si un autre intervenant reçoit les produits, une nouvelle fiche doit être utilisée.
- C) Elle est utilisée uniquement dans notre hôpital. En cas d'envoi dans d'autres centres, une nouvelle feuille devra être créée.
- D) Elle ne peut pas être utilisée pour cette nouvelle réception. Une fiche vierge doit être utilisée. Si oui, justifiez votre choix :

A	B	C	D
☐	☐	☐	☐

Si D juste :

Etude 2 :
Essai Clinique industriel PolyRumaX

Une étude industrielle est gérée en parallèle. Vous cherchez des informations concernant cet essai afin de pouvoir effectuer correctement la réception, la dispensation et les retours.

I. Gestion des documents :

1) Où pouvez-vous trouver :

A) Le protocole interne de la pharmacie de l'essai :

B) Feuille des balances de stocks :

C) Date de péremption du produit :

D) Une vue d'ensemble de tout l'essai pour tous les patients :

Grâce à ces informations, les éléments concernant l'essai vous reviennent. L'essai en double insu PolyRumaX met en jeu deux traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde :

- Médicament de référence : PolyArm
- Médicament expérimental : RhumaTop

Les produits sont présentés dans des **flacons de 30 gélules**. Les patients doivent prendre 2 comprimés par jour pendant le petit déjeuner. En cas de troubles de la vision, ils doivent contacter en urgence, le numéro qui leur a été fourni au début de l'étude.

Les trois investigateurs de l'étude sont : les Dr A, Dr B et Dr C.

II. Réception :

120 gélules (soit 4 flacons) du lot P0O9I8 (date de péremption : 06/2018) sont réceptionnés à la pharmacie le 11 aout 2017.

- 2) Remplir la feuille de balance des stocks (annexe 3). La fiche est à remplir tout au long de l'essai décrit ci-dessous.

III. Dispensation :

- 3) a. L'ordonnance (Annexe 4) reçue du service est-elle correctement complétée par l'investigateur ? Les informations sont-elles conformes ?

--

- b. Le patient vient récupérer son traitement aujourd'hui, le 12 aout 2017 **pour un mois**. Combien de flacon(s) allez-vous délivrer au patient ?

--

- 4) Quels sont les 3 documents que vous devez compléter (en plus de l'ordonnance) ?

- 1 :
- 2 :
- 3 :

- 5) Remplir l'ordonnance. Le numéro d'ordonnancier est le 20233.

6) Concernant la dispensation :

- A) Une vérification de l'ordonnance et des produits préparés est obligatoire.
- B) Seul un pharmacien est autorisé à effectuer la vérification.
- C) La mention « contrôlé » suivi des initiales du vérificateur sont suffisantes.
- D) En cas d'absence des personnes habilitées à vérifier, une photocopie est laissée sur le bureau du pharmacien avec la mention « double contrôle impossible lors de la dispensation ».
- E) Si le numéro du traitement est noté manuellement sur l'ordonnance, il est possible de dispenser le traitement avec uniquement l'ordonnance.

A	B	C	D	E
☐	☐	☐	☐	☐

7) La vérification a été effectuée. Que faut-il inscrire sur les flacons qui vont être délivrés au patient : (3 réponses attendues)

8) Lorsque vous délivrez le traitement au patient, que lui donnez-vous en plus de son traitement ? (2 réponses attendues)

IV. Retour :

9) Le patient revient le 09/09/2017 afin de récupérer la prescription du prochain mois. Il en profite pour rapporter ses flacons. Que faut-il vérifier sur les flacons rapportés ? (2 réponses attendues)

Qu'inscrivez-vous sur les flacons ? (1 réponse attendue)

10) Que faites-vous des boîtes retournées ?

11) En comptant le nombre de gélules, vous vous rendez compte qu'il reste 30 gélules, le patient n'a dû prendre qu'une seule gélule par jour au lieu des 2 prescrites. Que faites-vous ?

- A) Contacter l'investigateur.
- B) Contacter le patient pour lui demander.
- C) Prévenir le pharmacien ou l'interne.
- D) Appeler l'ARC.
- E) Ne rien dire, il s'agit de biais d'observance pris en compte dans le protocole.

A	B	C	D	E
☐	☐	☐	☐	☐

12) a. Compléter la balance de stocks

b. Quel autre document mettez-vous à jour lors des retours ?

Annexes

Annexe 1 : Fiche de préparation des coffrets

☐ **Enregistrement des coffrets « Médicament expérimental » constitués**

Numéros des coffrets de traitement préparés	Bras de traitement	N° lot des kits	Date de péremption (la plus courte si plusieurs produits)	Nombre de coffrets préparés
52 53	XXXXX	A1Z2E3	02/06/2018	2

Préparation des coffrets réalisée par :	Préparation des coffrets vérifiée par :
Signature :	Signature :

Coller ici un exemplaire
d'étiquette de coffret

Libération des UT étiquetées ou du coffret préparé	☐ OUI ☐ NON
Pharmacien Nom/Signature :	Date :

Annexe 2 : Fiche de balance des stocks 1

Supplier name and adress :																			
Trial: Hernix				Investigator Name Dr A				Site identification : GHN				Country: France							
				Expiration : 05/2018				IP											
Batch No: Q1S2D3				Date : 10/08/2017				Description :											
Receipt Information				Drug accountability	Dispensing Information				Return information			Accountability verified by (initials of monitor)	Comments	Destruction/Transfer Information					
Date Received (ddMONyyyy)	Quantity	Medication No (if applicable)	Receiver's Initials		Subject ID	Quantity	Date Dispensed (ddMONyyyy)	Dispenser's Initials	Quantity	Date Returned (ddMONyyyy)	Receiver's Initials			Conducted by		Date sent for destruction/trans- fer	Verified by monitor	Codes collected (if applicable)	
														Site	Sponsor				
05/08/2017	1		SD	1	33DE123	1	06/08/2017	PL	1	06/08/2017	PL								
05/08/2017	1		SD	2	32RD123	1	06/08/2017	PL	1	06/08/2017	PL								
Lowest Unit of Measure ☐ Tablets ☐ Capsules ☐ Bottles, eg solution, suspension ☐ Vials ☐ Tubes ☐ Box ☐ Prefilled Syringes ☐ Other :																			
Signature of Investigator or Designee (Person authorized to dispense drug) Name : _____ Signature _____ Date _____																			

Annexe 3 : Fiche de balance de stock (à compléter tout au long de l'essai)

Supplier name and adress :																		
Trial:		Investigator Name		Site identification :		Country:												
		Expiration		IP														
Batch No:		Date :		Description :														
(please list only one batch per page)																		
Receipt Information				Drug accountability	Dispensing Information				Return information			Accountability verified by (Initials of monitor)	Comments	Destruction/Transfer Information				Codes collected (if applicable)
Date Received (ddMONyyyy)	Quantity	Medication No (if applicable)	Receiver's Initials		Subject ID	Quantity	Date Dispensed (ddMONyyyy)	Dispenser's Initials	Quantity	Date Returned (ddMONyyyy)	Receiver's Initials			Conducte d by		Date sent for destruction/tran sfer	Verified by monitor	
														Site	sponsor			
Lowest Unit of Measure ☐ Tablets ☐ Capsules ☐ Bottles, eg solution, suspension ☐ Vials ☐ Tubes ☐ Box ☐ Prefilled Syringes ☐ Other :																		
Signature of Investigator or Designee (Person authorized to dispense drug)																		
Name :	Signature							Date										

Annexe 4 : Ordonnance nominative

Date de prescription : 10/08/2017

Numéro visite : 1

Identifiant patient : IG

*Coller ici l'étiquette patient
d'admission dans
l'établissement de soins*

*(L'étiquette n'apparaît pas dans les
copies archivées par le promoteur)*

Traitement(s) de l'essai :

PolyArM : 2/j chaque matin

Numéro de traitement attribué : 7654 et 7655

Nom du médecin investigateur : Dr E

Service : Rhumatologie

Tampon et signature de
l'investigateur

Tampon
GHN

Partie réservée à la PUI

Date de dispensation :

__ / __ / __

Produit dispensé :

Nom, signature et cachet du Pharmacien :

*Coller la vignette
détachable du produit*

Correction du test d'évaluation

Généralités

Quelles sont les étapes communes aux essais cliniques industriels et institutionnels :

- A) La réunion de mise en place.
- B) L'étape d'étiquetage (essai en ouvert) et l'étape de contre étiquetage (essai en insu).
- C) L'analyse de l'ordonnance.
- D) La dispensation et le retour des traitements.
- E) Dans un essai clinique institutionnel, le promoteur est un industriel qui délègue l'étude à un hôpital.

Réponse : A-C-D.

Dans le cas des essais cliniques institutionnels, le but est de comparer des stratégies de soins existantes afin de les harmoniser et de les optimiser. Cette recherche est souvent à l'initiative des équipes hospitalières. Elle se différencie des essais industriels mise en place par les laboratoires pharmaceutiques, le plus souvent en vue d'une Autorisation de mise sur le Marché.

Dans les essais cliniques institutionnels où l'Hôpital est promoteur, les traitements sont préparés dans le secteur des essais cliniques et des étapes supplémentaires sont nécessaires : préparation des médicaments, étiquetage et contre étiquetage ...

Etude 1 :

Essai Clinique institutionnel Hernix

I. Mise en place de l'essai :

- 1) Dans quel document pouvez-vous trouver les informations suivantes : l'identification des investigateurs et de l'ARC en charge de l'essai, les schémas d'administration, la présentation des produits et les modalités de préparation et de dispensation ?

- Résumé de l'étude

II. Préparation :

- 1) Le contre étiquetage peut être effectué par :
- A) Une personne seulement.
 - B) Deux personnes obligatoirement.
 - C) Un préparateur et un nouveau pharmacien assistant.
 - D) Un interne et un pharmacien responsable des essais cliniques depuis 2013.
 - E) Un préparateur formé et ayant une expérience d'au moins 6 mois dans les essais cliniques.

Réponse : B-D. Le contre étiquetage doit être effectué par deux personnes. L'un doit être un pharmacien justifiant d'une expérience d'au moins un an en matière de conditionnement et d'étiquetage des médicaments expérimentaux.

III. Réception :

- 2) Concernant la fiche en annexe 2 :
- A) Elle doit être utilisée afin d'avoir une vue d'ensemble de tous les produits de l'essai Hernix dans notre hôpital.
 - B) Elle permet la traçabilité de tous les produits reçus par SD. Si un autre intervenant reçoit les produits, une nouvelle fiche doit être utilisée.
 - C) Elle est utilisée uniquement dans notre hôpital. En cas d'envoi dans d'autres centres, une nouvelle feuille devra être créée.
 - D) Elle ne peut pas être utilisée pour cette nouvelle réception. Une fiche vierge doit être utilisée. Justifier votre choix.

Réponse : C-D

ATTENTION ! Une fiche de balance de stock est utilisée pour **chaque** lot. L'annexe 2 est réservée au lot Q1S2D3. Dans notre exemple, il s'agissait des lots A1Z2E3, il faut donc créer une nouvelle fiche spécifique du lot A1Z2E3.

Ainsi les erreurs de stocks sont évitées et les dates de péremption surveillées.

Etude 2 :

Essai Clinique industriel PolyRumaX

I. Gestion des documents :

1) Où pouvez-vous trouver :

- A) Le protocole interne de la pharmacie de l'essai : Classeur interne de la pharmacie.
- B) Feuille des balances de stocks : Comptabilité de l'essai. Il existe une feuille par lot.
- C) Date de péremption du produit : comptabilité de l'essai, fiche de suivi des patients, gestion des produits de dispensation globale.
- D) Une vue d'ensemble de tout l'essai pour tous les patients : bilan d'activités.
- E) Tous les essais cliniques en cours : suivi des essais cliniques.

II. Réception :

2) La fiche de gestion des stocks est complétée à la fin

III. Dispensation :

3) a. L'ordonnance reçue du service est-elle correctement complétée par l'investigateur ?
Les informations sont-elles conformes ?

Oui l'ordonnance est correctement complétée. Seulement l'investigateur n'est pas autorisé à prescrire ce médicament. En effet seuls les investigateurs désignés au début de l'étude sont autorisés à signer les ordonnances. L'ordonnance n'est donc pas valide et une nouvelle ordonnance doit être demandée au service, signée par les docteurs A, B ou C.

b. Combien de flacon(s) allez-vous délivrer au patient ?

Il faut délivrer deux flacons. La posologie est de 2 comprimés par matin et les flacons contiennent 30 gélules. Le patient doit avoir assez de gélules jusqu'à sa prochaine venue dans un mois. Il lui faut donc 60 gélules soit 2 flacons.

4) Quels sont les 3 documents que vous devez compléter (en plus de l'ordonnance) ?

- 1 : l'ordonnancier.
- 2 : fiche de gestion des stocks.
- 3 : fiche suivi patient.

5) Remplir l'ordonnance. Le numéro d'ordonnancier est le 20233.

Le dispensateur doit inscrire sa dispensation sur l'ordonnancier, et noter sur l'ordonnance :

- La date de délivrance ;
- La quantité de médicaments délivrés ;
- Le numéro de traitement si besoin ;
- Les numéros de lots et la date de péremption des médicaments délivrés ;
- Le numéro d'ordonnancier pour chaque médicament ;
- Ses initiales ;
- Le cachet du service pharmaceutique.

Simultanément, le dispensateur doit remplir la fiche de suivi du patient du classeur ou dossier de gestion ainsi que la fiche de gestion des stocks du classeur pharmacie propre à chaque essai.

6) Concernant la dispensation

- A) Une vérification de l'ordonnance et des produits préparés est obligatoire.
- B) Seul un pharmacien est autorisé à effectuer la vérification : **non les internes des essais cliniques sont aussi habilités.**
- C) La mention « contrôlé » suivi des initiales du vérificateur sont suffisantes.
- D) En cas d'absence des personnes habilités à vérifier, une photocopie est laissée sur le bureau du pharmacien avec la mention « double contrôle impossible lors de la dispensation ».

Réponse : A-C et D

7) Que faut-il inscrire sur les flacons qui vont être délivrés au patient ?

- 1 : le n° du patient,
- 2 : les initiales et,
- 3 : la date de dispensation du traitement.

8) Lorsque vous délivrez le traitement au patient, que lui donnez-vous en plus de son traitement ?

1 : le deuxième feuillet de l'ordonnance ou l'original après une photocopie.

2 : les conseils associés : bien prendre le médicament au moment du petit déjeuner. En cas de problèmes de vision, bien contacter le numéro indiqué.

IV. Retour

9) Que faut-il vérifier sur les flacons rapportés ?

- 1 : initiales du patient,
- 2 : numéro du patient.

Qu'inscrivez-vous sur les flacons ?

- 1 : la date de retour.

10) Que faites-vous des boîtes retournées ?

Les mettre dans le carton de retour identifié avec le nom de l'essai dans la zone de stockage adaptée.

11) Que faites-vous ?

- A) Contacter l'investigateur.
- B) Contacter le patient pour lui demander.
- C) Prévenir le pharmacien ou l'interne.
- D) Appeler l'ARC.
- E) Ne rien dire, il s'agit de biais d'observance pris en compte dans le protocole.

Réponse : C

Il faut prévenir le pharmacien ou l'interne en charge de l'essai. Ces derniers contacteront alors l'ARC investigateur qui prendra les mesures nécessaires.

12) Compléter la balance des stocks.

Quel autre document mettez-vous à jour lors des retours ? La fiche « suivi patient ».

Annexe 11 : Fiche de traçabilité des intervenants en essais cliniques

[illegible]

Annexe 12 : Analyse des résultats chez les préparateurs et agent administratif

Questions	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	Total réponse correcte	% réponse correcte	% ajusté
Poste	Agent administratif	Préparateur	Préparateur	Préparateur	Préparateur	Préparateur	Préparateur	Préparateur	Préparateur			
Ancienneté	1-5ans	1-5ans	Aucune	1-5ans	6m-1an	1-5ans	1-5ans	1-5ans	1-5ans			
GENERALITE												
1	1	0,8	0,6	0,8	0,8	0,8	1	0,6	0	6,4	71,1	80
EC INSTITUTIONNEL HERNIX : Mise en place de l'essai												
1	0,8	0,5	0	0,8	0,8	0,8	0,8	1	0,2	5,7	63,3	71,25
PREPARATION												
2	0,8	1	1	0	1	1	0,8	1	0,8	7,4	82,2	92,5
RECEPTION												
3	0,75	0,25	0,5	0,75	0,75	0,6	0,6	0,6	0,6	5,4	60,0	60
Si D juste :	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	11,1	11,1
EC INDUSTRIEL POLYRUMAX :Gestion des documents												
1	0,75	0,5	0	0	0,5	0,25	0,5	0,3	0,75	3,55	39,4	44,4
RECEPTION												
2	1	1	0,5	0,2	0,6	0,2	0	0,6	0,6	4,7	52,2	58,75
DISPENSATION												
3.a	1	1	0	0	1	0	0	1	1	5	55,6	55,6
3.b	1	1	1	1	1	0	1	1	1	8	88,9	88,9
4	1	1	0,3	0	0	0,3	0,6	0,6	0,6	4,4	48,9	62,9
5	1	1	0,25	0	0	1	1	1	1	6,25	69,4	89,3
6	0,4	0,6	0,8	0	0,6	0,6	0,4	0,8	0,6	4,8	53,3	60
7	0,6	1	0	0	0	0,6	1	1	1	5,2	57,8	86,7
8	1	1	0	0	0	0,5	0,5	0,5	0,5	4	44,4	66,7
RETOUR												
9	0,5	1	0	0	0,5	0,2	1	1	1	5,2	57,8	65
10	1	1	0	0	0	0	0,5	1	1	4,5	50,0	75,0
11	1	1	0,75	0	0	1	1	1	0	5,75	63,9	82,1
12	0,4	0,4	1	0	0,6	0	0,6	0,8	0,4	4,2	46,7	60,0
13.a	1	0	0	0	0	0,4	0	0	0	1,4	15,6	46,7
13.b	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	11,1	50
RESULTATS /20	17	14,05	6,7	3,55	8,15	8,25	11,3	13,8	11,05		10,4	
% bonne réponse	85	70,25	33,5	17,75	40,75	41,25	56,5	69	55,25		50,2	65,3

Annexe 13 : Analyse des résultats chez les pharmaciens et les internes

Question / Participant	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	Taux de réponse correcte sur la question /13	%	% ajusté
Poste	Interne	Interne	Interne	Interne	Interne	pharmacien	pharmacien	pharmacien	pharmacien	pharmacien	pharmacien	pharmacien	pharmacien			
Ancienneté	6m-1 an	1-5 ans	<6m	6m-1 an	< 6m	> 5ans	1-5ans	> 5ans	> 5 ans	< 6m	> 5 ans	< 6m	> 5 ans			
GENERALITES																
1	0,6	0,6	0,4	0,6	0,8	0,8	0,6	0,8	0,6	0,6	0,8	1	0,6	8,8	67,7	67,7
2	0,8	0,8	0,8	0,8	1	1	1	0	0,8	0	1	1	1	10	76,9	90,9
3	0	0,5	0,5	1	0,5	1	0	0	1	0	1	1	0,5	7	53,8	70,0
4	1	1	1	0,8	1	1	0,8	0,6	0,8	1	0,8	1	1	11,8	90,8	90,8
MISE EN PLACE DE L'ESSAI																
5	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0,5	1	3,5	26,9	31,8
6	0	0,7	0,9	0,8	0,9	0,7	0,7	0,3	0,8	0	1	1	0,9	8,7	66,9	79,1
PREPARATION																
7	0,6	1	0,8	0,4	1	0,4	0,8	0,6	0,6	0,8	0,6	0,6	0,8	9	69,2	69,2
ETIQUETAGE																
8	1	1	0,5	1	0,75	0,5	0,25	0,25	0,25	0,25	0	1	0,75	7,5	57,7	57,7
9	0,8	1	0,8	0,6	0,8	1	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	10,6	81,5	81,5
RECEPTION																
10	1	0,75	1	0,5	0,75	1	0,75	0,6	0,5	1	0	1	0,4	9,25	71,2	77,1
11	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	0	10	76,9	83,3
DISTRIBUTION																
12	0,5	0,5	0	0	1	1	0,5	0	1	0	1	0,5	1	7	53,8	63,6
DISPENSATION																
13	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0,5	0	0	0	2,5	19,2	19,2
CONDITIONS DE STOCKAGE																
Remplir la fiche de l'ordonnance	1	0,9	0,9	0,5	1	1	0,5	0,5	0,75	0,5	0	0,9	0	8,45	65,0	76,8
14	1	1	1	0,2	1	1	1	1	1	0,5	0	1	0,2	9,9	76,2	82,5
15	0,4	0,6	1	0,2	1	1	1	0,6	1	0	1	0,6	0,2	8,6	66,2	66,2
DESTRUCTION ET ARCHIVAGE DE L'ESSAI																
16	1	1	0,5	1	1	1	1	1	1	1	1	0,5	1	12	92,3	92,3
17	0,5	0,5	1	0,5	0	0,5	0,5	0,25	0,25	0,75	0,5	0,5	1	6,75	51,9	51,9
SUIVI D'ESSAI																
18	0,8	0,8	0,8	1	0,7	0,7	0,8	0,8	0,8	0,8	0,7	0,8	0,7	10,2	78,5	78,5
19	0,8	0,8	0,8	0,6	0,6	0,8	0,6	0,4	0,6	0,7	0	0,8	0,8	8,3	63,8	69,2
20	0,6	0,6	0,8	0,2	0,6	0,8	0,5	0,4	0,6	0,7	0	0,8	0,8	7,4	56,9	61,7
21	0,5	0,75	0,75	0,75	0,5	0,75	0,5	0,25	0,25	0,5	0,5	0,75	0,25	7	53,8	53,8
Résultats	13,9	15,8	15,3	12,5	16,9	19,0	13,6	9,2	15,4	11,4	10,7	17,1	13,7	184,3		
Résultats /20	12,6	14,4	13,9	11,3	15,4	17,2	12,4	8,3	14,0	10,4	9,7	15,5	12,5	175,5		
% de bonne réponse	63,2	71,8	69,3	56,6	76,8	86,1	61,8	41,6	70,0	51,8	48,6	77,5	62,3		64,4	68,9

Annexe 14 : Fiche mémo essais cliniques

FICHE MEMO ESSAI CLINIQUE :

PREPARATION : CONTRE-ETIQUETAGE

Le **contre étiquetage** doit être effectué par deux personnes.

L'un doit être un pharmacien justifiant d'une **expérience d'au moins un an** en matière de conditionnement et d'étiquetage des médicaments expérimentaux.

RECEPTION : BALANCE DE STOCK

- ➔ Création d'une nouvelle fiche de balance de stock :
 - A **chaque nouveau lot**
 - Pour chaque centre } permet d'éviter les erreurs de stocks et les péremptions
- ➔ Comment remplir la feuille de balance de stock ?
 - La case **quantité** doit être remplie avec le nombre d'unités reçues et dispensées et non en nombre de conditionnements secondaires. Par exemple, écrire 120 gélules et non pas 3 flacons (de 40 gélules). Certains patients peuvent recevoir des demi flacon.
 - Ne pas confondre **numéro de lot** et numéro de médicament.
 - Ne compléter la case **retour** que lorsque la case **dispensation est correctement remplie**. Sinon se référer au pharmacien ou à l'interne en charge de l'essai.

DISPENSATION

- ➔ Vérification de l'ordonnance :

Bien vérifier que le **prescripteur** de l'ordonnance soit dans le protocole.
- ➔ Quels documents compléter lors de la dispensation ?
 - Ordonnancier,
 - Fiche de gestion des stocks,
 - La fiche suivie patient (si existante).
- ➔ Vérification de la dispensation obligatoire à chaque dispensation par le pharmacien ou l'interne en charge des essais cliniques.
- ➔ Que faut-il écrire à dispensation sur les conditionnements délivrés ?
 - le numéro de patient,
 - le numéro de visite,
 - la date de dispensation.
- ➔ Que faut-il donner au patient lors de la dispensation ?
 - le duplicata de l'ordonnance,

- Les conseils associés et les numéros à contacter en cas de problèmes.

RETOUR

Lors du retour de la part du patient :

➔ Que vérifier sur le flacon ?

- Identité du patient,
- Le nombre d'unités restantes.

➔ Que faut-il écrire sur les boîtes retournées ?

Date de retour.

➔ Que faut-il ranger le flacon ?

Dans le carton dédié à cet effet.

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

¹ Les essais cliniques en 12 questions. LEEM. [En ligne]. 2017 [citée le 17 août 2017]. <http://www.leem.org/sites/default/files/questions%20sur%20les%20essais%20cliniquesVF.pdf>

² Vie publique. Découverte des institutions. [En ligne]. 2017 [citée le 20 septembre 2017]. Disponible : <http://www.vie-publique.fr/decouverte-institutions/>

³ Code de la santé publique. Legifrance [En ligne]. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665>

⁴ Code de la santé publique - Article L1121-1 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006685827&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20080129>

⁵ Décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine- Articles 1, 2 et 3.

⁶ Code de la santé publique - Article L1121-2 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000025457486>

⁷ Arrêté du 2 décembre 2016 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique- Article 1.

⁸ Code de la santé publique - Article L5126-1 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000021536499&dateTexte=>

⁹ Code de la santé publique - Article L1121-13 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000025457406&dateTexte=&categorieLien=id>

¹⁰ Code de la santé publique - Article L1121-5 à 9 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000032722870&idSectionTA=LEGISCTA000032722874&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20170829>

¹¹ Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine-Article 6

¹² Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain-Article 5.12.1.

¹³ Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain- Article 5.13.

¹⁴ V. Lechevin. CHRU Lille ; 2013. Harmonisation de l'évaluation des surcouts. Disponible : https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0ahUKEwisiuPhgrzaAhXDGuwKHWJQB4AQFggsMAE&url=http%3A%2F%2Fwww.aarch.fr%2Fdata%2Fdocuments%2Ftelechargements%2Fpresentations_orales%2Fharmonisation-de-l-evaluation-des-surcouts.ppt&usg=AOvVaw1vBJQxe7sQzzkEL6xGUb1s

¹⁵ Code de la santé publique - Article L1122-1 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible:

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006685859&dateTexte=&categorieLien=cid>

¹⁶Code de la santé publique - Article L1123-9 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible:

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000032722959&dateTexte=&categorieLien=id>

¹⁷ Code de la santé publique - Article D1123-34 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible:

https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=8710F5F074B4A9BCD29B3DE0D43F10E7.tpdila11v_3?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000033417486&dateTexte=20170225&categorieLien=id

¹⁸ C. Levy, A. Rybak. La loi Jardé, un nouvel encadrement législatif pour une simplification de la recherche clinique ? Archives de pédiatrie. 2017 ;24(6) :571-7

¹⁹ Code de la santé publique - Article R1121-10 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible:

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006908330&dateTexte=&categorieLien=cid>

²⁰ Code de la santé publique - Article R1123-71 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible:

https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=E9FC3CC494E004B0C07BD67B799514B4.tpdila07v_3?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000033416926&dateTexte=20170627&categorieLien=cid

²¹ Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain- Article 8.

²² Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain- Article 4.6.

²³ Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain- Article 5.14.

²⁴ Arrêté du 16 août 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un dispositif médical ou sur un dispositif médical de diagnostic in vitro – Article 4.

²⁵ ANSM. Essais cliniques portant sur les dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. [En ligne]. 2016 [cité le 24 octobre 2016]. Disponible: [http://ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Essais-cliniques-portant-sur-les-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Essais-cliniques-portant-sur-les-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/(offset)/0)

²⁶ Code de la santé publique - Article R5126-16 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible: https://faq.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=BDA769239CF4C240F98FD3029770DAB2.tpdila08v_3?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000022060801&dateTexte=20170820&categorieLien=id

²⁷ Arrêté du 19 août 2004 relatif aux bonnes pratiques de préparation, de transformation, de conditionnement, de conservation, d'importation, de transport et de distribution des produits thérapeutiques-Article 2.

²⁸ Arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux-Article 1

²⁹ Code de la santé publique - Article L1123-10 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006685889&dateTexte=&categorieLien=cid>

³⁰ Code de la santé publique - Article R1123-46 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006908425&dateTexte=&categorieLien=cid>

³¹ Code de la santé publique - Article R1123-49 à 59 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=606A98BFED4E02D362D72A199D2A018A.tpdila07v_3?idSectionTA=LEGISCTA000006196156&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20150115

³² ANSM. Avis au promoteur d'essais cliniques de médicaments y compris les essais cliniques portant sur les médicaments de thérapie innovante (MTI). [En ligne]. 2015 [cité le 9 novembre 2017]. Disponible: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e555b29ab27c1b7d4ab901512ac8a686.pdf

³³ Code de la santé publique - Article R5124-57 6 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible:

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006915072>

³⁴ 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- Article 2.

³⁵ 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- Article 90.

³⁶ 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- Article 72.

³⁷ 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- Article 80.

³⁸ 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- Article 5

³⁹ 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- Article 85

⁴⁰ ISO. ISO 9001 :2015 Mode d'emploi. [En ligne]. 2015 [cité le 9 décembre 2016]. Disponible: https://www.iso.org/files/live/sites/isoorg/files/archive/pdf/fr/iso_9001-2015_-_how_to_use_it.pdf

⁴¹ C. Gérard, M.L. Tall, E. Boidi Trotti Reymond, D. Laleye, E. Hutasse, A.-C. Retière, et al. Implication pharmaceutique dans le cadre d'essais cliniques institutionnels : évaluation de la qualité des opérations de mise sous forme pharmaceutique. Annales Pharmaceutiques françaises. 2015 ;73(3) :197-214

⁴² HAS. Principes de mise en œuvre d'une démarche qualité en établissement de santé. [En ligne]. 2002 [cité le 10 octobre 2016]. Disponible: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_436583/fr/principes-de-mise-en-oeuvre-d-une-demarche-qualite-en-etablissement-de-sante

⁴³ G. Maillan, H. Carpenet, B. Girol, M.-A. de Vinzelles, G. Col, M. Javerliat, et al. Une expérience originale pour une unité d'essais cliniques (UEC) d'une pharmacie à usage intérieur : la certification ISO 9001. Le pharmacien Hospitalier et Clinicien. 2013;48 :37-49.

⁴⁴ C. Fretz. Grilles d'auto-évaluation. Transfusion Clinique et Biologique. 2003 ;10 :94-8.

⁴⁵ M. Lefebvre, A.Hutt-Clauss, G.Jouin, F.Lesauvage, J.Caron, S. Kikmoune, et al. Lean management en pharmacie hospitalière : intégration dans la démarche qualité des essais cliniques. *Le pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 6 mars 2017.

⁴⁶ Catherine Cornu, Christine Binquet, Claire Thalamas, Céline Vigouroux, Ségolène Gaillard, Tiphane Ginhoux, et al. Essais cliniques institutionnels : quel monitoring ? *Pharmacologie Clinique*. 2013 ;68(3) :135-41.

⁴⁷ de VAUJANY A. Mise sous forme pharmaceutique du Lévétiracétam dans le cadre d'une essai clinique institutionnel : formulation galénique et étude de stabilité des produits finis. [Thèse d'exercice]. Lyon, France : Université Claude Bernard; 2015.

⁴⁸ Code de la santé publique - Article R1121-11 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible:

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006908331&cidTexte=LEGITEXT000006072665>

L'ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

VINAY Hélène

De la mise à jour du manuel qualité des essais cliniques institutionnels à l'évaluation des pratiques documentaires et professionnelles pour une amélioration continue de la gestion des essais cliniques dans une pharmacie hospitalière.

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2018, 178 p.

RESUME

Alors que les essais cliniques industriels et institutionnels sont en plein essor dans les hôpitaux, les décrets de la loi du 5 mars 2012, plus communément nommés Loi Jardé, sont publiés au Journal Officiel en novembre 2016.

Une démarche d'amélioration des essais cliniques est alors entreprise au sein de la pharmacie hospitalière afin de s'assurer de la conformité de la gestion des essais cliniques avec la réglementation en vigueur. Dans le but de mettre en place un système d'amélioration pérenne, une démarche qualité a alors débuté selon une approche PDCA : planifier (Plan), réaliser (Do), analyser (Check) et ajuster (Act).

Une étude approfondie de toute la réglementation des essais cliniques a permis de rappeler les exigences des essais à chaque étape, de comprendre les enjeux et de mesurer les moyens humains et techniques nécessaires à la réalisation d'essais de qualité.

Basé sur cette étude, l'objectif primaire était de mettre à jour le manuel qualité de la gestion des essais cliniques institutionnels à la pharmacie hospitalière et de souligner les principales différences par rapport à la gestion des essais cliniques industriels.

Un constat est alors émis : les missions de l'équipe pharmaceutique augmentent, et les formations actuelles ne sont plus suffisantes dans notre service. Des outils sont nécessaires, pour harmoniser la gestion des essais cliniques industriels et institutionnels, et pour former les équipes.

A l'aide d'un audit documentaire basé sur les Bonnes Pratiques Cliniques et de l'étude de la réglementation, un test d'évaluation des connaissances est soumis à l'équipe pharmaceutique et analysé afin de rédiger l'outil de formation le plus proche des besoins des intervenants dans le secteur des essais cliniques.

MOTS CLES

Essai Clinique
Réglementation
Evaluation des Pratiques Professionnelles
Système qualité
Bonnes Pratiques Cliniques

JURY

Président du jury : Mme BOULIEU Roselyne, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Maître de thèse : Mme BAULER Stéphanie, Docteur en Pharmacie
Membre du jury : Mme DUSSOSSOY Emilie, Docteur en Pharmacie
Membre du jury : Mme BROCHIER Corinne, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE

11 juillet 2018

ADRESSE DE L'AUTEUR

12, Rue de Cuire – 69004 Lyon