



GROUPEMENT INTERREGIONAL
 DE RECHERCHE CLINIQUE
 ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
 OUTRE-MER
 HOSPITALIER



Pharmacien et Recherche Clinique

Centre investigateur

Présentation réalisée par:

- le groupe de travail « Formation » du **G**roupement **I**nterrégional de **R**echerche **C**linique et d'**I**nnovation **S**ud-Ouest **O**utre-Mer **H**ospitalier (GIRCI SOHO)

à partir du support de formation élaboré par:

- le groupe de travail « Essais Cliniques » de la Commission des Pharmaciens de CHU, sous l'égide de la Conférence des Présidents de CME



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER

OBJECTIFS DE CE SUPPORT DE FORMATION

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

Sommaire

- ▲ Rôle de la Pharmacie dans la Recherche Clinique
- ▲ Déroulement des essais cliniques
- ▲ Assurance qualité
- ▲ Circuit du Médicament Expérimental (ME)
 - ▶ Approvisionnement
 - ▶ Réception
 - ▶ Stockage
 - ▶ Prescription
 - ▶ Préparation et contrôle
 - ▶ Dispensation
 - ▶ Gestion des retours et destruction
 - ▶ Autres activités
- ▲ Conclusion
- ▲ Glossaire



Rôle de la Pharmacie dans la Recherche Clinique

- ▲ Activités obligatoires d'une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) :
 - Gestion, approvisionnement, préparation, contrôle, détention et dispensation des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L.4211-1 du CSP ainsi que les dispositifs médicaux stériles, et le cas échéant **des médicaments expérimentaux** tels que définis à l'article L.5121-1-1 (*Décret N°2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux PUI*).

- ▲ Activités optionnelles soumises à autorisation:
 - Réalisation des **préparations rendues nécessaires par la Recherche Impliquant la Personne Humaine (RIPH)** de l'article 1° (*Décret n° 2016-1537 du 16/11/2016 du CSP*).



Etapes avant le démarrage de la recherche...

▲ Une visite de sélection est organisée par le promoteur sur place ou à distance, au cours de laquelle le promoteur :

- Expose les objectifs de l'étude
- Informe sur les modalités de fonctionnement de la PUI utiles à l'évaluation des conditions de réalisation de l'essai (conditionnement des unités de traitement, modalités de reconstitution,...). Le promoteur peut demander une visite des installations de la PUI
- Analyse la faisabilité de l'étude et l'adéquation des moyens humains et techniques

▲ Une fois le centre sélectionné, le promoteur:

- Envoie une lettre d'information au Directeur Général et au Pharmacien du centre pour les informer du démarrage de l'essai
- Fournit l'ensemble des documents nécessaires à la conduite de l'essai au pharmacien de la PUI (dont les procédures du promoteur concernant la gestion des unités de traitement)
- Transmet au pharmacien de la PUI pour information l'évaluation des surcoûts pharmaceutiques établis par le centre coordonnateur d'un essai multicentrique, ou, en l'absence, les données nécessaires à cette évaluation
- Informe le pharmacien de la date de mise en place sur site et lui demande s'il désire une mise en place avec les investigateurs ou une mise en place spécifique pharmaceutique



Etapes avant le démarrage de la recherche...

- ▲ Le pharmacien de la PUI valide les surcoûts établis par le centre coordonnateur (étude multicentrique) ou à défaut évalue les surcoûts pharmaceutiques (étude monocentrique), puis les envoie à la DRCI de son centre. La DRCI se charge de la validation des surcoûts par le promoteur.
- ▲ Une convention hospitalière bipartite est signée par le promoteur et par le directeur de la recherche clinique du centre, incluant les surcoûts pharmaceutiques. Cette convention doit être signée avant le début des inclusions et donc des dispensations par la PUI.



Etapes avant le démarrage de la recherche...

▲ Le promoteur organise une visite de mise en place de l'essai clinique à la PUI et/ou dans le service de l'investigateur principal, au cours de laquelle :

- ▶ Il présente l'essai clinique et les points clefs requis par la PUI :
 - Présentation de l'essai et du produit à l'essai (pathologie, traitement de référence, traitement à l'essai)
 - Description détaillée du circuit des médicaments
 - Analyse de la faisabilité de la préparation / reconstitution le cas échéant
 - Présentation des procédures spécifiques du promoteur pour l'essai : mode d'envoi des unités de traitement, stockage, comptabilité, réapprovisionnement, destruction, étiquetage, directives de dispensation, ...

- ▶ Il remet au pharmacien le dossier pharmaceutique complet comportant le protocole, la brochure investigateur, les autorisations réglementaires, l'assurance et éventuellement le manuel Pharmacie et les documents de travail (fiches de comptabilité, procédure d'excursion de température, le manuel IWRS). La PUI est chargée de tenir à jour le dossier de l'essai, selon les recommandations des bonnes pratiques cliniques (BPC) et des bonnes pratiques de préparation en cas de préparation/reconstitution d'un traitement (BPP). Tous ces documents sont souvent fournis sous forme d'un classeur Pharmacie.

- ▶ Le pharmacien signe les documents requis (page de signature du protocole, feuille de délégation de tâches formulaire de formation à l'étude, formulaire de visite sur site ...)

- ▶ Le pharmacien fournit le certificat de calibration des sondes de température de stockage (frigos, congélateurs, salle de stockage ambiant), le CV, le certificat BPC, la liste de délégation interne spécifique à la PUI et la procédure de destruction si la destruction sur site est autorisée.



Étapes au cours de la recherche...

▲ L'ARC délégué par le promoteur réalise des visites régulières de suivi de l'essai à la PUI, planifiées en accord avec le pharmacien, au cours desquelles il vérifie:

- Le classeur pharmacie (complet et à jour)
- La présence des accusés de réception des produits à l'étude
- La courbe de température des appareils où sont stockés les produits à l'étude pendant la période concernée par le stockage
- La conformité des dispensations et des éventuelles préparations
- Le respect des dates de péremption
- La comptabilité des produits à l'étude
- Le respect de la procédure d'insu le cas échéant
- La présence des certificats d'analyse ou des certificats de libération des lots
- Le retour ou la mise en destruction des produits à l'étude le cas échéant



Étapes au cours de la recherche...

▸ Selon le calendrier de facturation établi dans la convention hospitalière, les surcoûts pharmaceutiques sont transmis régulièrement par le pharmacien aux services administratifs de l'établissement pour facturation au promoteur.



Etapes à la fin de la recherche...

▲ L'ARC délégué par le promoteur réalise une visite de clôture de l'essai sur site :

- Il vérifie le bilan quantitatif des unités de traitement : comptabilité, retour/destruction
- Il s'assure de la présence des dernières versions des documents essentiels dans le classeur pharmacie
- Il s'assure qu'aucun traitement n'est disponible sur site après la clôture
- Il récupère les documents de comptabilité, le certificat de destruction, ..
- A la suite de la visite, il envoie un courrier de clôture de l'essai à la PUI

▲ La PUI est responsable de l'archivage des documents de l'essai dans un endroit sécurisé, pendant une durée de :

- **10 ans** suivant la fin de la recherche pour les recherches portant sur des produits cosmétiques.
- **15 ans** suivant la fin de la recherche pour les recherches portant sur des médicaments, dispositifs médicaux (DM) ou DM de diagnostic in vitro, ou pour les recherches ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L5311-1 du code de la santé publique
- **30 ans** suivant la fin de la recherche pour les recherches portant sur des produits sanguins labiles, des organes, des tissus d'origine humaine ou animale, ou des préparations de thérapie cellulaire
- **40 ans** suivant la fin de la recherche pour les recherches portant sur des médicaments dérivés du sang (MDS) ou des DM incorporant une substance susceptible d'être considérée comme un MDS

La destruction des documents ne peut être réalisée qu'après expiration du délai d'archivage et après accord écrit du promoteur de la recherche.

Assurance Qualité

▲ Lorsqu'un essai clinique est mis en place dans son établissement, le pharmacien:

- Établit des procédures sur les étapes clés du processus
- Établit des modes opératoires de dispensation et fabrication spécifiques à l'essai
- Forme et informe le personnel concerné (documentation relative à la formation ou à la qualification du personnel mise à disposition du promoteur s'il en fait la demande à tout moment et/ou en cas d'audit, d'inspection)

▲ Tout au long du déroulement de l'essai, le pharmacien:

- Tient à jour le dossier de l'essai, selon les recommandations des bonnes pratiques pharmaceutiques. Il consulte et classe la documentation envoyée par le promoteur.
- S'assure de la traçabilité de chaque étape du processus et conserve l'ensemble des documents de traçabilité des opérations pharmaceutiques
- S'assure de la calibration et de la maintenance des équipements. (sondes, climatiseurs..)
- Met en place des indicateurs d'activité qualitatifs et quantitatifs
- Gère et signale les non-conformités au promoteur

▲ Le promoteur doit avoir accès au système d'assurance-qualité de la PUI.



Circuit du Médicament Expérimental (ME)

▲ Définition d'un médicament expérimental

= « **médicament expérimenté ou utilisé comme référence, y compris comme placebo, lors d'un essai clinique** » (*article L5121-1-1 du CSP*)

y compris les médicaments bénéficiant déjà d'une AMM, mais:

- utilisés, ou présentés ou conditionnés différemment de la spécialité autorisée,
- ou utilisés pour une indication non autorisée,
- ou utilisés en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme de la spécialité autorisée.

▲ Le promoteur s'engage à fournir les ME, dont les médicaments de référence et les dispositifs nécessaires à leur administration ou à rembourser leur achat par la PUI.

▲ Les ME ne sont livrés à la PUI qu'après obtention des autorisations réglementaires et signature de la convention hospitalière.



Circuit du Médicament Expérimental (ME)

1 - Approvisionnement

▲ Le fournisseur peut être :

- Le promoteur directement
- Le promoteur via un prestataire
- Le promoteur via la PUI coordonnatrice (se référer au diaporama d'autoformation sur le rôle de la pharmacie coordonnatrice)

▲ Les modalités de commande des produits sont les suivantes :

- L'approvisionnement est le plus souvent automatique et géré par le promoteur via :
 - système téléphonique IVRS (Interactive Voice Response System)
 - système informatique IWRS (Interactive Web Response System)
- L'approvisionnement peut être manuel avec des bons de commande spécifiques sous la responsabilité du pharmacien (suivi des stocks et seuil minimum de déclenchement de la commande).

La gestion des réapprovisionnements doit être clairement explicitée par le promoteur.



Circuit du Médicament Expérimental (ME)

2 - Réception

Se référer à la procédure [« Réception des unités de traitement » \(PR-UT-001\)](#) disponible sur le site du GIRCI

▲ Le pharmacien vérifie :

- L'intégrité/quantité des produits, date de péremption, numéro de lot ou numéro de traitement le cas échéant et l'adéquation des produits reçus avec le bordereau de livraison/bon de commande
- Le respect des conditions de conservation pendant le transport (enregistrement des températures durant le transport)
- La présence d'un certificat d'analyse daté et valide correspondant au lot fourni pour chaque lot d'unité de traitement livré

▲ Le pharmacien valide la réception par accusé de réception au promoteur :

- Par fax, courrier, systèmes IVRS ou IWRS

▲ Le pharmacien enregistre les unités de traitement réceptionnées selon les instructions particulières à chaque PUI



Circuit du Médicament Expérimental (ME)

3 - Stockage

Se référer à la procédure du GIRCI SOOM « [Suivi des stocks des unités de traitement](#) » (PR-UT-002) disponible sur le site du GIRCI

▲ Stockage :

➤ Le stockage du ME est réalisé dans la PUI dans un lieu adapté, sécurisé à accès limité, avec alarme connecté au poste de sécurité respectant la température de conservation et la réglementation en vigueur (frigo, salle des essais à température ambiante, congélateur, coffre de stupéfiants)

▲ Suivi des températures :

➤ Un suivi quotidien de température de stockage est réalisé par le pharmacien des essais cliniques (relevé électronique en continu des sondes ou manuel via un thermomètre Min-Max)

▲ De plus, les PUI doivent penser à :

➤ Gérer le suivi des péremptions : même si cette tâche incombe au promoteur, cela n'exclue pas le pharmacien de vérifier cette date avant dispensation

➤ Gérer les excursions de température (notification au promoteur obligatoire avec copie de l'enregistrement à l'appui, prévoir une zone de quarantaine)

➤ Gérer la calibration et la maintenance des équipements (sondes, climatiseurs..)



Circuit du Médicament Expérimental (ME)

4 - Prescription

▲ Prescription pour essai clinique : l'investigateur est responsable de la rédaction de l'ordonnance qui doit être nominative, écrite et signée - > transmise à la PUI pour envoi du traitement dans le service / ou le patient peut passer directement à la PUI avec l'ordonnance pour retirer son traitement

▲ Prescripteurs: la liste des prescripteurs autorisés (investigateurs et co-investigateurs) est fournie par le promoteur

▲ Un modèle d'ordonnance spécifique à l'essai est fourni par le promoteur ou par la pharmacie selon son organisation propre:

- Support spécifique (dupliqué si possible)
- Nécessité de validation médico-pharmaceutique et promoteur de l'ordonnance
- Identification patient – numéro patient + paramètres anthropométriques
- Identification essai (code essai + nom promoteur)
- Identification traitement (nom commercial ou nom de code - DCI - numéro de traitement)
- Identification prescripteur
- Schéma thérapeutique (bras de l'essai, durée de traitement, numéro de visite, période de traitement..)
- Posologie (si variable, à préciser par le prescripteur)

Selon l'organisation de la PUI et le médicament à l'étude (ex: essais en oncologie), la prescription informatisée doit être privilégiée



Circuit du Médicament Expérimental (ME)

5 – Préparation et Contrôle (1/3)

En amont de la réalisation d'une préparation:

▲ Le pharmacien analyse la faisabilité au niveau:

- Du personnel
- Des locaux (préparatoire/ ZAC)
- Des équipements

Le pharmacien a la responsabilité de décision de réalisation des préparations, il peut donc refuser de réaliser une préparation.

▲ Le promoteur doit fournir au pharmacien :

- Les informations spécifiques concernant le médicament à préparer. (conservation, stabilité, compatibilité avec le contenant, conditions de préparations, posologie...)
- Les modalités d'administration. (ex: chimiothérapie: prémédication, débit, volume de solvant, toxicité attendue...)

▲ Le pharmacien est responsable de la rédaction et de la validation des modes opératoires de fabrication en fonction des modalités de préparation

▲ Le promoteur doit s'assurer que le personnel qui réalise les préparations pour essais cliniques est habilité (formation et traçabilité)



Circuit du Médicament Expérimental (ME)

5 – Préparation et Contrôle (2/3)

▲ Préparation

- Les PUI peuvent être autorisées pour la réalisation des préparations rendues nécessaires par les recherches impliquant la personne humaine mentionnées à l'article L. 5126-11, y compris la préparation des médicaments expérimentaux mentionnée à l'article L. 5126-5, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur. (articles L. 5126-5, L. 5126-11, R. 5126-9 et R. 5126-16 du CSP)
- Dans ce cas, l'autorisation précise la forme pharmaceutique ou, à défaut, la nature des produits, ainsi que les opérations réalisées (ex: préparation, conditionnement y compris étiquetage et ré-étiquetage)
- Les préparations sont soumises au respect:
 - des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)
 - des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP)
 - des Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière



Circuit du Médicament Expérimental (ME)

5 – Préparation et Contrôle (3/3)

▲ Contrôle

- Les contrôles font partie des bonnes pratiques de préparation
- Le promoteur fournit au pharmacien les renseignements nécessaires aux contrôles des préparations ainsi qu'à la rédaction des procédures et instructions nécessaires
- Le pharmacien assure:
 - l'établissement, la validation et la mise en œuvre des procédures écrites de contrôles pour l'analyse des préparations terminées
 - la libération de tout lot de préparation pour la dispensation après s'être assuré qu'il réponde aux spécifications requises.
- L'évaluation de la préparation terminée comporte un examen et une revue critique des documents de préparation, ainsi qu'une estimation concernant les déviations par rapport aux procédures écrites établies. Cet évaluation est placée sous l'autorité d'une personne indépendante de la production qui possède les qualifications requises
- Les modes opératoires et fiches de fabrication réalisées sont conservés au même titre que les données de l'essai



Circuit du Médicament Expérimental (ME)

6 – Dispensation (1/2)

- ▲ La dispensation doit être faite par un personnel habilité et formé:
 - Remplissage de la Liste de délégation des tâches

- ▲ Il existe différents types de dispensation:
 - Dispensation nominative (à privilégier dès que possible)
 - Au patient
 - Au personnel du service investigateur (ARC, infirmière)

 - Dotation globale ou partielle (envoi de tous les traitements ou seulement d'une partie dans le service investigateur)
 - Par exemple: Éloignement géographique du site, potentiel d'inclusion d'urgence le soir et le week-end si le service de garde essais cliniques n'est pas assuré par la PUI



Circuit du Médicament Expérimental (ME)

6 – Dispensation (2/2)

Se référer à la procédure « [Dispensation des unités de traitement](#) » (PR-UT-003) disponible sur le site du GIRCI

- ▲ Le pharmacien valide la prescription (analyse de la conformité réglementaire et analyse pharmacothérapeutique)
- ▲ Le pharmacien informe le service clinique sur le bon usage du médicament (ex: modalités de perfusion d'un médicament)
- ▲ Le pharmacien informe le patient:
 - Des modalités de prise et de conservation des unités de traitement
 - Du retour des traitements utilisés et non utilisés pour comptabilité (= mesure de l'observance du patient)
 - Des traitements concomitants autorisés ou interdits

L'information thérapeutique délivrée au patient par le pharmacien est identique à celle donnée par l'investigateur au moment de l'inclusion.

- ▲ Le pharmacien délivre le traitement au patient
- ▲ Le pharmacien s'assure de la traçabilité de la dispensation :
 - Il tient à jour un ordonnancier des essais cliniques
 - Il complète le dossier patient
 - Il complète la fiche de comptabilité des unités de traitement ([voir Formulaire de comptabilité des unités de traitement \(EN-UT-001\)](#) sur le site du GIRCI) ou fait une saisie informatique



Circuit du Médicament Expérimental (ME)

7 – Gestion des retours et destruction

Se référer à la procédure « [Gestion des retours des unités de traitement](#) » (PR-UT-004) disponible sur le site du GIRCI

Si nécessaire et selon les moyens mis à sa disposition, le pharmacien peut assurer:

- Le retour des ME

- La mise en destruction des ME :
 - La destruction est à la charge du promoteur. La PUI peut néanmoins prendre en charge cette prestation si cela est décidé préalablement (courrier écrit du promoteur et frais inclus dans les surcoûts pharmaceutiques) et si l'établissement est en mesure de l'attester par écrit

 - La PUI établit un **certificat de mise en destruction** précisant la procédure en cours sur l'établissement



Circuit du Médicament Expérimental (ME)

8 – Autres activités

Selon les études, la PUI peut être en charge d'autres procédures telles que:

- ▶ Le ré-étiquetage des ME (ex: modification de la date limite d'utilisation):
 - ▶ Opération pharmaceutique soumise à une procédure écrite. Élaboration d'une attestation de ré-étiquetage avec double contrôle
- ▶ La gestion des enveloppes de randomisation
- ▶ La mise en insu / gestion de l'insu / levée d'insu

Conclusion

- Nous vous proposons de finaliser votre auto-formation par la participation à un quiz disponible sur le lien suivant:

<http://www.girci-soom.fr/sites/default/files/elearning/elearninggnral/co/activeeval.html>

- Vous retrouverez les procédures mentionnées ainsi que cette présentation sur le site internet du GIRCI

<http://www.girci-soom.fr/>

Merci de votre attention !

- ▲ AMM: Autorisation de Mise sur le Marché
- ▲ ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament
- ▲ ARC: Attaché de Recherche Clinique
- ▲ ARS: Agence Régionale de Santé
- ▲ BPC: Bonnes Pratiques Cliniques
- ▲ BPP: Bonnes Pratiques de Préparation
- ▲ CHU: Centre Hospitalier Universitaire
- ▲ CME: Commission Médicale d'Établissement
- ▲ CPP: Comité de Protection des Personnes
- ▲ CSP: Code de la Santé Publique
- ▲ DCI: Dénomination Commune Internationale
- ▲ DRCI: Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
- ▲ GIRCI SOOM: Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation Sud-Ouest Outre-Mer
- ▲ IVRS: Interactive Voice Response System
- ▲ IWRS: Interactive Web Response System
- ▲ MDS: Médicaments Dérivés du Sang
- ▲ ME: Médicament Expérimental
- ▲ PUI: Pharmacie à Usage Intérieur
- ▲ ZAC: Zone à Atmosphère Contrôlée