



# Rôles de la pharmacie dans la gestion des essais cliniques

Audrey Castet-Nicolas  
MCU-PH  
Pharmacie Hôpital Lapeyronie  
UFR Pharmacie

# Missions Pharmacie à Usage Intérieur (PUI)

## Article L5126-1

Modifié par LOI n°2022-1616 du 23 décembre 2022 - art. 33

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

A ce titre, elles ont pour missions :

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

... »

# Pharmacies hospitalières

## ■ Textes relatifs aux PUI

- L. 5126-1, L.5126-5 et L. 5126-11 du CSP : approvisionnement, détention, dispensation, responsabilité, importation
  - R. 5126-9 du CSP modifié par décret du 21 mai 2019 - art. 1 → nécessité d'autorisation pour préparation des médicaments pour essais cliniques
  - BP de pharmacie hospitalière (arrêté du 22 juin 2001)
  - BP de préparations à l'hôpital (décision du 05/11/2007 MAJ sept 2022, applicable sept 2023)
  - ICH E6 (R2) Good clinical practice / BPC (Bonnes Pratiques Cliniques) décision 24/11/2006
- \* Guide professionnel « Activités pharmaceutiques relatives aux essais cliniques de médicaments réalisés au sein des établissements de santé » - CPCHU/SFPC 2020

# Qu'est- ce que la recherche clinique ?

- C'est l'ensemble des recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales
- C'est l'évaluation de nouveaux médicaments, de nouveaux produits de santé (dispositifs médicaux,...), de nouvelles techniques, de nouvelles méthodes diagnostiques, de nouvelles stratégies thérapeutiques...
- C'est un facteur essentiel du progrès thérapeutique

# Qu'est- ce que la recherche clinique ?

- Les essais cliniques portant sur les médicaments ont pour objectif d'établir ou de vérifier des données:
  - pharmacocinétiques (modalités de l'absorption, la distribution, du métabolisme et de l'excrétion du médicament)
  - pharmacodynamiques (mode d'action du médicament notamment)
  - thérapeutiques (efficacité et tolérance)

# Les essais cliniques

- Ce sont les essais chez l'homme
- Ils sont menés dans un cadre législatif et réglementaire assurant des conditions rigoureuses de sécurité, de qualité et d'éthique
- Ils nécessitent la participation de personnes volontaires
- Ils portent sur des centaines ou milliers de personnes généralement dans plusieurs pays: essais multicentriques

# Les essais cliniques

- Ce sont les essais de nouvelles molécules chez l'homme ou d'associations de médicaments connus
- Les essais se déroulent en quatre phases dont seules les trois premières participent à la constitution du dossier d'AMM
- Ils sont encadrés par des règles méthodologiques strictes
- Ils suivent les recommandations des Bonnes Pratiques Cliniques - BPC

# La phase I

- Première administration du médicament à l'homme
- Volontaires sains indemnisés
- Volontaires malades dans certaines pathologies telles que le cancer
- Petit nombre de sujets
- Centres de recherche clinique autorisés:  
*personnels spécialisés, équipements, lieux autorisés, moyens de réanimation*

# La phase I

- Etudes de tolérance
- Administration par paliers de doses → « Dose Maximale Tolérée: DMT » ou dose à définir en fonction de la marge thérapeutique ou des études de toxicité précliniques
- Etudes de pharmacocinétique: ADME
- Détermination de la dose maximale à utiliser
- Recueil clinique des effets indésirables (EI)
- Recueil des anomalies biologiques
- Recueil des anomalies complémentaires
- Orientation vers EI à surveiller

## La phase II

- Phase essentielle
- Phase de recherche d'efficacité et de tolérance dans une pathologie
- Petits groupes de patients homogènes
- Etudes de pharmacocinétique: signification des concentrations plasmatiques / activité
- Essais contrôlés comparatifs / placebo ou produit de référence

# La phase III

- Phase de confirmation
- Groupes importants de patients malades
- Essais comparatifs, contrôlés, multicentriques, internationaux
- Appréciation de l'effet thérapeutique et de la tolérance / Placebo ou Produit de référence (*traitement standard*)
- Bilan efficacité / sécurité



# La phase IV

- Post-AMM
- Essais pragmatiques: conditions réelles d'utilisation
- Etudes de pharmacovigilance:
  - Fréquence des effets indésirables
  - Détection des effets indésirables rares
- Modalités d'utilisation dans des groupes de patients à risques: personnes âgées, enfants, IR ...
- Evaluation permanente du rapport bénéfices/risques
- PGR: plan de gestion des risques
  - Il permet :
  - de mieux caractériser ou prévenir les risques associés à un médicament
  - de compléter les données disponibles au moment de la mise sur le marché,
  - de surveiller les conditions réelles d'utilisation

# Methodologie des essais cliniques

- « monocentrique »: la recherche a lieu dans un centre unique
- « multicentrique »: plusieurs lieux de recherche
- « contrôlé »: existence d'un groupe comparatif
- « en ouvert »: le patient et le médecin connaissent le produit attribué au patient
- « simple aveugle »: le médecin connaît le groupe de traitement mais pas le patient
- « double aveugle »: ni le médecin, ni le patient ne connaissent le groupe de traitement attribué
- « évalué en aveugle »: la personne qui mesure les critères d'évaluation du traitement ne connaît pas le groupe de traitement attribué

# Définitions

- **Promoteur: personne physique ou morale** responsable d'une recherche impliquant la personne humaine, en assure gestion et financement
- **Promoteur « commercial »**: toute personne physique ou morale prenant l'initiative d'une recherche donnée qui s'inscrit, au moment de la soumission de la demande d'AEC, et qui ne répond pas à la définition du promoteur institutionnel
- **Promoteur « institutionnel »**, « non commercial » ou « académique »: toute personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche dont la mise en œuvre, au moment de la soumission de la demande d'AEC, n'est pas liée à l'obtention d'un marquage CE. Il s'agit d'un organisme ou d'une personne ne poursuivant pas un but lucratif.  
Exemples: organisme public de recherche, université, établissement public de santé,...

# Définitions

- **Investigateur: personne physique dirigeant et surveillant la réalisation de l'essai clinique**
  - ➔ Pour les essais cliniques de médicaments, c'est un médecin justifiant d'une expérience appropriée
- Lorsque le promoteur d'une recherche impliquant la personne humaine confie sa réalisation à plusieurs investigateurs sur plusieurs lieux en France, le promoteur désigne parmi les investigateurs un **coordonnateur**
- Si, sur un lieu, la recherche est réalisée par une équipe, l'investigateur est le responsable de l'équipe et est dénommé **investigateur principal**

# Définitions

- « randomisation »: méthode d'attribution au hasard des patients dans les groupes traitement et contrôle
  - Allocation aléatoire (tirage au sort)
  - Répartition indépendante
    - Du patient
    - De la maladie
    - Du médecin
    - Du traitement
  - Meilleur moyen pour obtenir deux groupes comparables
  - Randomisation « équilibrée » (1:1): le patient a autant de chances de recevoir le produit étudié ou le produit contrôle ou non équilibrée (2:1)

# Textes législatifs et réglementaires Europe et France

Directive européenne 2001/20/CE relative aux essais cliniques de médicaments et de ses lignes directrices

→ *Abrogée par **Règlement (UE) n° 536/2014** du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain - entrée en vigueur 31 janvier 2022*



Transposition en droit français

Loi de Santé Publique du 9 août 2004

(Décret n° 2006-477 du 27 avril 2006)

modifiée par la loi 2012-300 du 5 mars 2012

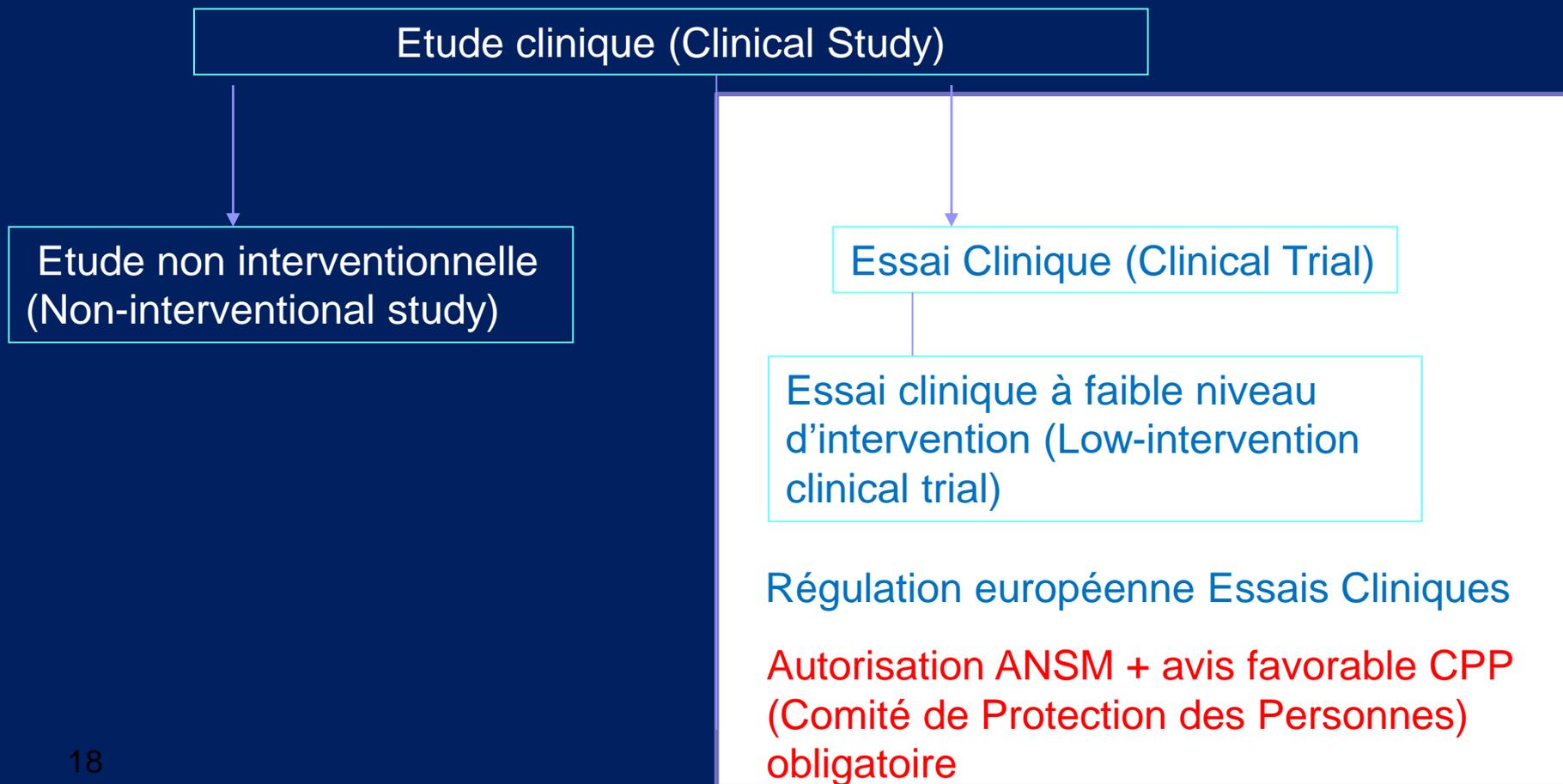
relative aux recherches impliquant la personne humaine

Décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016

# Contexte / Dispositions générales

## Champ d'application Règlement Européen

- Nouvelle terminologie pour la catégorisation des études



# Consentement de la personne

- Aucune recherche ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé recueilli après information
- Le consentement libre et éclairé est donné par écrit et recueilli par l'investigateur (le cas échéant)
- Un exemplaire de la note d'information et du consentement sont remis à la personne, un exemplaire est conservé par l'investigateur et un par le promoteur

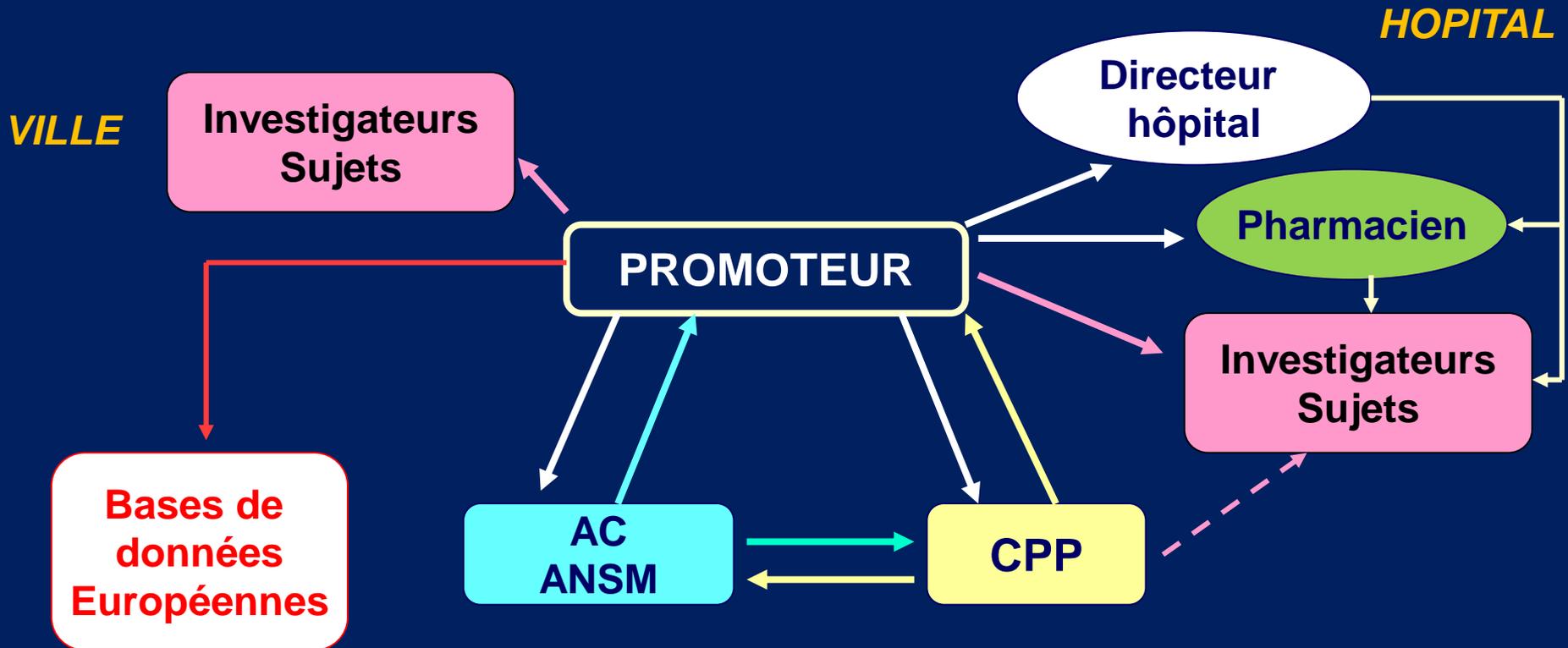
## CPP bases de l'avis

- Protection des personnes
- Protection des droits, de la dignité et du bien-être des personnes
- Pertinence éthique, scientifique et méthodologique
- Balance bénéfiques / risques
- Information des personnes et consentement
- Qualité des lieux de recherche
- Qualification et compétence des investigateurs
- ...

## ANSM bases de l'autorisation

- Sécurité des personnes
- Sécurité et qualité des produits
- Conditions d'utilisation des produits
- Sécurité et conformité des méthodes, des actes pratiqués
- Modalités de suivi des personnes
- Pertinence de la recherche
- Evaluation des bénéfiques /risques
- Méthodologie
- ....

# Organisation - échanges d'informations



# Définition du médicament expérimental

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

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

- « **Médicament expérimental** », un médicament expérimenté ou utilisé comme référence, y compris comme placebo, lors d'un essai clinique
- « **Médicament expérimental autorisé** », un médicament autorisé conformément au règlement (CE) n° 726/2004, ou dans tout Etat membre concerné conformément à la directive 2001/83/ CE, indépendamment des modifications apportées à l'étiquetage du médicament, qui est utilisé en tant que médicament expérimental
- « **Médicament expérimental de thérapie innovante** », un médicament expérimental correspondant à un médicament de thérapie innovante tel que défini à l'article 2, paragraphe 1, point a, du règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil

# Définition du médicament auxiliaire

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

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

## Médicament auxiliaire

« médicament utilisé pour les besoin d'un essai clinique conformément au protocole, mais non comme médicament expérimental »

« Médicament auxiliaire autorisé »: médicament autorisé conformément au règlement (CE) n° 726/2004, ou dans un Etat membre concerné conformément à la directive 2001/83/ CE, indépendamment des modifications apportées à l'étiquetage du médicament, qui est utilisé en tant que médicament auxiliaire

Exples : médicaments de secours, médicaments « réactifs », traitement de fond

# Fourniture Médicaments

## Article R5121-17

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

« Les médicaments expérimentaux et, le cas échéant, les dispositifs utilisés pour les administrer sont fournis gratuitement par le promoteur, sauf dans les cas où la loi en dispose autrement. »

→ exception si essai clinique à finalité non commerciale :

- ME est pris en charge par la sécurité sociale s'il dispose d'une AMM et si l'indication revendiquée dans l'essai est une indication ouvrant droit au remboursement
- Lorsque l'indication dans laquelle il est utilisé dans l'essai n'est pas ouverte au remboursement, une dérogation doit être obtenue auprès de la Haute Autorité de Santé (HAS) et de l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) (article L.1121-16-1) qui fait l'objet d'un arrêté avec parution au Journal Officiel (JO)

# Gestion des ME et auxiliaires

**Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain**

## **§ 4.6 Médicaments expérimentaux**

- 4.6.1. L'investigateur est responsable sur le lieu de recherches de la gestion des médicaments expérimentaux
- 4.6.2. Lorsqu'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain est conduite **dans un établissement disposant d'une pharmacie à usage intérieur**, le **pharmacien** assurant la gérance de la pharmacie à usage intérieur **assure notamment la gestion, l'approvisionnement, la détention et la dispensation des médicaments expérimentaux**, conformément aux dispositions des articles L. 5126-5 et L. 5126-11 du code de la santé publique

# Approvisionnement des ME

- Approvisionnement le plus souvent automatique géré par un système informatique (*Interactive Voice Response System* ou IWRS)
- Approvisionnement manuel sous la responsabilité du Pharmacien (suivi des stocks)
- Enregistrement des températures durant transport

# Réception des ME (1/2)

## ■ Vérification :

- Intégrité des produits, **numéro de lot et date de péremption**
- Respect des conditions de conservation pendant le transport
- Adéquation entre le bordereau de livraison et le contenu de l'envoi
- Certificat d'analyse du lot
- Certificat de libération du lot

## ■ Enregistrement et traçabilité de la réception :

- Date, identification des traitements, quantités, numéro de lot, date de péremption
- IVRS (*Interactive Voice Response System*)
- IWRS (*Interactive Web Response System*)
- Accusé de réception transmis par fax, courrier etc...

# Réception des ME (2/2)

PHARMACIE DES HOPITAUX LAPEYRONIE / ARNAUD DE VILLENEUVE

## RECEPTION

PROTOCOLE : .....

PROMOTEUR : ..... SOCIETE PRESTATAIRE : .....

INVESTIGATEUR : ..... SERVICE : .....

| DATE | QUANTITE | N° LOT | DLU |
|------|----------|--------|-----|
|      |          |        |     |

# Stockage des ME

- Lieu de stockage séparé, sécurisé à accès limité au personnel autorisé
- Conditions particulières de température (spécifiées par le promoteur)
- Nécessité d'un contrôle continu des températures dans les locaux de stockage
- Calibration et maintenance des équipements (sondes, climatiseurs...)
- Toute excursion de température doit être notifiée au promoteur
- Zone de quarantaine

# Dispensation des ME (1/5)

- **Personnel habilité et formé**
  - Liste de délégation des tâches
- **Ordonnance spécifique de l'essai**
  - Rédigée par le promoteur ou par la Pharmacie
  - Intitulé de l'étude
  - Prescripteur autorisé = investigateur déclaré
- **Analyse de l'ordonnance et validation pharmaceutique / respect protocole et sécurité patient**
  - Prescripteur
  - Intervalles visites
  - Bras de traitement, posologie
  - Interactions médicamenteuses
  - Quantités
  - Double contrôle systématique, ...
  - Adéquation stockage / Utilisation (centre, domicile)

# Dispensation des ME (2/5)

## ■ Information au patient (§4.6.6 BPC)

« L'investigateur, ou une personne qu'il aura désignée, et, le cas échéant, le pharmacien assurant la gérance de la PUI de l'établissement expliquent à chaque personne qui se prête à la recherche **les modalités d'utilisation** du ou des médicaments expérimentaux et **vérifie, à intervalles appropriés pour cette recherche, que les instructions délivrées sont suivies correctement** par chacune des personnes participant à la recherche. »

- Modalités de prises, conservation
- Retour des traitements utilisés et non utilisés pour comptabilité
- Traitements autorisés ou interdits

## ■ Délivrance ME, médicaments auxiliaires, dispositifs d'administration – comptabilité retours de traitements

- Evaluation observance**

## ■ Respect de la confidentialité / anonymat patient

## ■ Traçabilité de la dispensation (quantités, n° traitement, n° lot, DLU)

- Ordonnancier des essais cliniques
- Dossier patient
- Fiche de comptabilité

# Dispensation des ME (3/5)

- Délivrance globale dans le service investigateur
  - Éloignement géographique du site
  
- Dotation dans le service investigateur
  - Situations d'urgence (Ex : réanimation)
  
- Dispensation nominative (à privilégier dès que possible)
  - Au patient
  - Au personnel du service investigateur (TEC, infirmières)

# Dispensation des ME (4/5)

PHARMACIE DES HOPITAUX LAPEYRONIE / ARNAUD DE VILLENEUVE

PROTOCOLE : .....

PROMOTEUR : .....

SOCIETE PRESTATAIRE : .....

INVESTIGATEUR : .....

SERVICE : .....

PATIENT : .....

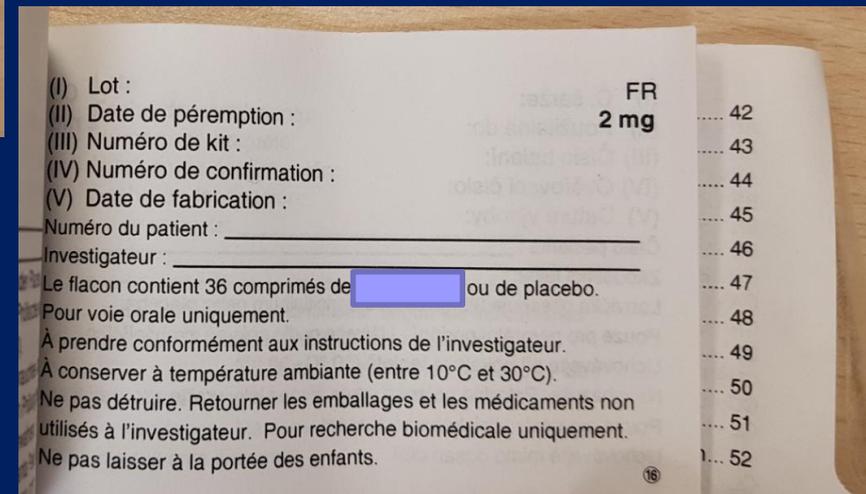
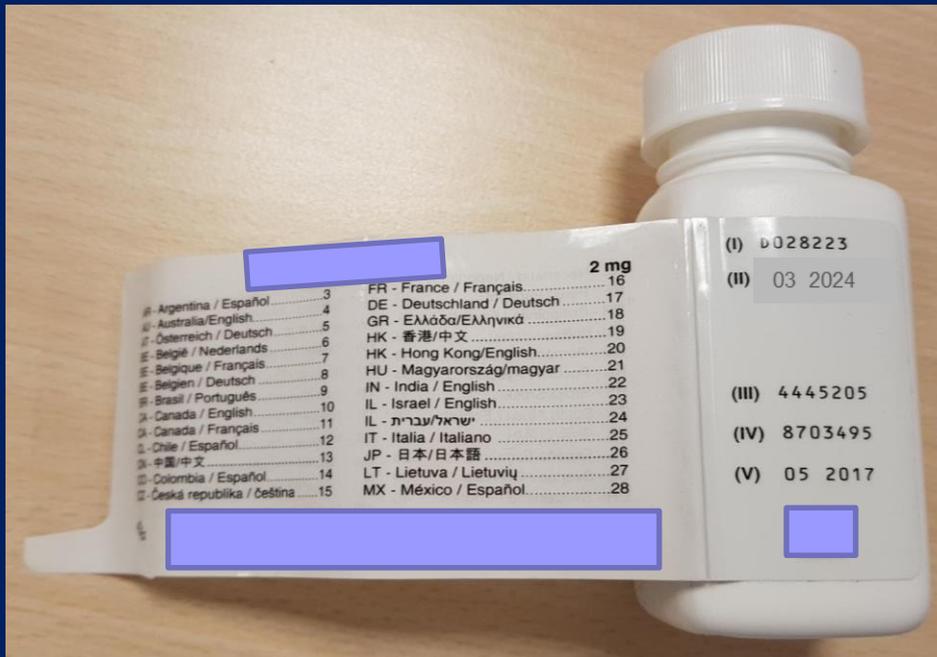
| DISPENSATION        |          |            | RETOUR              |          |              |
|---------------------|----------|------------|---------------------|----------|--------------|
| Date / dispensé par | Quantité | N° lot/DLU | Date / récupéré par | Quantité | N° lot / DLU |
|                     |          |            |                     |          |              |



# Gestion des ME

- Réétiquetage (modification de la date limite d'utilisation)
  - Opération pharmaceutique soumise à une procédure écrite et une attestation avec double contrôle
- Retour et destruction
  - Établissement d'un certificat de mise en destruction

# Exigences - Etiquetage des ME



# Préparations (1/3)

- Les pharmacies à usage intérieur peuvent être **autorisées** pour la réalisation des préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales 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 (par exemple : **préparation, conditionnement y compris étiquetage et ré-étiquetage**).

Bonnes Pratiques de Préparations, décision du 5/11/2007 MAJ 2023

# Préparations (2/3)

Article R5126-9 modifié par décret du 21 mai 2019 - art. 1 → autorisation ARS

« Pour assurer une ou plusieurs des activités prévues aux 1° à 10° suivants, la PUI est tenue de disposer d'une **autorisation** mentionnant expressément cette ou ces activités :

4° La reconstitution de spécialités pharmaceutiques, y compris celle concernant les médicaments de thérapie innovante définis à l'article 2 du règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 et celle concernant les **médicaments expérimentaux de thérapie innovante** ;

5° La mise sous forme appropriée, en vue de leur administration, des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement y compris **expérimentaux**, conformément à la notice ou au protocole de recherche impliquant la personne humaine ;

7° La préparation des **médicaments expérimentaux**, à l'exception de celle des médicaments de thérapie innovante et des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement, et la réalisation **des préparations rendues nécessaires par les recherches** impliquant la personne humaine mentionnées à l'article L. 5126-7 ;

8° L'importation de médicaments expérimentaux »

# Préparations (3/3)

- Analyse de Faisabilité
  - Personnel
  - Locaux
  - Equipements
- Modes opératoires de fabrication
- Préparations réalisées par du personnel formé et habilité
- Selon les exigences des BPP (registre des préparations, contrôles, libération par pharmacien, ...)

FICHE DE RECONSTITUTION

**Nom de l'essai**

**1 poche XXX 300 mg ou placebo – NaCl 0.9% - XX ml - voie IV**

N° du patient : ..... Initiales du patient : ..... Prescripteur: .....

Numéro IWRS du flacon: .....

Semaine de traitement:     V1 (S0)                       V3 (S4)                       V4 (S8)

| Date et heure de préparation | Ecoflac NaCl 0,9%, XX ml |     | Traitement XXX (XX mg/ml) ou placebo<br>1 flacon de X ml |     |                   | Volume total de la poche (ml) |
|------------------------------|--------------------------|-----|--|-----|-------------------|-------------------------------|
|                              | N° de lot                | DLU | N° de lot  | DLU | Volume à prélever |                               |
|                              |                          |     |  |     | X ml              | XX ml                         |

Heure sortie du flacon du frigo : .....

N° ordonnancier: ..... N° lot: .....

**La stabilité de la poche est de Xh à température ambiante (ou XX h entre 2°C et 8°C), à partir du flacon percé.**

**Date et heure de péremption :** .....

| Rédaction de la fiche   | Contrôle plateau de stérilisation | Préparation             | Contrôle préparation    | Libération de lot  |
|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|--|
| Nom :<br><br>Signature: | Nom :<br><br>Signature:           | Nom :<br><br>Signature: | Nom :<br><br>Signature: | Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme <input type="checkbox"/><br><br>Date:<br>Nom:<br>Signature: |

# Autres activités 1/2

- Randomisation
- Mise en insu
- Levée d'aveugle
- Audits promoteurs / Inspections

# Autres activités 2/2

- « Collaborateur » / équipes médicales / DRC - Essais / investigations promues par le CHU de Montpellier
  - Faisabilité, choix des traitements, formes pharmaceutiques
  - Circuit médicament
  - Budget pharmaceutique
  - Documents de l'essai - suivi
  - Etiquetage
  - Approvisionnement centres associés
  - Gestion des périmés,...

# Déroulement des essais cliniques (1/2)

- Visite de sélection du centre :
  - Vérification des moyens techniques
  - Exposer l'objectif de l'étude
- Lettre d'information au pharmacien gérant la PUI (art. R. 1123-63 et R. 1123-64)
- Evaluation des surcoûts pharmaceutiques
- Signature convention financière
- Visite de mise en place de l'essai clinique
  - Présentation des points clés (objectifs, circuit des traitements...)
  - Signature des documents requis

# Déroulement des essais cliniques (2/2)

- Visite de suivi de l'essai = monitoring
  - Respect du protocole (données source, traçabilité et stockage des traitements)
  - Droit et sécurité du patient (dispensation)
- Visite de clôture de l'essai
  - Bilan quantitatif des traitements : comptabilité, retour/destruction
  - Présence des documents essentiels dans le dossier
- Archivage des documents de l'essai
  - 25 ans pour les documents d'essais
  - 40 ans si médicaments dérivés du sang (MDS)
  - 30 ans pour MTI

# Documents nécessaires à la gestion de l'étude

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

# Assurance qualité

- Procédures sur les étapes clés du processus
- Modes opératoires de dispensation, réception, préparation
- Traçabilité à chaque étape du processus (§ 4.6.3 BPC)
- Formation et information du personnel
- Calibration et maintenance des équipements

# Médicaments expérimentaux : circuit



# Place du pharmacien dans la recherche clinique

