

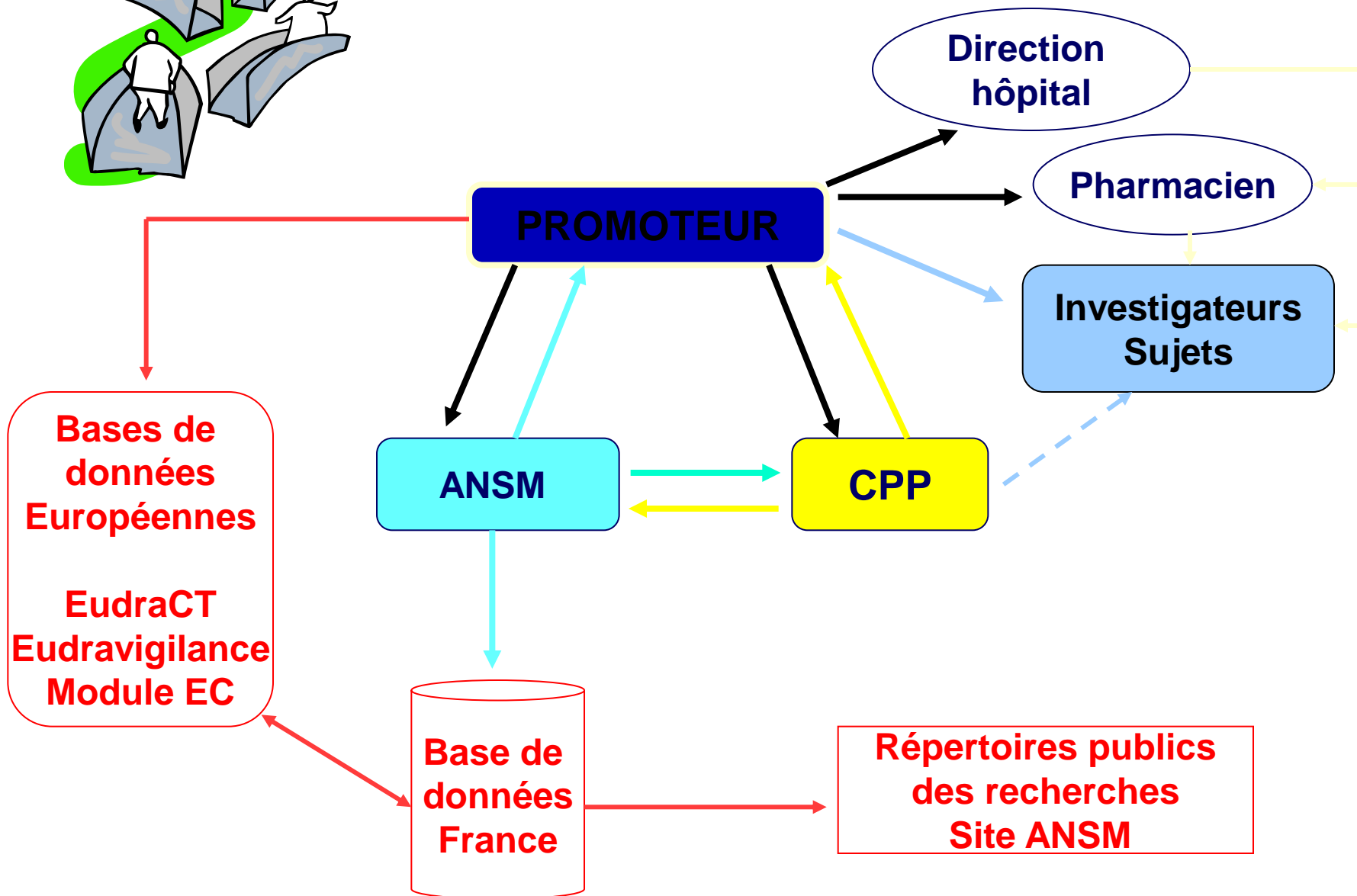
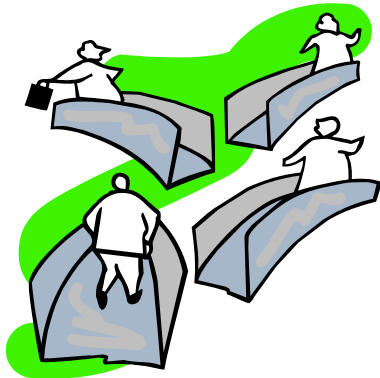
# SPECIFICITE D'UNE UNITE EC EN PUI

- Dispositif législatif et réglementaire
- Environnement : Intervenants internes et externes à l'établissement
- Circuit d'information et circuit du médicament

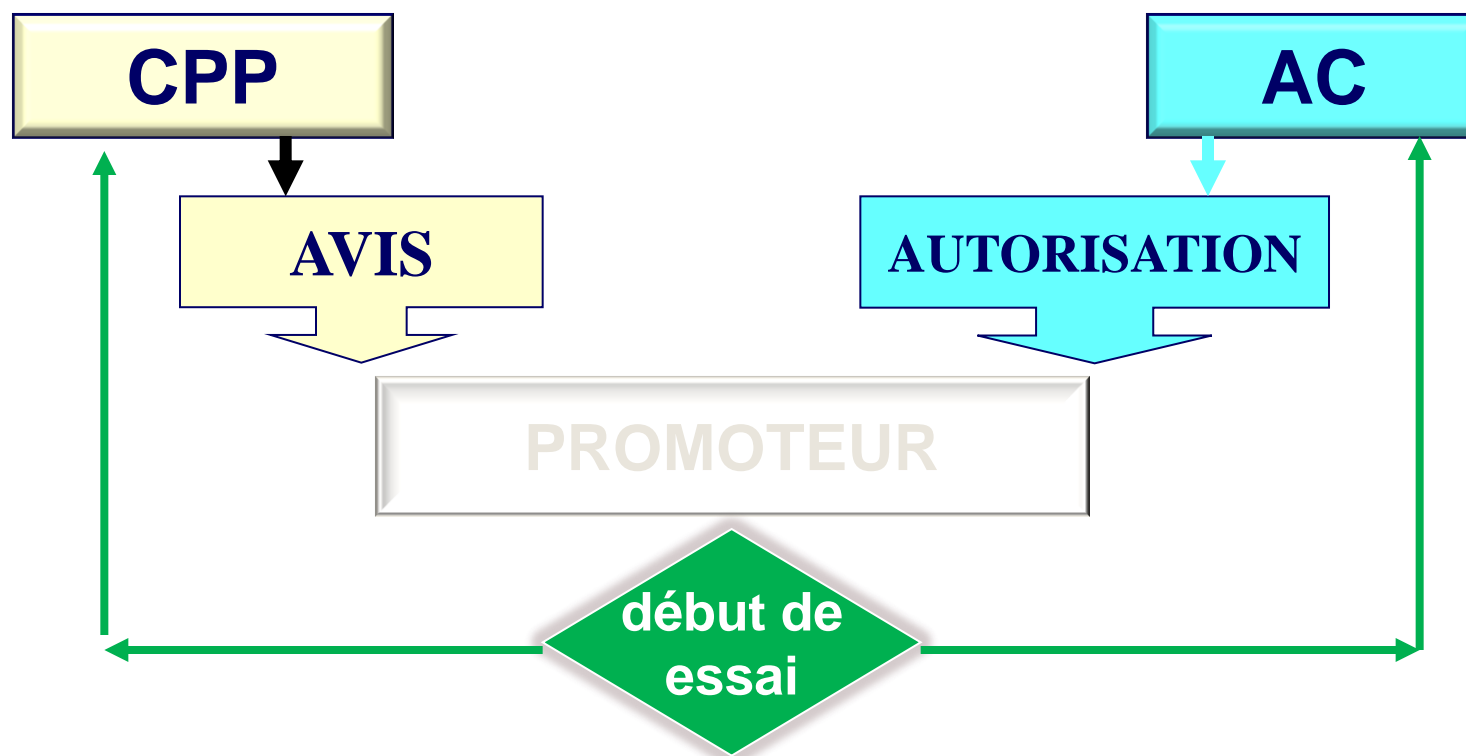
# Dispositif législatif et réglementaire

---

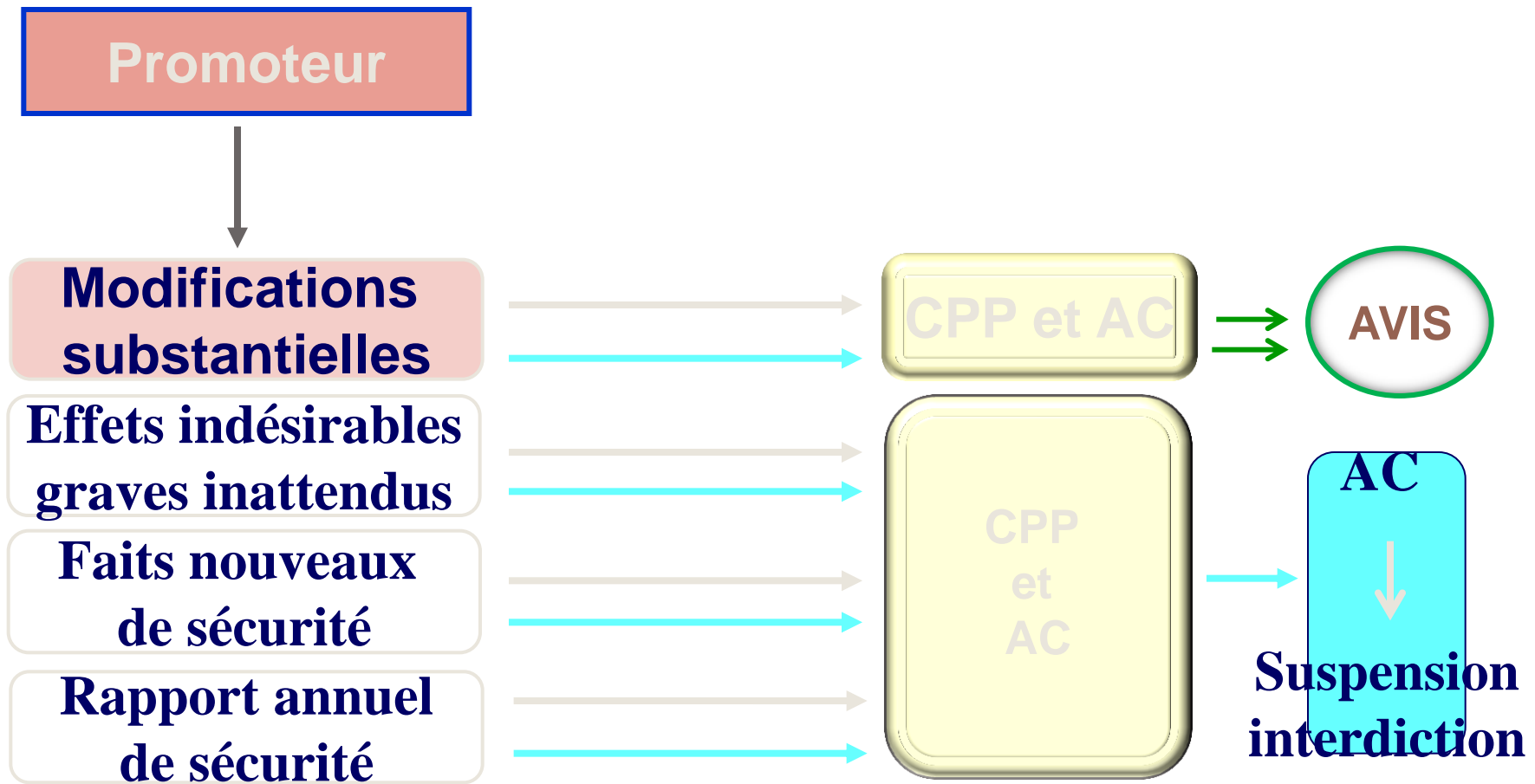
REGLEMENTATION ET BP



# Début de l'essai



# Le déroulement d'un essai



# REGLEMENTATION ET BP

- Code de la Santé Publique
- BPC
- BPF
- BPP

# Réglementaire

## CSP

Le pharmacien doit être préalablement **informé par les promoteurs de recherches** envisagées sur des médicaments, produits et objets mentionnés à l'article L. 4211-1 ou sur des dispositifs médicaux stériles ou sur des préparations hospitalières.

- Ceux-ci sont **détenus et dispensés par le ou les pharmaciens de l'établissement.**

## BPC

Obligation faite au promoteur d'information du pharmacien

Responsabilité de l'organisation à l'investigateur

**Responsabilité du circuit du médicament au pharmacien (PUI)**

Assurance qualité de la détention : PUI

# Règlementaire

## CSP

La pharmacie à usage intérieur est chargée de répondre aux besoins pharmaceutiques de l'établissement où elle est créée et notamment

d'assurer, dans le respect des règles qui régissent le fonctionnement de l'établissement, la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments

- ...le cas échéant, des médicaments expérimentaux tels que définis à l'article L. 5121-1-1 et d'en assurer la qualité

## BPC

Dans le cas d'un établissement disposant d'une PUI, le pharmacien assure 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

La fabrication, la préparation, l'importation, l'approvisionnement, la distribution, la gestion, la détention et la dispensation des médicaments expérimentaux sont effectués dans le respect des dispositions législatives et réglementaires en vigueur.



# Réglementaire

CSP

Par ailleurs, les **pharmaciens** des établissements de santé sont autorisés, le cas échéant, à réaliser, selon la pharmacopée, les **préparations rendues nécessaires par ces recherches biomédicales**

# Activités soumises à autorisation

- Autorisations nécessaires de la PUI (décret du 26/12/00)
- **Fabrication, préparations dont celles nécessitées par les essais**



# Réglementaire: Médicament expérimental

## CSP

C'est un principe actif sous une forme pharmaceutique ou un placebo

Objet de la recherche ou servant de référence

Ce peut être un médicament avec AMM, si : Utilisé différemment-Conditionné différemment-Faisant l'objet d'une nouvelle indication

## BPC

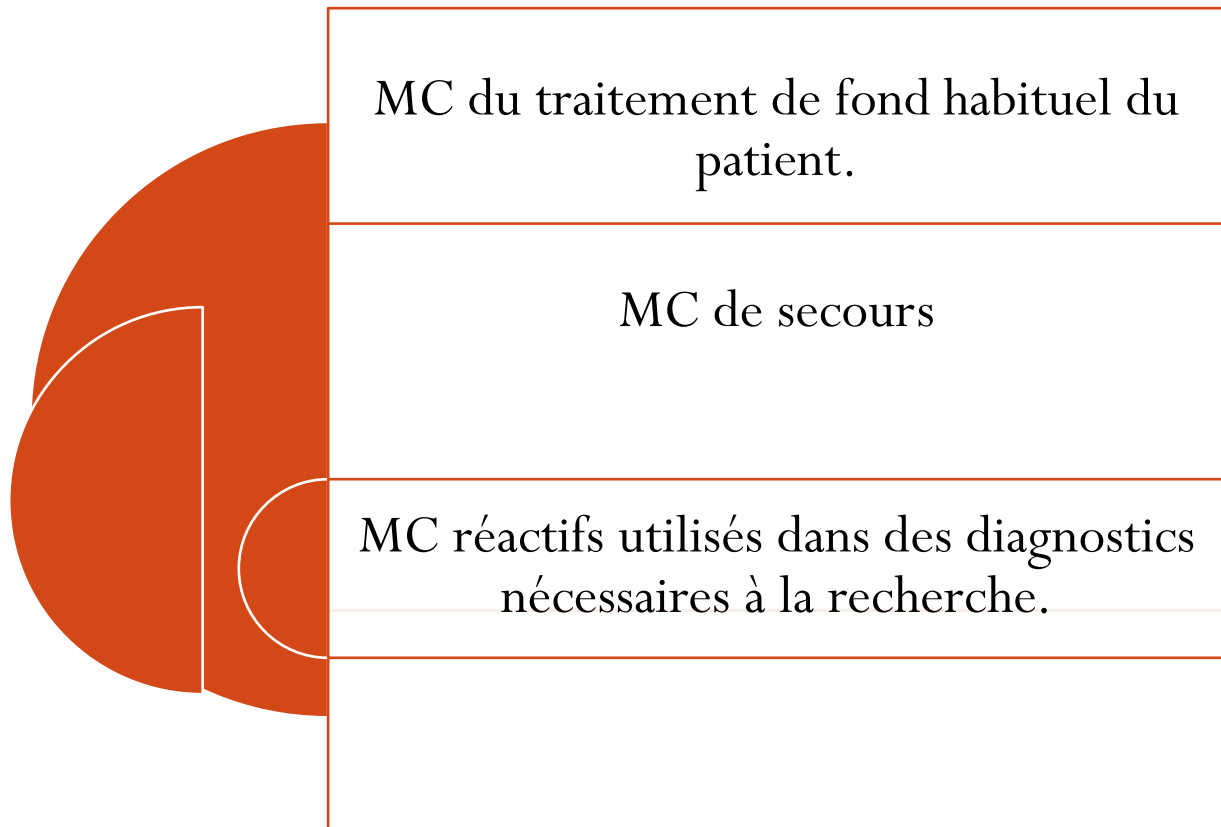
Les médicaments expérimentaux

- **Stockage** conforme et sécurisé
- **Utilisation** conformément au protocole en vigueur.
- **Modalités d'utilisation du ou des médicaments expérimentaux** expliquées et vérification que les instructions délivrées sont suivies correctement par chacune des personnes participant à la recherche.

# Définition du médicament expérimental



## Médicaments non expérimentaux



# Fourniture du ME

CSP



BPC

**Fourniture  
gratuite par  
promoteur (ou  
à sa charge)**

- Les MC expérimentaux
- les DM utilisés pour les administrer (Art. R. 5121-17).

Éventuellement à  
la charge du  
promoteur privé

- MC non expérimentaux (de fond, de secours, de diagnostic)
- MC et matériel pour préparation des traitements de l'essai
- Réf : Art. L 5121-1-1 du CSP

Conformément aux dispositions de l'article R. 5121-17 du code de la santé publique, **le promoteur fournit gratuitement les médicaments expérimentaux et, le cas échéant, les dispositifs utilisés pour les administrer**, sauf dans les cas où la loi en dispose autrement.

# Fourniture du médicament expérimental



# Etiquetage des(ME)

- Art R 5121-17 : l'étiquetage doit garantir
  - **la protection de la personne** qui se prête à la recherche et la traçabilité
  - **l'identification du produit** et de l'essai et faciliter l'usage adéquat du médicament expérimental.

Ref Arrêté du 24 mai 2006 - JO du 30/05/06)





# L'étiquetage supplémentaire

- Objet : **modifier la date limite d'utilisation**
- Opération pharmaceutique
  - Effectuée dans un EP ou une PUI ou lieu autorisé
  - Procédure écrite et attestation
    - Contrôle de qualité : double contrôle
    - Description du mode opératoire de ré-étiquetage et modèle étiquette
    - Certificat d'analyse validant la nouvelle date
    - Documents conservés dans le dossier de l'essai.



# BPC



- Documentations et enregistrements (en collaboration avec le promoteur) : mise en place d'un **système de documentation approprié**
  - enregistrement des réceptions de médicaments dans le lieu de recherches
  - inventaire des médicaments stockés, dispensés, utilisés et retournés dans le lieu de recherches
  - retours au promoteur et gestion des médicaments non utilisés

# BPC



- Système de documentation approprié (suite):
  - dispensation : notamment dates, quantités, les numéros de lot, dates de péremption et numéros de code uniques attribués aux médicaments expérimentaux et aux personnes se prêtant à la recherche.
  - observance des traitements par chaque personne se prêtant à la recherche
  - administration des doses spécifiées dans le protocole

# BPC



- Recueil des données et expression des résultats :
  - A partir des données enregistrées dans les cahiers d'observation et provenant de **documents sources**
  - Documents sources

Documents originaux, données et enregistrements présentant un intérêt pour la recherche (dossiers médicaux, fichiers administratifs....registres de dispensation de la pharmacie, .....et **documents relatifs à la recherche conservés à la pharmacie**

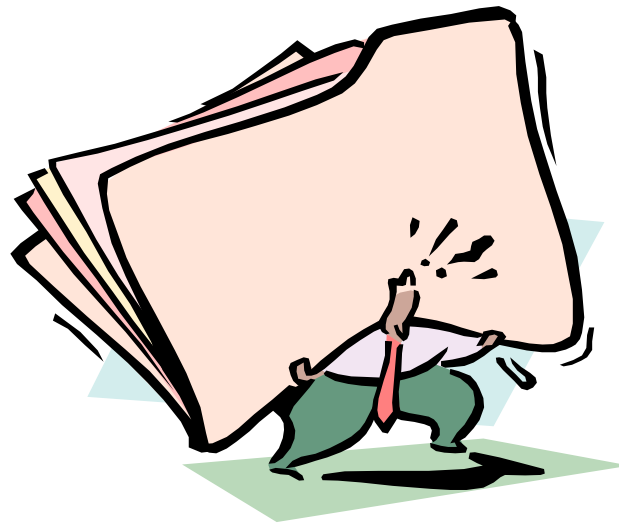
# Archivage dans les essais cliniques

- Durée d'archivage est de **15 ans au moins**, après la fin de la recherche ou son arrêt anticipé - MDS 40ans
- Durée supérieure possible
- En cas de recherche visant à l'obtention d'une AMM : 2 ans au moins après la dernière recherche menée sur le produit.

Réf : Arrêté du 8 novembre 2006 (JO du 22/11/06)

# Archivage des essais cliniques

- BPC du 30/11/2006
  - Annexe 2 : fixe la liste des documents à conserver, y compris par le pharmacien



# Règlementaire : secret professionnel

## CSP

Les investigateurs et **toutes personnes appelées à collaborer aux essais sont tenus au secret professionnel** (article R. 5121-13 du code de la santé publique).

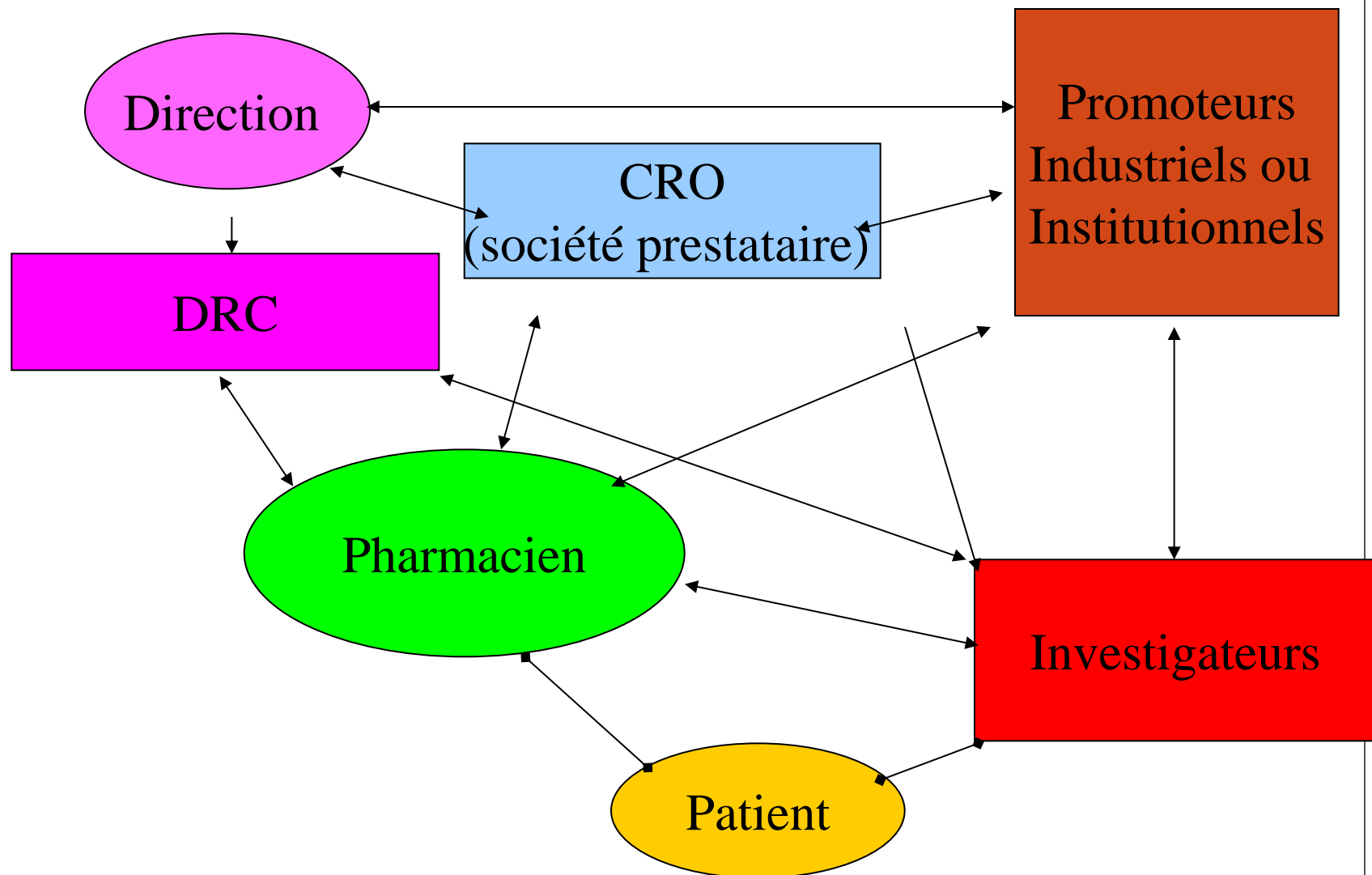
## BPC

Pendant la recherche biomédicale et à son issue, les **données recueillies sur les personnes** qui s'y prêtent et transmises au promoteur ...**ne doivent en aucun cas faire apparaître** en clair les noms des personnes concernées, ni leur adresse, ni d'autre **information permettant une identification directe.**

# Environnement

---

# PUI ET EC Environnement





# PUI ET EC

- Interlocuteurs
  - Autres unités fonctionnelles pharmaceutiques
  - Acteurs hospitaliers : Investigateurs, ARC Techniciens de Recherche Clinique hospitaliers,
  - Patients,
  - Promoteur, Attachés de Recherche Clinique,
  - DRC

# Circuit d'information et circuit du médicament

---

# PUI ET EC



- **CIRCUIT PHARMACEUTIQUE**

- **Information** préalable+ / -étude de faisabilité
- **Mise en place** (MEP)de l'essai
- **Suivi de l'essai** : « monitoring »,audit,...
- **Circuit du médicament** : réception , détention, dispensations, retours de traitements par les patients et traçabilité des opérations
- **Clôture de l'essai**

# Visite de sélection PUI

- Visite de sélection PUI du centre :
  - Analyse de la **faisabilité** par le promoteur et le pharmacien en particulier si l'essai nécessite des prestations spécifiques
  - Information sur l'essai et contraintes particulières de réalisation
  - Informations sur les modalités de fonctionnement de la PUI utiles à l'évaluation des conditions de réalisation de l'essai. (moyens structurels humains et techniques) si l'essai nécessite des prestations spécifiques
  - Visite des installations de la PUI sur demande préalable du promoteur.

# PUI ET EC

- Réunion de mise en place

- Promoteur /investigateur / pharmacie

- Exposé du protocole et **recueil d'informations**

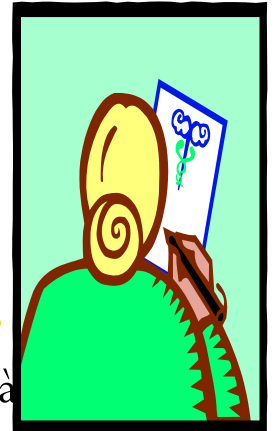
- Liste des **investigateurs autorisés** : médecins habilités à prescrire sur le site

- Définition des **modalités de gestion et du circuit de dispensation**

- Type de traitement : ambulatoire , hospitalisation complète ou de jour

- Plan de traitement : séquences de dispensation et retour des traitements par les patients

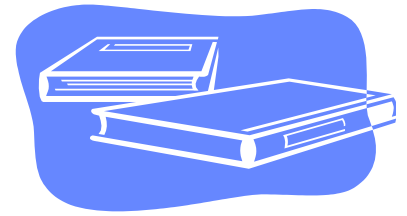
- Modalités d'attribution des traitements aux patients : notion d'urgence , modalités de randomisation



# PUI ET EC

- **Réunion de mise en place**
- Fourniture des documents et procédures pharmacie exigées par le promoteur :
  - liste de délégation des tâches : personnes autorisées pour l'essai (pharmaciens, internes et préparateurs le cas échéant ) et CV
  - autorisation de la PUI de préparations pour essais cliniques
  - procédure de destruction
  - certificat de calibration des sondes de température des appareils de stockage (frigos, congélateurs, température ambiante)

# PUI ET EC



- **Gestion documentaire** du dossier pharmacie:
  - protocole / amendement : titre, objectifs, méthodologie de l'essai, critères d'inclusion, exclusion, traitements à l'étude, schéma, posologie, traitements interdits, calendrier de l'essai, analyse statistique, évaluation
  - brochure produit, avis du C.P.P., autorisation ANSM , attestation d'assurance, **manuel pharmacie** et documents gestion,

# PUI ET EC

- Rédaction des **instructions adaptées** à chaque protocole indiquant :
  - modalités d'approvisionnement et de réception IxRS (répondeurs interactifs vocaux ou internet )
  - prescripteurs autorisés
  - personnes contact : ARC...
  - document d'aide à la dispensation
  - gestion des documents : fiche dispensations et retours par patient , étiquettes de traçabilité ...





# PUI ET EC

- Réception

- conformité bordereau d'envoi
- conformité bulletin d'analyse / péremption
- conformité conditions de transport (indicateurs)
- validation de la réception par accusé de réception au promoteur (fax, courrier, IVRS, IWRS)
- Enregistrements



# PUI ET EC

- **Stockage**

- local séparé, sécurisé, accès contrôlé,
- respect conditions de température, conservation abri de la lumière, ...
- enregistrements des températures,
- importance de l'identification des lieux de stockage de médicaments en essai clinique
- traçabilité des stocks /entrées /sorties
- suivi des péremptions+/-Ré étiquetage
- local /espace distinct de quarantaine
- local distinct pour les retours patient

# PUI ET EC

- Dispensation

- mode

- nominative +/- allocation tt par pharmacie
    - dotation puis ré-affectation nominative
    - rarement globale

- Ordonnance spécifique à l'essai - validation préalable médico-pharmaceutique et promoteur

- Ordonnancier

- Traçabilité (enregistrements- fiche de comptabilité )et suivi observance



# PUI ET EC

- **Conseil prise et administration des méd**



- observance
- respect des schémas posologiques et horaires de prise : étude de pharmacocinétique, double placebo, escalade de dose
- Interactions médicamenteuses et alimentaires

# PUI ET EC



- **Pharmacotechnie**

- Cytostatiques, anticorps monoclonaux...
- Préparation de doses unitaires journalières ou de semainiers( per os - poso = f poids)
- Protocoles en double aveugle / médicaments injectables "non identiques"

# PUI ET EC

- Suivi de l'essai
  - Monitoring: ARC promoteurs
    - Suivi de l'étude et vérification de la traçabilité et des données enregistrées par la pharmacie : inclusions , dispensations, approvisionnement, péremption...
    - Vérification des stocks, des conditions de conservation, suivi des incidents
  - Audit
    - Vérification par le promoteur « audit interne» ou par une société prestataire « audit externe » des conditions de réalisation de l'essai (BPC)
  - Inspection
    - Vérification du respect des dispositions réglementaires par les autorités de santé : inspection en pharmacie, ANSM, FDA...



# PUI ET EC

- Clôture
  - À l'issue du recueil des données de tous les centres
  - Officialisée par le promoteur : courrier
  - Organisée lors d'une visite sur site
    - bilan inclusions / dispensations
    - comptabilité produits
    - procédure destruction / retours
  - Transmission services administratifs de l'avis de clôture d'étude et du calcul des surcoûts
  - Archivage des données (15/40ans)



# PUI ET EC



- Démarche **assurance qualité**
  - **Formation du personnel pharmaceutique et traçabilité de la formation**
  - Élaboration de **procédures** d'assurance qualité pour toutes les étapes
  - **Traçabilité** et notification des incidents et des mesures correctives
  - Définition et suivi mensuel d'**indicateurs qualité** : nombre de ruptures de stock, non-conformité de stockage, erreur dispensation, défaut traçabilité....
  - Suivi **quantitatif** de l'activité : rapport annuel



# PUI ET EC

- Aspects administratifs et financiers : **convention hospitalière**
  - Convention doit être signée préalablement au début des inclusions et donc des dispensations par la PUI.
  - Grille de surcoûts harmonisée nationale approuvée LEEM CENGEPs et procédure dite de « guichet unique »
  - Financement
    - Personnel
    - Fonctionnement
    - Investissement

# PUI ET EC

- **Essais institutionnels promus par CHU**
  - Expertise pharmaceutique
  - Pharmacie coordinatrice sous conditions de faisabilité / (évaluation technicité / moyens / charge de travail )
    - Mise en forme galénique
    - Fabrication de lots cliniques
    - Conditionnement et envois d'unités de traitement

# PUI ET EC

- Implication des pharmacies hospitalières :
- obligatoire
- Activité variable selon les établissements : fonction des structures en place, des capacités de recrutement...

