

Réglementation et organisation de la Recherche Clinique et de
l'Évaluation

Les différents types de recherche

DES Pharmacie – UE 2 – Séminaire « Recherche Clinique »

A. CRANSAC

2023



Préambule

30 novembre 2006

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 64 sur 123

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

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

24 novembre 2006

Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH)

ICH HARMONISED GUIDELINE

INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1):
GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE
E6(R2)

Current Step 4 version
dated 9 November 2016

9 novembre 2016 / GCP E6 (R2) - ICH

2020 Guide Professionnel CPCHU-EC

https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2020/01/guide_professionnelle-CPCHU-EC_20200117.pdf



Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains — Bonne pratique clinique

ISO 14155:2020

JUILLET 2020

RÈGLEMENTS

RÈGLEMENT (UE) N° 536/2014 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL

du 16 avril 2014

relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

Règlement européen

Le **règlement européen (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, a été publié au Journal officiel de l'Union européenne du 27 mai 2014.

Entré en vigueur le **31/01/22**.

Plateforme **CTIS** = *Clinical Trials Information System*

Depuis le 31/01/23 toutes les nouvelles demandes d'autorisation doivent être faites / CTIS.

À partir du **31/01/25**, les essais qui ont été approuvés conformément à la directive sur les essais cliniques et qui n'ont pas encore été finalisés relèveront également du Règlement sur les essais cliniques et devront être répertoriés dans le CTI

Etude Clinique

toute investigation en rapport avec l'homme destinée :

- a) à mettre en évidence ou à vérifier les effets cliniques, pharmacologiques ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments ;
- b) à identifier tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments ;
- c) à étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion d'un ou de plusieurs médicaments ; dans le but de s'assurer de la sécurité et/ou de l'efficacité de ces médicaments

Essai Clinique

= une **étude clinique** remplissant l'une des conditions suivantes :

a) l'affectation du participant à une stratégie thérapeutique en particulier est fixée à l'avance et ne relève pas de la pratique clinique normale de l'État membre concerné ;

b) la décision de prescrire les médicaments expérimentaux est prise en même temps que la décision d'intégrer le participant à l'essai clinique ;

ou c) outre la pratique clinique normale, des procédures de diagnostic ou de surveillance s'appliquent aux participants

EC à Faible niveau d'intervention

étude clinique remplissant l'ensemble des conditions suivantes :

« les médicaments expérimentaux, à l'exclusion des placebos, sont autorisés ; selon le protocole de l'étude clinique : i) les médicaments expérimentaux sont utilisés conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché ; ou ii) l'utilisation des médicaments expérimentaux est fondée sur des données probantes et étayée par des publications scientifiques concernant la sécurité et l'efficacité de ces médicaments expérimentaux dans l'un des États membres concernés ; et les procédures supplémentaires de diagnostic ou de surveillance impliquent au plus un risque ou une contrainte supplémentaire minimale pour la sécurité des participants par rapport à la pratique clinique normale dans tout État membre concerné.

Etude non interventionnelle

= une étude clinique autre qu'un essai clinique

Article premier

Champ d'application

Le présent règlement s'applique à tous les essais cliniques conduits dans l'Union.

Il ne s'applique pas aux études non interventionnelles.

« Serious breaches »

Article 52

Notifications de violations graves

1. Le promoteur informe les États membres concernés d'une violation grave du présent règlement ou de la version du protocole applicable au moment où la violation est commise par le biais du portail de l'Union sans retard indu, et au plus tard dans les sept jours après en avoir eu connaissance.
2. Aux fins du présent article, on entend par «violation grave» une violation susceptible de porter atteinte dans une large mesure à la sécurité et aux droits d'un participant ou à la fiabilité et à la robustesse des données obtenues lors de l'essai clinique.

Partie I « Scientifique »

Partie II « Ethique »

Partie I « Scientifique »	Partie II « Ethique »
a) Analyse bénéfices / risques (notamment sécurité du médicament)	a) Consentement éclairé
b) Conformité avec les exigences en matière de fabrication et d'importation de médicaments expérimentaux et auxiliaires	b) Rétribution ou indemnisation des participants
c) Conformité avec les exigences d'étiquetage	c) Modalités de recrutement des participants
d) Caractère exhaustif et approprié de la brochure pour l'investigateur	d) Protection des données personnelles
	e) Moyens humains et matériels
	f) Compensation des dommages

Article L. 1124-1 du CSP :

« Les essais cliniques de médicaments sont régis par les dispositions du règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014.

L'autorité compétente pour effectuer l'évaluation de la partie I du rapport d'évaluation prévue à l'article 6 de ce règlement est l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

L'évaluation de la partie II prévue à l'article 7 de ce règlement relève de la compétence et de la responsabilité des comités de protection des personnes mentionnés aux articles L. 1123-1 et L. 1123-16. »

A noter : les documents patients (carnets et cartes du patient, questionnaires etc.) restent dans l'évaluation CPP. Ils doivent donc figurer dans la Partie II et être traduits en français.

Premiers retours sur expérience : à défaut d'onglet spécifique, ces documents sont généralement déposés dans l'onglet « note d'information patient et consentement » de la partie II du dossier (point en cours de discussion au niveau UE).

ansm

2022

Recherche impliquant la personne humaine

Article L1121-1 CSP

« Les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisées dans les conditions prévues au présent livre et sont désignées ci-après par les termes "**recherche impliquant la personne humaine**" »

Recherches impliquant la personne humaine (RIPH)

Article R1121-1 CSP

« I. – Sont des **recherches impliquant la personne humaine** au sens du présent titre les recherches organisées et pratiquées sur des personnes **volontaires saines ou malades**, en vue du **développement des connaissances biologiques ou médicales** qui visent à évaluer :

1° Les **mécanismes de fonctionnement de l'organisme humain**, normal ou pathologique ;

2° L'**efficacité** et la **sécurité** de la réalisation d'actes ou de l'utilisation ou de l'administration de produits dans un but de **diagnostic, de traitement ou de prévention** d'états pathologiques. »

Loi Jardé

loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 (« Loi Jardé »)

ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016

➔ **Recherches Impliquant la Personne Humaine (RIPH)**

1. Recherche interventionnelle / recherche non interventionnelle

2. Niveau de risques/contraintes

➔ RIPH1 (Recherches qui comportent une intervention sur les personnes non dénuée de risques)

➔ RIPH2 (Recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales)

➔ RIPH3 (Recherches observationnelles / non interventionnelles)

➔ Non RIPH

Recherches impliquant la personne humaine (RIPH)

Article R1121-1-1 CSP

Les recherches impliquant la personne humaine portant sur un médicament sont entendues comme toute recherche portant sur un ou plusieurs médicaments n'entrant pas dans le champ d'application de l'article premier du 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. Elles visent à mettre en évidence ou à vérifier les effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques de ces médicaments ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité. La décision de prescription du ou des médicaments est indépendante de celle d'inclure dans le champ de la recherche la personne qui se prête à celle-ci.

Les recherches impliquant la personne humaine portant sur un dispositif médical sont entendues comme toute investigation clinique d'un ou plusieurs dispositifs médicaux visant à déterminer ou à confirmer leurs performances ou à mettre en évidence leurs effets indésirables et à évaluer si ceux-ci constituent des risques au regard des performances assignées au dispositif.

Les autres catégories de recherches font l'objet, en tant que de besoin, d'une définition prise par arrêté du ministre chargé de la santé ou par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé pour les recherches relevant de sa compétence.

Exemples

RIPH2

- Etude d'évaluation de la performance d'une consultation de pharmacie clinique guidée chez les patients porteurs d'un myélome multiple en primo cure d'anticancéreux oraux. PROJET « CPS MYELOME »

2019-A02551-56 / PROMOTEUR CHU Nîmes

- Impact du programme DROP (Drug Related problems in Oncology Practice - Problèmes liés aux médicaments en pratique oncologique) d'interventions pharmaceutiques ville/hôpital de la Société Française de Pharmacie Oncologique versus prise en charge habituelle, sur les problèmes médicamenteux (Drug Related Problems DRP) liés aux anticancéreux oraux chez les patients ambulatoires présentant des facteurs de risques. Etude DROP-SFPO-2016

2018-A01047-48 / PROMOTEUR HCL

Exemples

- MEthotrexate versus TOcilizumab for treatment of Glant cell Arteritis: a multicenter, randomized, controlled trial. METOGIA

2018-002826-22 / PROMOTEUR CHU Dijon

RIPH1

PHRC national 2017

- Etude multicentrique de phase I / IIb évaluant la tolérance et l'efficacité de cellules souches sanguines amplifiées in vitro par le système automatisé StemXpand®, et injectées chez des patients atteints d'un infarctus du myocarde avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) restant inférieure à 50% après reperfusion versus soins courants. EXCELLENT

2014-001476-63 / PROMOTEUR CELLPROTHERA S.A.S

RIPH1

Réglementation et organisation de la Recherche Clinique et de
l'Évaluation

Organisation et financement de la recherche à l'hôpital

DES Pharmacie – UE 2 – Séminaire « Recherche Clinique »

A. CRANSAC

2023



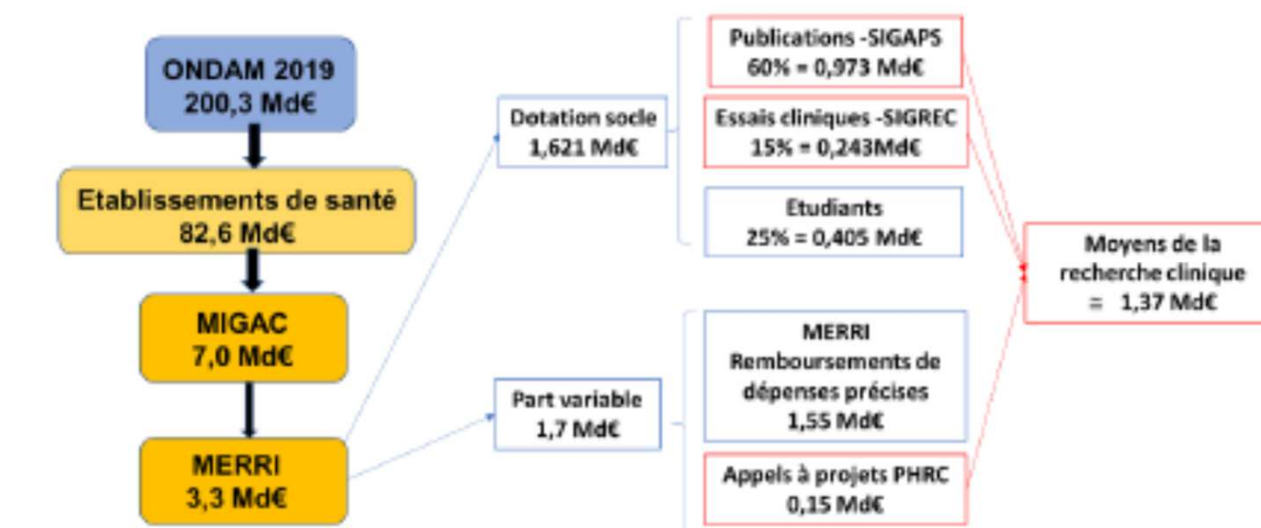
Financement de la recherche

Les missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation – **MERRI**

Cette dotation fait partie de la dotation nationale de financement des **MIGAC** (**missions d'intérêt général d'aide à la contractualisation**). Elle est allouée aux établissements de santé de médecine, chirurgie et obstétrique (MCO) aux termes de l'article L. 162-22-13 du code de la sécurité sociale.

- ➔ **Dotation Socle** de financement des activités de recherche
- ➔ **Part variable** relatives à l'innovation et à la recherche

Financement des MERRI et de la recherche clinique dans le cadre de l'Objectif national des dépenses de santé (ONDAM, données de 2019)



MIGAC : missions d'intérêt général et d'aides à la contractualisation
MERRI : missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation

Dotation Socle

2 juillet 2021

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 35 sur 167

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 30 juin 2021 fixant, pour l'année 2021, les dotations régionales mentionnées à l'article L. 174-1-1 du code de la sécurité sociale, les dotations régionales de financement des missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation prévues aux articles L. 162-22-13, L. 162-23-8 et les dotations urgences prévues au L. 162-22-8-2 du code de la sécurité sociale ainsi que le montant des transferts prévus à l'article L. 174-1-2 du même code

NOR : SSAH2120318A



**MINISTÈRE
DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ**

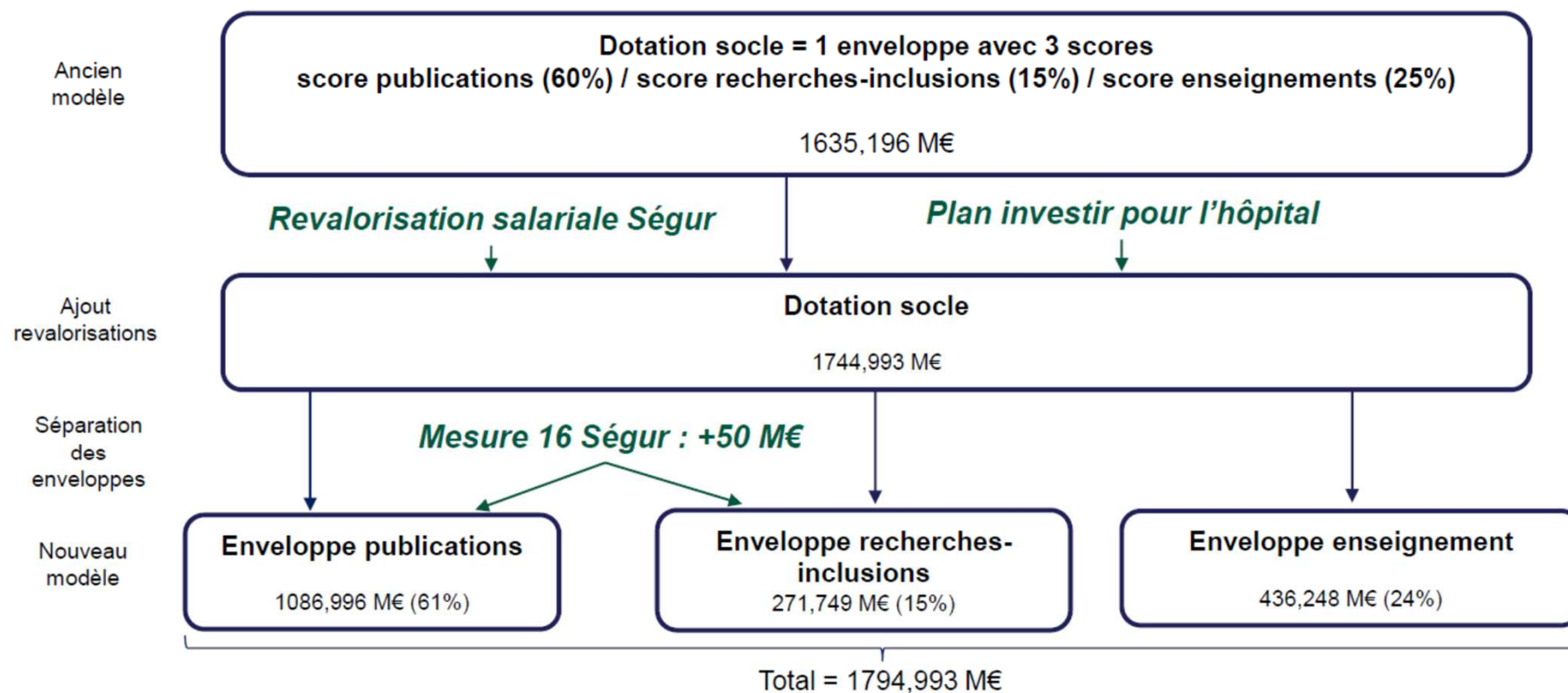
*Liberté
Égalité
Fraternité*

**Évolution du modèle de
répartition de la dotation
socle au titre des MERRI**

Direction générale
de l'offre de soins

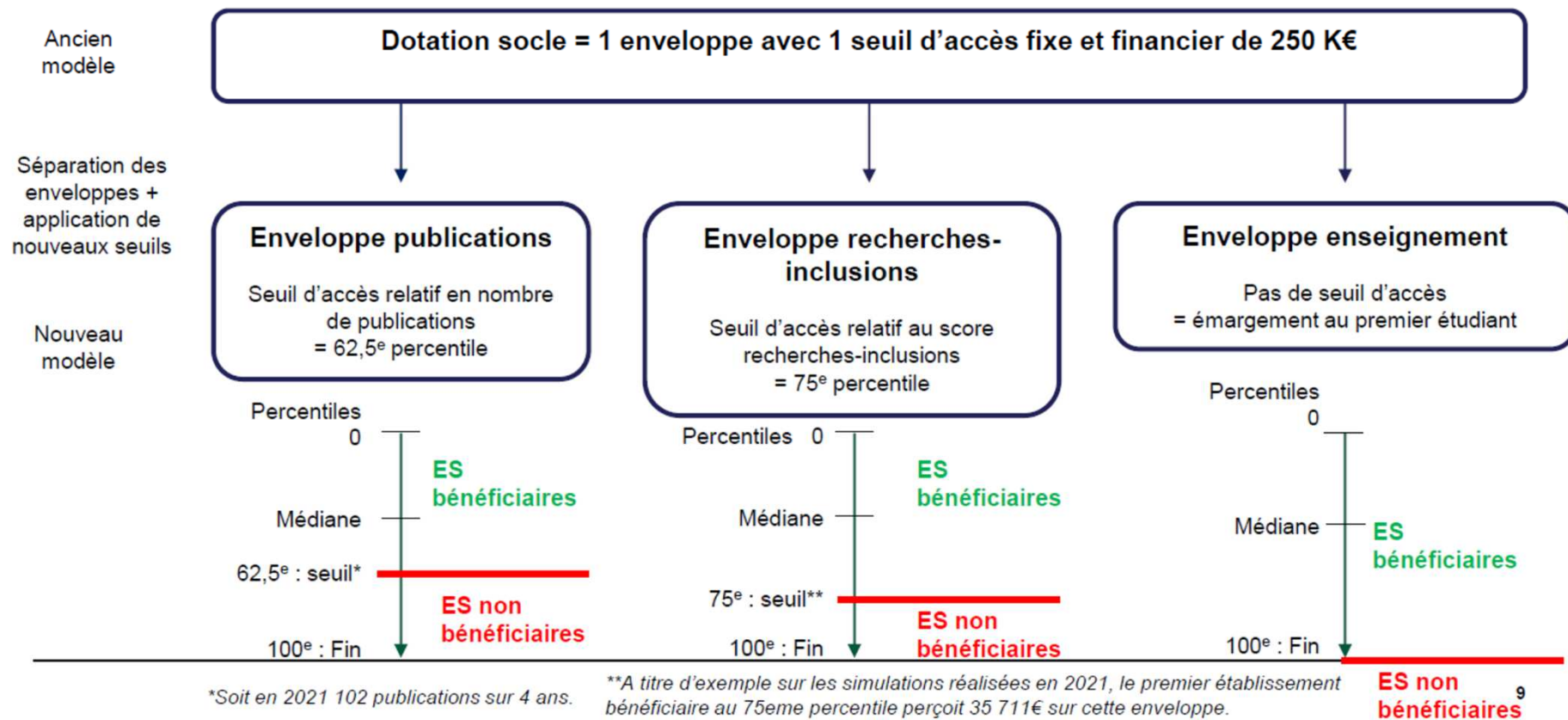
Avril 2021

REVALORISATION ET SÉPARATION EN 3 ENVELOPPES



8

FIXATION DE NOUVEAUX SEUILS D'ACCÈS



LES ÉVOLUTIONS DU MODÈLE DE RÉPARTITION DES ENVELOPPES

18 propositions issues du rapport du GT :

- **16 propositions validées par le COPIL RI le 12 février 2021, dont :**
 - 11 propositions¹ appliquées dès 2021 dont : modification de l'algorithme de classement des revues multidisciplinaires, prise en compte du JCR SSCI, création d'une catégorie « A+ » pour 6 revues, suppression des listes investigateurs, passage au compte fractionnaire, révision des règles de transfert, révision des scores recherches et pondération par catégorie, augmentation de la dégressivité du score inclusions ;
 - 5 propositions qui nécessitent des travaux complémentaires avant d'entrer en vigueur. Elles concernent les entités de recherche, les doublons, les annuaires et le périmètre du score inclusions.
- **2 propositions du GT modifiées par le COPIL RI (propositions 2 et 3) :**
 - séparation en 3 enveloppes vs proposition GT de séparer la dotation socle en 2 enveloppes.
 - application de nouveaux seuils d'accès vs proposition GT d'un seuil d'accès à la médiane du nombre de publications.

¹ 3 propositions ne seront pas traitées dans la suite de la présentation, car elles proposent de conserver des paramètres existants (cf. proposition 4, 5 et 17 du rapport GT modélisation, septembre 2019).

Exemple

PROPOSITION 8 - COEFFICIENT DES CATÉGORIES DE REVUES

Proposition 8 : « créer une catégorie A+ contenant 6 revues (The Lancet, Nature, Science, NEJM, JAMA et BMJ) avec un coefficient à 14 ».

Objectif : mieux valoriser l'effort de recherche d'excellence en créant une nouvelle catégorie de revue et un coefficient associé.

Avant : il existe 6 coefficients attribués aux catégories : A 8 / B 6 / C 4 / D 3 / E 2 / Non classé (NC) 1.

Après : création d'une nouvelle catégorie A+ composée de 6 revues (The Lancet, Nature, Science, NEJM, JAMA et BMJ) pour laquelle on applique un coefficient de 14. Il existe donc désormais 7 coefficients attribués aux catégories : A+ 14 / A 8 / B 6 / C 4 / D 3 / E 2 / NC 1.

Exemple

PROPOSITION 10 – CALCUL DU SCORE PUBLICATIONS

Proposition 10 : « modifier la règle de calcul du score publications en utilisant le compte fractionnaire pondéré par les positions d'auteurs et les catégories de revues ».

Objectif : favoriser un partage plus équitable des points entre les auteurs d'une publication, sans augmenter la valeur d'une publication lorsque le nombre d'auteurs augmente.

Avant : le calcul du score d'une publication se fait par un compte en présence, i.e. la valeur du score de la publication augmente si le nombre d'auteurs augmente. Le score est la multiplication entre la catégorie de la revue et le rang de l'auteur.

Après : passage à un calcul en **compte fractionnaire**¹. Cela permet de diviser le nombre de points par la somme des coefficients d'auteurs de la publication. Le compte fractionnaire est multiplié par la position de l'auteur et par la catégorie de revue.

¹ Cf. diapo 18 pour explication du compte fractionnaire.

Dotation socle

Réformer la recherche en sciences biologiques et en santé :
Partie I, le financement

Reforming Biosciences and Health Research: Part I, Funding

➔ compense les surcoûts ou les pertes de recettes générées par l'activité de recherche et d'enseignement pour l'établissement de santé :

- **SIGAPS** sur les articles,
- **SIGREC** sur les essais cliniques,
- et un troisième concernant les **étudiants**

Dotation socle MERRI 2023 - extrait

	C	E	F	G	H	I	J
	Statut	Export	Score 2018	Score 2019	Score 2020	Score 2021	Score 2018-2021
	EBNL	2021	0,00	0,00	0,00	0,17	0,00
	CLCC	2010	1499,00	175,07	197,59	234,22	0,34
	CHS	2017	10,00	1,81	1,64	1,57	0,00
	CHR/U	2010	5460,00	580,90	730,76	734,96	1,16
	CH	2015	151,50	3,03	4,61	8,81	0,01
	CH	2014	460,50	20,31	49,07	54,20	0,07
	CHR/U	2019	6234,00	582,83	692,49	858,49	1,23
	CH		0,00	0,86	0,13	0,00	0,00

Rappels-bibliométrie

Impact Factor

➔ correspond en fait au **nombre moyen de citations**, sur une période de **2 ans**, d'un article dans une revue donnée.

Il est calculé par le ratio du nombre de citations des articles parus sur les 2 années précédentes par le nombre d'articles publiés sur la même période.

$$IF_{2010} = \frac{\text{Nombre de citations, en 2010, des articles parus en 2008 et 2009}}{\text{Nombre d'articles publiés en 2008 et 2009}}$$

➔ JCR (*Journal Citation Report*), publication annuelle de Clarivate Analytics



SIGAPS



Système d'Interrogation, de Gestion et d'Analyse des Publications Scientifiques

SIGAPS

Version 5

Manuel d'Utilisation

P. Devos
Cellule Opérationnelle SIGAPS-SIGREC
CHRU de Lille
1, Av O. Lambet
59800 Lille

Juin 2012

	Part des revues	Catégorie	Couleur
IF < Q1	25 %	E	
Q1 ≤ IF < Q2	25 %	D	
Q2 ≤ IF < Q3	25 %	C	
Q3 ≤ IF < P90	15 %	B	
IF ≥ P90	10 %	A	

A+ / 14

Catégorie	C1		Position	C2
A	8		1er Auteur	4
B	6		2ème Auteur	3
C	4		3ème auteur	2
D	3		Autre position	1
E	2			
NC	1		Dernier Auteur	4

ADA = 3

Système d'Interrogation, de Gestion et d'Analyse des Publications Scientifiques

Exports SIGAPS-SIGREC 2021 : SIGAPS période 2000 à 2020

Rq SIGAPS / Les internes et autres étudiants ne seront pas pris en compte ...

Quand ?

FOCUS SUR LE COMPTE FRACTIONNAIRE

En théorie :

- **si toutes les positions d'auteurs et toutes les revues sont équivalentes**, le compte fractionnaire consiste à attribuer une valeur de 1 à la publication.
- Ce score de 1 est réparti à l'ensemble des auteurs de la publication. S'il y a 10 auteurs dans une publication, chaque auteur a donc un score de $1/10$.
- L'ensemble des scores des auteurs d'une entité sont additionnés pour obtenir le score de l'entité (ex : $3/10$, si 3 auteurs dans l'entité).

Or, dans le cadre de la proposition 10, les coefficients des positions d'auteurs et des revues sont différents.

Donc, pour obtenir le score publication d'un auteur :

1. on calcul le coefficient de position de l'auteur = pondération de position de l'auteur divisé par la somme des pondérations des auteurs (pour que la somme des coefficients de position soit égal à 1).
2. On multiplie le coefficient de position par la catégorie de revue.

Exemple : si on a 3 auteurs dans une publication, alors le 1^e auteur est pondéré par 4, le 2^e par 3 et le dernier par 4. La somme des pondérations des auteurs est égale à 11 ($4+3+4=11$). Donc si la revue est de catégorie A (=8pts) alors :

- score 1^e auteur = $4/11 \times 8 = 2,91$
- score 2^e auteur = $3/11 \times 8 = 2,18$
- score dernier auteur = $4/11 \times 8 = 2,91$
- Si le 1^e et le 2^e auteurs appartiennent à la même entité, alors le score de l'entité = $(4+3)/11 \times 8 = 5,09$

SIGREC

Système d'Information et de Gestion de la Recherche et des Essais Cliniques



Manuel
Investigateur / TRC / IDE

V. DEPREZ
Délégation à la Recherche
CIREU de Lille
1, Av. O. Lombard
59037 Lille

21 Janvier 2010

Système d'Information et de Gestion de la Recherche et des Essais Cliniques

Quantifier et cartographier l'ensemble des recherches biomédicales réalisées dans les établissements de soin

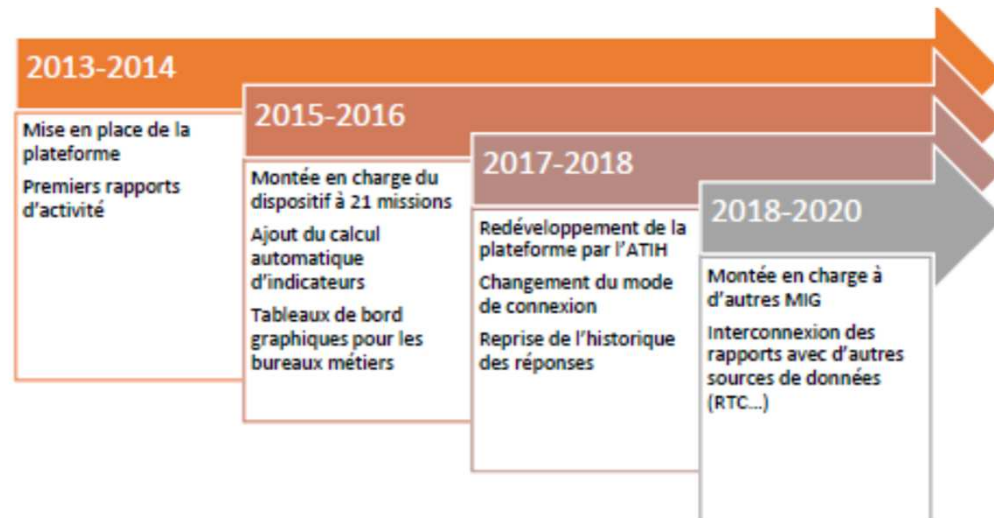
- score essais cliniques
- score inclusions promoteur
- score inclusions investigateur

Exports SIGAPS-SIGREC 2021 : SIGREC période 2018 à 2020

Rq : SIGREC RIPH 1 et RIPH 2 uniquement

« PIRAMIG » Pilotage des Rapports d'Activité des Missions d'Intérêt Général

- Plateforme web
- 2013
- DGOS/ATIH



- Objectif : évaluer la pertinence de la dotation allouée au titre des MIG pour la réalisation des missions correspondantes
- Données accessibles aux établissements, ARS, DGOS

Part variable

1. Financement des appels à projets

5 programmes : PHRC, PRT, PRME, PREPS, PHRIP et ReSP-Ir

Exemple : **PHRC** (Programme hospitalier de recherche clinique) = national (PHRC-N) + national en cancérologie (PHRC-K) + interrégional (PHRC-I)

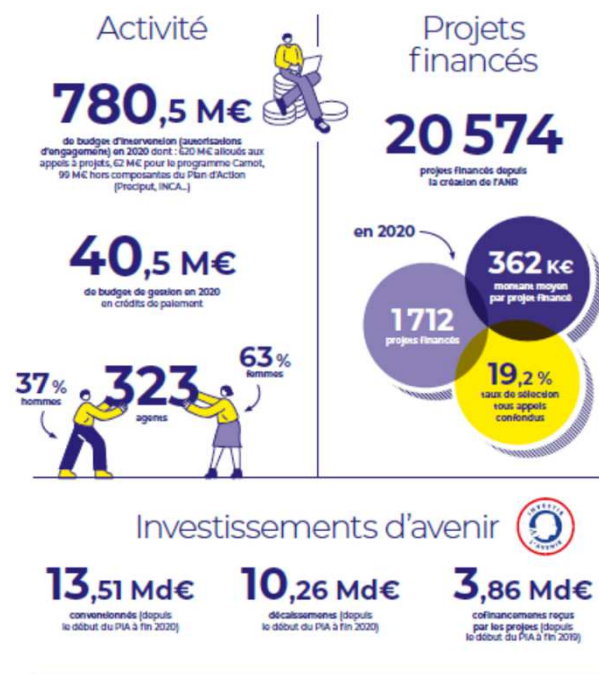
Depuis 1993, chaque année, par circulaire, la direction générale de l'offre de soins (DGOS) lance un appel à projets de recherche permettant aux équipes hospitalières de déposer des dossiers en vue d'obtenir leur financement dans le cadre de l'enveloppe annuelle disponible.

Autres

ANR Agence Nationale de la Recherche



2020 en chiffres



Autres

HORIZON Europe

Programme européen pour la recherche et l'innovation

Horizon Europe est le programme-cadre de l'Union européenne pour la recherche et l'innovation pour la période allant de 2021 à 2027

4 axes :

- La science d'excellence
- Les problématiques mondiales et la compétitivité industrielle européenne
- L'Europe plus innovante
- Élargir la participation et renforcer l'espace européen de la recherche.

Part variable

2. Financement des structures de soutien à la recherche clinique

Exemples de structures et dispositifs d'appui à la recherche :

- Groupements Interrégionaux de Recherche Clinique et d'Innovation (**GIRCI**)
- Délégations de Recherche Clinique et de l'innovation (**DRCI**)
- Centres d'Investigation Clinique (**CIC**)
- Centres de Recherche Clinique (CRC) et dispositifs de Renforcement de l'Investigation Clinique (RIC)
- Equipes Mobiles de Recherche Clinique en cancérologie (EMRC)
- Centres de Ressources Biologiques, dont les tumorothèques (CRB)

...

Thésaurus des AAP

Thésaurus des financements

Accueil Thésaurus Présentation F.A.Q. Nous contacter

DÉPOSER UNE OFFRE DE FINANCEMENT

Financements Base mise à jour le 26/06/2023

Rechercher par mots-clés
Ex : Prix, Oncologie, Fondation... **RECHERCHER**

Filtrer par thématique(s) Filtrer par type(s) de financement(s) Filtrer par localisation(s)
Choisissez une thématique Choisissez un type de financement National

RECHERCHER **RÉINITIALISER**

Sélectionnez ici les financements à télécharger Vous avez sélectionné 0 financement **CONSULTER MA SÉLECTION**

	Thématique	Intitulé	Description	Emetteur	Type	Date limite	Montant	Lien
<input type="radio"/>	Pluridisciplinaire, Santé publique, Sciences Humaines et Sociales	Fondation Médéric Alzheimer : Soutien à la participation scientifique	Cette année, afin d'encourager... Lire la suite	Fondation Médéric Alzheimer	Mobilité	Projet permanent	1 000.00 €	🔗

Réglementation et organisation de la Recherche Clinique et de
l'Évaluation

Missions de la PUI et/ou du pharmacien hospitalier

DES Pharmacie – UE 2 – Séminaire « Recherche Clinique »

A. CRANSAC

2023



A votre avis ?

Rôle / Activités

- Locaux, équipements
- Système d'informations
- Personnel et formation
- Approvisionnement
- Réception
- Stockage
- Analyse pharmaceutique
- Préparation et Contrôle
- Dispensation
- Gestion des retours et destruction
- Ré-étiquetage
- Randomisation
- Mise en insu / Gestion de l'insu / Levée d'insu
- Gestion documentaire
- Assurance qualité
- ...

Activités soumises à autorisation

Article R5126-9

Activités « **comportant des risques particuliers** » (optionnelles) soumises à autorisation :

« 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 »

« L'**importation** de médicaments expérimentaux »

« 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 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/ CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, et celle concernant les médicaments expérimentaux de thérapie innovante »

Réglementation et organisation de la Recherche Clinique et de
l'Évaluation

Gestion des produits de santé expérimentaux

DES Pharmacie – UE 2 – Séminaire « Recherche Clinique »

A. CRANSAC

2023



Médicament expérimental

Médicament expérimental « un médicament expérimenté ou utilisé comme référence, y compris comme placebo, lors d'un essai clinique »

Médicament expérimental autorisé « 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 »

Article L5121-1-1 CSP

Médicament utilisé comme référence

Médicament en expérimentation ou commercialisé (c'est-à-dire témoin actif) ou placebo, utilisé comme **témoin** dans une recherche biomédicale.

BPC

Déroulement d'un essai clinique

- Avant de mettre en place un essai clinique, le promoteur fixe un rendez-vous pour une **visite de sélection**.
- Si le centre est sélectionné, la DRCI nous demande d'établir l'évaluation des **surcoûts** pour la pharmacie.
- Une fois que tous les participants ont validé les surcoûts, la **convention** entre le CHU et le promoteur est ensuite signée.
- Ensuite, l'essai peut être **mis en place**, le promoteur doit nous faire parvenir tous les documents réglementaires nécessaires.
- Pendant toute la durée de l'essai clinique, des **visites de monitoring** peuvent avoir lieu.
- Une fois l'étude terminée, une **visite de clôture** doit être programmée avec le promoteur, qui nous enverra par la suite une **lettre de clôture**.
- La DRCI nous demandera alors de valider une **facture finale**.
- Une fois la lettre de clôture reçue et la facture finale validée, le dossier peut être **archivé**.

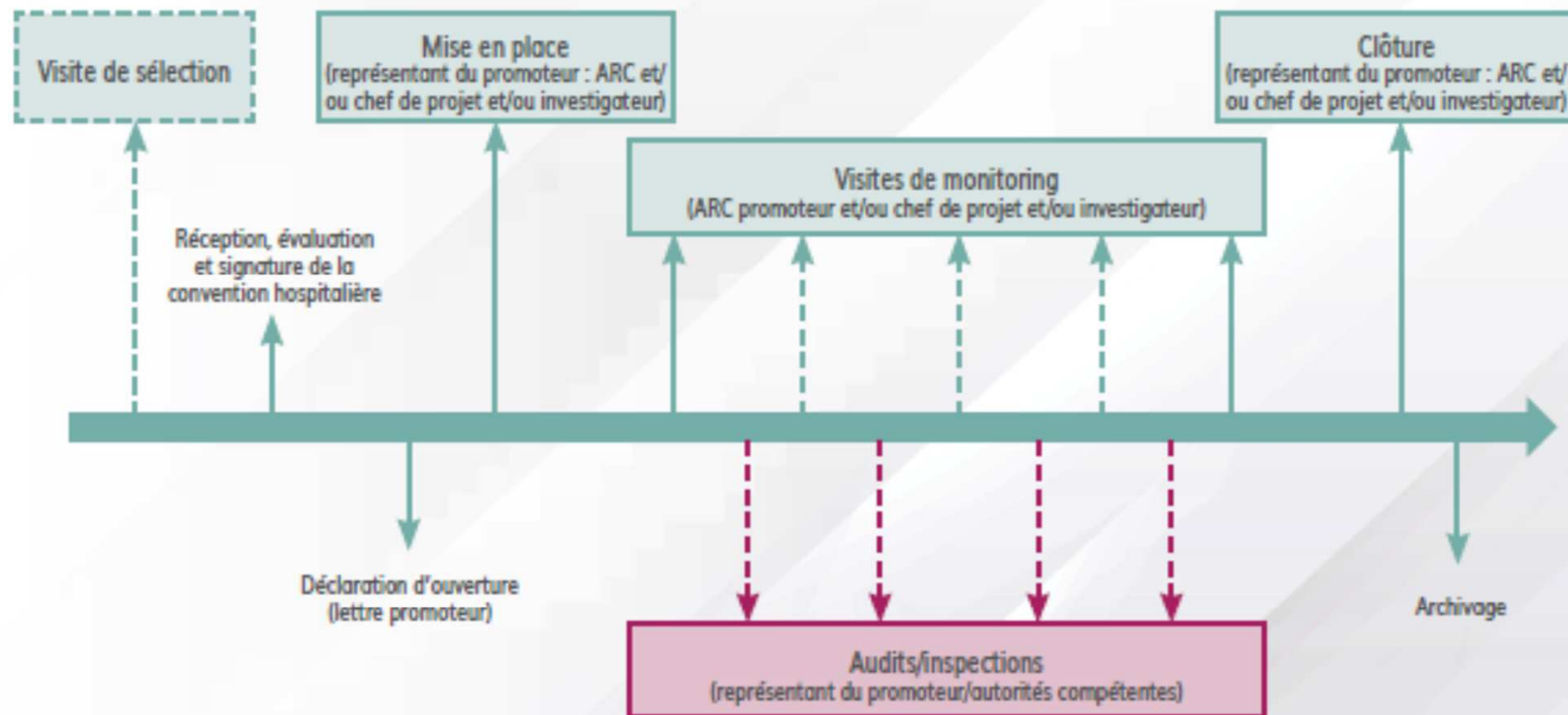


Figure 3: Déroulement chronologique général d'un essai clinique au sein d'une PUI
 Traits pleins : étapes obligatoires
 Traits en pointillés : étapes facultatives

Visite de sélection

Présentation de l'étude

Evaluation de conditions nécessaires à la réalisation de l'essai

Visite des locaux

Analyse de la **faisabilité** (moyens humains et techniques)

Article L1121-3 CSP

Les recherches ne peuvent être effectuées que si elles sont réalisées dans les conditions suivantes :

- sous la direction et sous la surveillance d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée ;
- dans des conditions matérielles et techniques adaptées à la recherche et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes qui se prêtent à ces recherches.
- ... »

Spécificités - MTI

- Manipulation des cellules / virus = « nouveau » + contraintes spécifiques
- Préparations injectables : exigences en terme de stérilité
- Confinement spécifique (**Thérapie génique**) à mettre en œuvre (selon classification HCB)
- Traçabilité +++
- Contraintes de délais (exemple: temps très court entre décongélation et administration)
- Cryoconservation / décongélation : étapes critiques
- Alarmes : nécessaires pour la surveillance de la bonne conservation des produits
- Inactivation des déchets : étape spécifique à mettre en œuvre



Coûts - surcoûts

Les **surcoûts** sont liés à la prise en charge du patient ou du volontaire sain et requis par la réalisation du protocole. Il s'agit des actes nécessaires à la recherche, **en plus de ceux cités dans les recommandations des bonnes pratiques cliniques** validées par la Haute autorité de santé pour la prise en charge concernée, quand elles existent, et **qui ne peuvent pas faire l'objet d'une facturation à l'assurance maladie ou au patient.**

Les **coûts** sont constitués de tous les autres **frais supplémentaires** liés à la réalisation du protocole, notamment les tâches d'**investigation** nécessaires à la recherche et les tâches **administratives** et **logistiques** liées à la recherche.

Validation des surcoûts pharmaceutiques

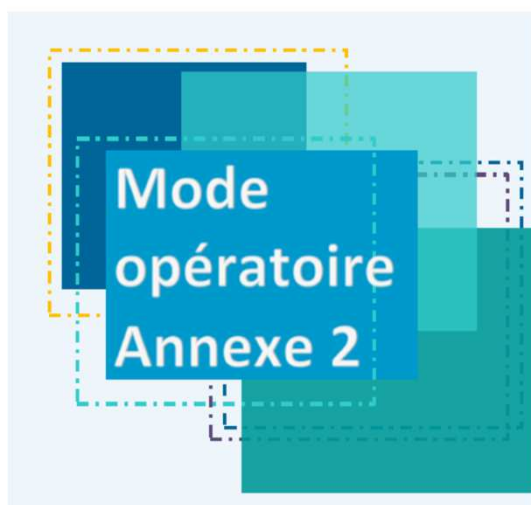
- Convention hospitalière
- Unique
- Annexe 2.1 (grille partie Pharmacie)
- *Instruction ministérielle du 17 juin 2014* relative à la mise en place d'un contrat unique pour les recherches biomédicales à **promotion industrielle** dans les établissements publics de santé
- Arrêté du **28 mars 2022** fixant le modèle de convention unique prévu à l'article R. 1121-3-1 du code de la santé publique

PHARMACIE - RADIOPHARMACIE - DISPOSITIF MEDICAL						
Forfait pharmaceutique ou radiopharmaceutique 1 ^{ère} année	Par centre	coût	500,00 €	1	500,00 €	500,00 €

Désignation des actes et prestations réalisés :	Limite d'occurrence	Coût ou surcoût	Montant unitaire € (Hors Taxe)	Nombre d'items par patient ou pour le centre	Total des frais pour un patient ou pour le centre € (H.T.)	Total pour le nombre des patients du centre ou pour le centre € (H.T.)
Forfait pharmaceutique ou radiopharmaceutique année supplémentaire Au prorata du nombre d'années supplémentaires.	Par centre	coût	200,00 €		0,00 €	0,00 €
Forfait dispensation nominative <i>Lister les visites</i>	Par ligne de dispensation	coût	28,00 €		0,00 €	0,00 €
Destruction	Fil de l'eau	coût	8,00 €		0,00 €	Au prorata
Mise en destruction	Par campagne	coût	80,00 €		0,00 €	Au prorata
Conditions particulières de conservation	Par zone de stockage	coût	50,00 €		0,00 €	0,00 €
Etiquetage ou ré-étiquetage	<10 unités	coût	15,00 €		0,00 €	Au prorata
Etiquetage ou ré-étiquetage	entre 10 et 50	coût	25,00 €		0,00 €	Au prorata
Etiquetage ou ré-étiquetage	>50	coût	50,00 €		0,00 €	Au prorata
Visite de suivi de monitoring	Par visite	coût	30,00 €		0,00 €	Au prorata
Actes IVRS ou @VRS Tous les actes : réception, dispensation, retours et autres actes validés par ce mode sont concernés, notamment l'attribution du traitement au patient.).	Par acte	coût	10,00 €		0,00 €	0,00 €
Réception/livraison	Par réception/livraison	coût	20,00 €		0,00 €	Au prorata
Attribution d'un traitement au patient (appel d'un serveur vocal - IVRS).	Par appel	coût	10,00 €		0,00 €	0,00 €
Reconstitution/préparation de médicaments/assemblage de DM conditions non stériles MED et/ou DM <i>Lister les visites</i>	Par acte	coût	20,00 €		0,00 €	0,00 €
Reconstitution/préparation de médicaments/assemblage de DM conditions stériles MED et/ou DM <i>Lister les visites</i>	Par acte	coût	60,00 €			
Constitution + stérilisation d'un plateau normalisé (DM) <i>Lister les visites</i>	Par plateau	coût	60,00 €			
Audits (y compris temps de préparation) Ne sont pas concernées les inspections des autorités compétentes. Non applicable pour les DM.	Par audits	coût	300,00 €			

Traçabilité spécifique Un seul forfait à 70 € pour la totalité de la recherche: MDS, DMI et stupéfiants.	Par centre	coût	70,00 €		0,00 €	0,00 €
Référencement et saisie d'un protocole dans un logiciel de prescription (uniquement au cas par cas sur justificatif si reconstitution complexe de produits à la recherche (par ex.: cytotoxiques, anticorps monoclonaux).	Par centre	coût	150,00 €		0,00 €	0,00 €
Fourniture de produit de santé Achat de produit pharmaceutique : prix d'achat et temps pharmacien (achat, approvisionnement, gestion pharmaceutique du médicament ou DM expérimental ou non expérimental).	Par ligne de commande ou par système complet pour un DM	surcoût			0,00 €	0,00 €
Pharmacie - actes non nomenclaturés						
Formation (basée sur le temps pharmacien ou le temps TEC/PPH).	Par personnel formé	coût			0,00 €	0,00 €
Stockage/archivage pour PUI (10€/année réglementaire).		coût			0,00 €	0,00 €
TOTAL						0,00 €

Mode opératoire - 2021



FAQ – Annexe 2 – convention unique - Matrice coûts et surcoûts pour la réalisation de la recherche biomédicale à finalité commerciale



Guide pour l'interprétation de l'annexe 2 de la convention unique hospitalière

CUH - Mode opératoire des recommandations partagées - Annexe 2

Visite de mise en place

- ❖ Obligatoire
- ❖ PUI / Service / Promoteur
- ❖ Démarrage de l'étude dans le centre
- ❖ Documents / avis nécessaires
- ❖ **Formulaire de délégation de fonction / des tâches**
 - ✓ délégation par l'investigateur principal

Visite de suivi de l'essai

= **Monitoring**

Activité consistant à **surveiller le déroulement** d'une recherche biomédicale et à s'assurer qu'elle est conduite et que les données sont recueillies et rapportées **conformément au protocole**, aux procédures opératoires standardisées, aux **bonnes pratiques cliniques** et aux dispositions **législatives** et **réglementaires** en vigueur.

BPC

Monitoring

L'ARC...

vérifie, pour les **médicaments expérimentaux** :

- que la durée et les conditions de **stockage** sont adéquates et que **l'approvisionnement** est suffisant pendant toute la durée de cette recherche ;
- que les médicaments expérimentaux sont **dispensés** uniquement aux personnes se prêtant à la recherche et aux doses spécifiées dans le protocole ;
- que les **instructions** nécessaires concernant l'utilisation, la manipulation, la conservation et le retour des médicaments expérimentaux ont été données aux personnes qui se prêtent à la recherche ;
- que la réception, l'utilisation et le retour des médicaments dans les lieux de recherches sont **contrôlés et documentés** de manière adéquate ;
- que la **destruction** éventuelle dans les lieux de recherches des médicaments non utilisés est effectuée conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur et en accord avec le promoteur ;

Préparation de la visite de monitoring

- mise à jour de la documentation demandée par le promoteur
- inventaire physique, informatique et adéquation entre les deux
- vérification de la présence d'UT en quarantaine et de « retours patients »
- vérification des documents de traçabilité, des dispensations, des réceptions
- vérification des documents réglementaires
- vérification des délégations de fonctions et mise à jour si nécessaire
- points à aborder lors de la visite

+ traçabilité des actions à mettre en œuvre et des différents intervenants

Visite de clôture

- Bilan quantitatif des **unités de traitement** : comptabilité, retour/destruction.
- Vérification de la présence des **dernières versions des documents essentiels** dans le dossier pharmaceutique.
- Émission d'un **courrier de clôture** de l'essai par le promoteur
- **Facturation finale**

Archivage

15 ans pour les documents d'essais cliniques.

« au moins quinze ans après la fin de la recherche biomédicale ou son arrêt anticipé »

Arrêté du 8 novembre 2006 fixant la durée de conservation par le promoteur et l'investigateur des documents et données relatifs à une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain

40 ans si MDS ; **30 ans** si MTI

Autre selon convention en cas de demande particulière du promoteur.

→ **25 ans** avec le Règlement Européen

Approvisionnement

- **Initial** : après la MEP / au screening / à l'inclusion / à la randomisation ?
- **Réapprovisionnement**
- **Automatique ou manuel ?**
- **Quantités ?**
- **Délai de livraison ?**

Réception des ME

A la Pharmacie !!!

Réception des ME – quelques exemples issus d'une Check-List

- vérification du destinataire
- vérification de la température de conservation
- vérification de l'intégrité du colis et des UT
- vérification des UT
- présence des certificats de libération de lot (Rq : marquage CE et notice pour DM)
- examen du dispositif de suivi de température
- faire l'accusé de réception (+/- IWRS)
- faire l'entrée en stock des produits
- ...

Check-List Réception de Médicaments en Essais Cliniques Référence : ECA205
16700.4
Page 1/2

Titre : Pharmacie à Usage Intérieur - PUI

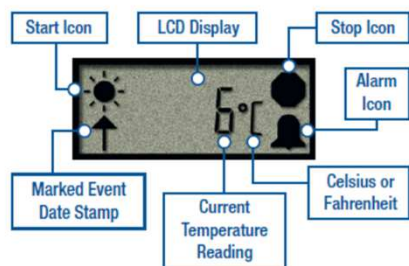
Domaine d'application : Domaine d'application

Essai clinique (N°Eudract, Nom, Code usuel) Promoteur

Numéro du Bon de Livraison Date de Réception

Étapes / Actions à réaliser lors d'une réception de produits en essais cliniques	Oui	Non	Non applicable
1. Destinataire du colis conforme ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Colis endommagé ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Unités de traitement endommagées ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Température de conservation des produits respectée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Si un dispositif de suivi de température est présent ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• présence d'une alarme ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Si un dispositif de suivi de température ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• courbe de température entrante et sortante ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Conformité de la correspondance entre le contenu du colis ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Etude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Médicament	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nom, dosage, de traitement, durée, etc.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Init.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Certificat de libération de lot présent ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Accusé de réception (livr. courrier, mail, etc.) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Produits mis en quarantaine ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(exemple : en attente d'une levée de quarantaine par le promoteur...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Présence d'une liste de randomisation ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Documents de comptabilité (log global, log nominatif) complétés ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Produits entrés en stock dans PHARMAB ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Double contrôle de la saisie dans PHARMAB réalisée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Initiales et signature de la personne ayant réalisé le double contrôle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Produits entrés en stock dans CHIMICOR ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Saisie des Événements Efficacité (Réception, IWRS...) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Produits rangés à leur emplacement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• si transfert des produits sur le magasin 6033, date et heure du transfert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Dispositif de suivi de température mis en destruction ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Validé par : [Signature] 16/04/2016 16:04:16 Document interne propriété de CHU de Bordeaux



Stockage

- selon les conditions recommandées
- identification des produits, des essais
- surveillance des températures
- gestion des péremptions
- zones de quarantaine

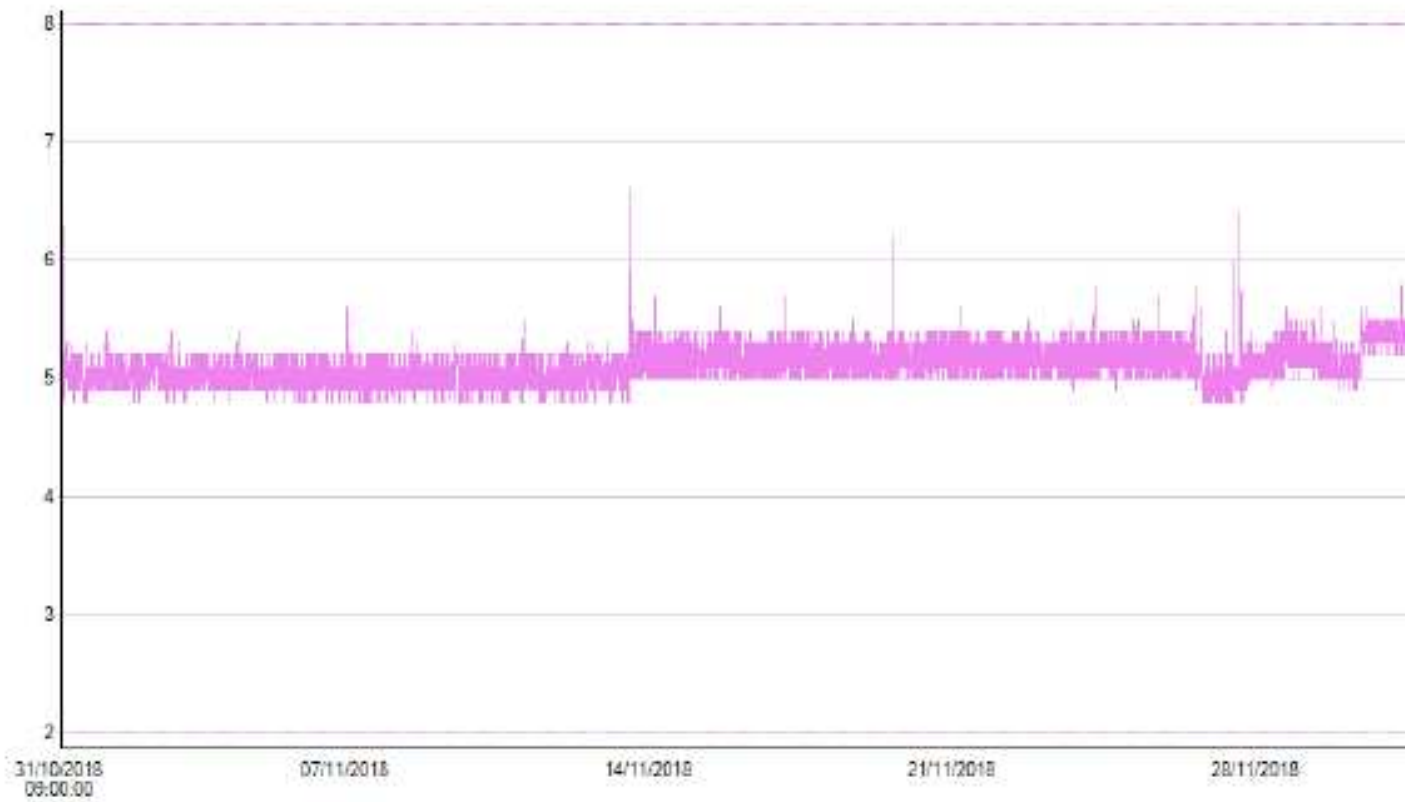
Surveillance des températures

- Certification COFRAC - calibration des sondes - rotation des sondes
- Mesure - Fréquence
- Traçabilité - enregistrement - sauvegardes
- Alarmes - Back up
- Suivi
- Frigo / Ambient / Congélateur etc. ...

Sirius Stockage

Graphique du 31/10/2018 09:00 au 01/12/2018 16:16

— Pharmacie CHU - [REDACTED] essais cliniques



Nom	Nb mesures	Unité	Moyenne	MKT	Minimum	Maximum	Ecart-type	Temps alarme	Alarme de :	Alar
[REDACTED] essa	3005	°C	5,12	5,12	4,8	6,6	0,18	00:00:00	0	0

Randomisation



→ Tirage au sort

Procédé selon lequel l'attribution d'un traitement à une personne se prêtant à la recherche est réalisée de façon aléatoire, en vue de réduire les biais dans la réalisation de la recherche.

Mise en insu (ou aveugle)

Procédure dans laquelle une ou plusieurs parties intervenant dans la recherche ne sont pas informées de **l'identité des traitements attribués** aux personnes qui se prêtent à la recherche.

Dans une procédure en **simple insu**, la personne qui se prête à la recherche n'est généralement pas informée de l'identité du traitement qui lui est attribué.

Dans une procédure en **double insu**, ni la personne qui se prête à la recherche, ni l'investigateur, ni le moniteur, ni même parfois la personne qui analyse les données ne sont informés de l'identité des traitements attribués.

Pour un médicament expérimental, la mise en insu consiste à cacher délibérément l'identité du produit conformément aux instructions du promoteur.

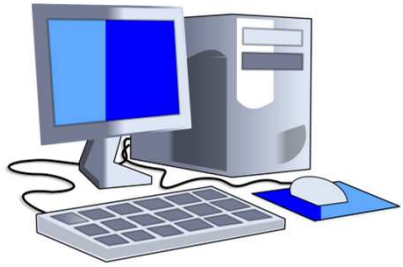
Un essai pour lequel aucune mise en insu n'est réalisée est dit « conduit en **ouvert** »

BPC

Aveugle

- pharmacie peut être en ouvert
- préparations
- numéros de traitement / kit
- « médicament A ou placebo »





IVRS / IWRS

Interactive Voice Response System

Interactive Web Response System

Perceptive Informatics
ClinPhone RTSM

Login

Username

Password

[Change your password](#)

MY CLINPHONE USERS

- [Create new account](#)
- [Forgot username](#)
- [Forgot password](#)

HELP

- [User manuals](#)
- [Contact Perceptive Customer Care](#)

This site uses cookies for analytics & to enable functionality within the site. We only use non-personally identifiable information. By continuing you agree to these terms.

Copyright © 2000-2016 Perceptive Informatics, Inc. All rights reserved. A PAREXEL® Company | [Perceptive Customer Care](#)

Etiquetage des médicaments expérimentaux

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

RE → « le nom de la substance et son dosage ou son activité, et **dans le cas des essais cliniques menés en insu, le nom de la substance doit figurer**, avec le nom du comparateur ou du placebo, à la fois sur l'emballage du médicament expérimental non autorisé et sur celui du comparateur ou du placebo »

a) 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) ;

b) **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 ;

Etiquetage des médicaments expérimentaux

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

Les informations suivantes figurent sur l'étiquetage des médicaments expérimentaux, à moins qu'il y ait un motif à l'absence de l'une ou l'autre d'entre elles, par exemple le recours à un système de randomisation électronique centralisé :

- a)** 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) ;
- b)** **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 ;

Etiquetage des médicaments expérimentaux

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

Etiquetage des médicaments expérimentaux

f) Nom de l'**investigateur**, s'il n'est pas déjà mentionné en application des a et d du présent point 1 ;

g) 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) ;

h) Mention "**Pour recherche biomédicale uniquement**" ou une mention similaire ;

RE → « réservé aux essais cliniques »

Etiquetage des médicaments expérimentaux

- i) Conditions de **stockage** ;
- j) Période d'utilisation (date limite d'utilisation, **date de péremption** ou date de re-contrôle, suivant le cas) exprimée en mois/année et d'une façon permettant d'éviter toute ambiguïté ;
- k) 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.

Règles pour certains cas particuliers

RE → conserver hors de portée des enfants

Etiquetage des médicaments expérimentaux

Les renseignements apparaissent dans la ou les langues officielles du pays dans lequel le médicament expérimental doit être utilisé.



Re-étiquetage

8. S'il s'avère nécessaire de **modifier la période d'utilisation** mentionnée au point 1,

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.**

Re-étiquetage

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 en application de l'article L. 1121-13 du code de la santé publique.

L'opération est effectuée conformément aux principes des bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5 du code de la santé publique, 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.

Dispensation – quelques exemples issus d'une Check-list

Check-List Dispensation de Médicaments en Essais Cliniques Révisé: EC-DGPRET 18724.2 Page 102

Titre: Pharmacie à Usage Intérieur - PUI Domaine d'application: Commerce d'application

Essai Clinique: Patient

Date de dispensation:

Étape / Actions à réaliser lors d'une dispensation de médicaments en Essais Cliniques	Oui	Non	Non applicable
1. L'ordonnance originale est-elle présentée ?	E	E	E
2. La conformité de l'ordonnance a-t-elle été vérifiée pour les points suivants ?			
Prescripteur autorisé (figurant sur la délégation des tâches)	E	E	E
Signature du prescripteur	E	E	E
Ordonnance type de l'essai clinique	E	E	E
3. La conformité de la prescription a-t-elle été vérifiée ?	E	E	E
4. L'inclusion et/ou la randomisation ont-elles été confirmées ?	E	E	E
5. Les numéros de traitement à dispenser ont-ils (IVRS/WRIS) ?	ment	E	E
6. La dispensation a-t-elle été réalisée dans PHU ? a-t-elle été ?	ation	E	E
7. L'ordonnance a-t-elle été complétée avec :			
date de dispensation	E	E	E
nom, quantité de produits de			
numéros de lots et/ou de ?			
date de péremption			
numéro d'ordonnance			
nom et signature			
tampon à la date			
8. Les boîtes de traitement, complétées avec les mentions suivantes :			
informations à remplir sur	E	E	E
date de dispensation (méthode « D » date de dispensation)			
n° et initiales du patient			
9. Si applicable, les étiquettes détachables ont-elles été découpées et collées sur le document prévu à cet effet ?	E	E	E
10. Le double contrôle de la dispensation a-t-il été effectué ?	E	E	E
11. Une copie de l'ordonnance a-t-elle été remise avec les médicaments dispensés ?	E	E	E
12. Les documents ont-ils été agrafés et rangés dans la sous pochette « suivi patient » ?	E	E	E
13. Les formulaires de comptabilité (log global, log nominatif) ont-ils été remplis ?	E	E	E
14. Le stock restant a-t-il été vérifié et si y a lieu, une demande de réapprovisionnement a-t-elle été effectuée ?	E	E	E
15. Si nécessaire, la vérification des numéros de traitement dans IVRS/WRIS a-t-elle été effectuée ?	E	E	E

Validé par le Directeur de l'Agence 1 du DVM le 05/04/2013 Document interne préparé par le CHU DUNKERQUE

Check-List Dispensation de Médicaments en Essais Cliniques Révisé: EC-DGPRET 18724.2 Page 102

Description des non conformités observées :

Dispensations réalisées et cher ?

Non, Prénom

- ordonnance type de l'essai clinique, ordonnance originale
- conformité de l'ordonnance (exemple : prescripteur autorisé)
- analyse pharmaceutique de la prescription
- vérification de la randomisation +/- attribution du ou des numéro(s) de traitement
- traçabilité des mentions liées à la dispensation (exemples : numéro de lot, date de péremption, numéro d'ordonnancier ...)
- traçabilité de la personne réalisant la dispensation (+/- double contrôle)
- mentions à apporter sur les UT
- +/- copie de l'ordonnance (l'original est conservé à la pharmacie)
-

Etude COMQUEST

Plos one

RESEARCH ARTICLE

What do adult outpatients included in clinical trials know about the investigational drugs being assessed: A cross-sectional study in France

Clémentine Fronteau¹, Maxime Paré¹, Philippe Benoit², Sophie Tollec³, Catherine Hamon⁴, Vêrane Schwiertz⁵, Christian Maillard⁶, Amélie Cransac⁷, Christelle Volteau⁸, Jean-François Huon^{1,9}, Véronique Burgeot¹, Martine Tching-Sin¹, Corinne Guérin¹⁰, Laurent Flet^{1*}

2014

21 hôpitaux

n=236 ; auto-questionnaire

Score de compréhension ↘ avec l'âge (p = 0.0247) ↗ avec le **niveau d'éducation** (p = 0.0002)

Table 3. Distribution of the participants' overall medication understanding scores (MUS).

MUS	Participants (%)
[0–1]	0 (0.00)
[1–2]	3 (1.27)
[2–3]	2 (0.85)
[3–4]	11 (4.66)
[4–5]	12 (5.08)
[5–6]	37 (15.68)
[6–7]	61 (25.85)
[7–8]	49 (20.76)
8	61 (25.85)
Total number of participants	236

Etude ALESIA – en cours : Impact de la littératie en santé sur l'adhésion médicamenteuse de patients ou volontaires sains ambulatoires inclus dans un essai clinique

Retour des UT – exemple de formulaire de traçabilité

- Objectif = tracer le retour des UT à la PUI
- Penser à noter la date de retour sue les UT
- Prévoir une zone de stockage pour les UT retournées (quarantaine spécifique)
- A sortir pour vérification par les ARC lors des monitoring
- Attention à la manipulation (opération éventuellement « à risque » : +/- toxicité, piquants/tranchants à éviter, risque infectieux...)
- +/- informatisation

TRAÇABILITÉ DES RETOURS DES TRAITEMENTS FIBRÉS

Document : EC-ASIS
Service :
Page 1/1

Utiliser : Pharmacie à Usage Interne - PUI

Conteneur d'application : 45 Conteneur d'application

PROMOTEUR :
PROTOCOLE :
Patient (Nom / N° dans l'essai) :

ARC service

Je, soussigné(e),
traitements mentionnés ci-dessus : certifié / soumis à la pharmacie les
Date de retour :
Signature :
Observations :

SPECIMEN

Produit / dosage	r	-	Date de Pénemption	Nbr de flacons ou de blisters	Nbr d'UT restantes

En cas de discordance après recensement par la pharmacie, une information sera faite à l'ARC service.

Pharmacie

Je, soussigné(e),
traitements mentionnés ci-dessus : certifié avoir réceptionné à la pharmacie les
Date de réception :
Signature :
Observations :

* Validité du CRANSAC jusqu'à 31/12/2023
Date de version : 01/04/2020 BOURGOGNE

Documentation

4.6.3. 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.

Ce système fournit une preuve suffisante de l'administration aux personnes se prêtant à la recherche des doses spécifiées dans le protocole et permet de vérifier la cohérence des quantités de médicaments reçues, dispensées, utilisées, retournées et, le cas échéant, détruites. Tout écart constaté entre ces quantités est documenté et un bilan comparatif est établi.

BPC

Documentation



4.9.3. Toute **modification ou correction** apportée à un cahier d'observation est **datée et paraphée** par l'investigateur ou une personne désignée par lui, et **ne doit pas masquer l'inscription originale** (c'est-à-dire qu'un tracé d'audit doit être conservé) ; les raisons des modifications sont indiquées si nécessaire.

Cela s'applique aux modifications et corrections effectuées **quel que soit le support** (voir 5.18.4 [n]).

Documents essentiels (DE)

La liste minimale des documents essentiels est définie dans les BPC.

Quelques exemples ci-après ...

Documents essentiels (DE)

La liste minimale des documents essentiels est présentée ci-dessous. Les différents documents sont regroupés en trois sections, en fonction de la chronologie du déroulement de la recherche au cours duquel ils doivent normalement être établis :

1. **Avant l'inclusion** de la première personne dans la recherche ;
2. **Pendant** le déroulement de la recherche ;
3. **Après la fin** ou l'arrêt anticipé de la recherche.

DE : avant

Brochure pour l'investigateur

Contrats ou **conventions signés** entre les différentes personnes

Modèles d'étiquettes des médicaments expérimentaux. lorsque l'étiquetage est réalisé par la PUI.

Instructions concernant la détention, le conditionnement, la dispensation et l'utilisation des **médicaments expérimentaux** et des matériels nécessaires à la recherche (si non précisé dans le protocole ou la brochure pour l'investigateur).

Documentation concernant l'expédition et la réception des médicaments expérimentaux et des matériels nécessaires à la recherche.

Certificat de libération des lots par la personne qualifiée mentionnée à l'article 13.2 de la directive 2001/20/CE susvisée et information relative au médicament expérimental prévue aux articles R. 1123-64 et R. 5121-15 du code de la santé publique et, le cas échéant, certificats d'analyse des médicaments expérimentaux expédiés.

DE : avant

Procédures de levée de l'insu.

Description de l'attribution des traitements aux personnes et système permettant l'accès au code de randomisation en cas d'urgence.

Identité du ou des investigateurs et du ou des lieux concernés dans l'établissement.

Identité des autres investigateurs qui participent au même essai et des lieux où ils conduisent leurs travaux.

La date à laquelle il est envisagé de commencer la recherche et la durée prévue de celle-ci.

Les éléments du protocole de la recherche utiles pour la détention et la dispensation des médicaments et produits employés (sauf si précisé dans le protocole, si celui-ci a été transmis à la PUI)

DE : avant

Les renseignements relatifs aux médicaments expérimentaux mentionnés aux 2o, 3o et 4o de l'article R. 5121-15 du code de la santé publique (sauf si précisé dans le protocole, si celui-ci a été transmis à la PUI)

→ **protocole de recherche**

DE : pendant

Mises à jour de la brochure pour l'investigateur.

Documentation concernant l'expédition et la réception des médicaments expérimentaux et des matériels nécessaires à la recherche.

Certificat de libération des lots par la personne qualifiée de l'Union européenne et information relative au médicament expérimental prévue aux articles R. 5121-15 et R. 1123-64 du code de la santé publique et, le cas échéant, certificats d'analyse des éventuels nouveaux lots de médicaments expérimentaux.

Documents de gestion et de comptabilité des médicaments expérimentaux sur le lieu de recherches.

Comptabilité des UT – exemple de formulaire global


[illegible]

DE : après

Documentation finale de la gestion et de la comptabilité des médicaments.

Documentation de la **destruction** des médicaments expérimentaux non utilisés (par exemple , certificat ou attestation confirmant la destruction des médicaments expérimentaux).

Mise en destruction des UT – exemple de formulaire de traçabilité

		Formulaire de Mise en Destruction des Médicaments en Essais Cliniques		Référence : AC-DISRET 15723.2 Page 1/1		
Thème : Pharmacie à Usage Intérieur - PUI		Domaine d'application : #Domaine d'application#				
PROMOTEUR : <small>Cliquez ici pour taper du texte.</small>		PROTOCOLE : <small>Cliquez ici pour taper du texte.</small>				
Produit / dosage	N° lot	N° Traitement	Date de Péréption	N° / Initiales patient	Nbr de flacon ou blister	Nbr d'UT (1)
SPECIMEN						
<small>Préciser : / utilisées et non utilisées</small>						
ATTESTATION DE MISE EN DESTRUCTION						
Je, soussigné(e), certifie avoir procédé à la mise en destruction des produits mentionnés ci-dessus <small>Tampon de la Pharmacie</small>						
Date de mise en destruction :						
Nom du Pharmacien :						
Signature :						
Observations :						

Validé par CRANSAC Amélie le 07/11/2019
Seule la version informatique fait foi

Document interne propriété du CHU DUON BOURGOGNE

Traçabilité de la mise en destruction

Après autorisation (écrite) du promoteur

Le plus souvent après monitoring des UT

Signature par un pharmacien

Possible « destruction au fil de l'eau »
(exemple des cytotoxiques nécessitant une préparation)

Promotion Interne

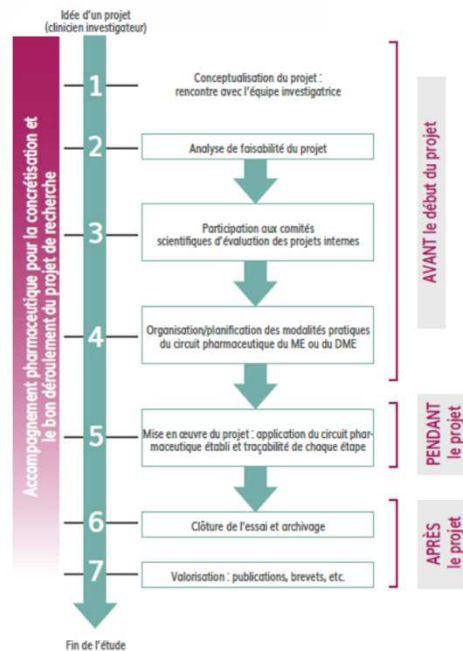


Figure 6: Les différentes étapes du rôle et de l'implication pharmaceutique dans le cadre des ECPI

- Conceptualisation du projet
- Analyse de faisabilité
- Participation aux comités/ instances scientifiques internes
- Etiquetage /Dossier du Médicament Expérimental ou Auxiliaire/dossier de demande d'autorisation
- ➔ Relecture protocole
- Planification/organisation pratique de l'essai clinique
- ➔ Relecture manuel pharmacie et ses documents annexes (ordonnance ...)
- Mise en oeuvre du projet : application du circuit pharmaceutique
- Suivi du projet, clôture et archivage
- Valorisation



2020

https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2020/01/guide_professionnelle-CPCHU-EC_20200117.pdf

Merci de votre attention

30 novembre 2006

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 64 sur 123

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

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

Bonnes Pratiques Cliniques
(BPC) – décision du 24 novembre 2006