

DES Pharmacie Hospitalière Séminaire Inter-Régional « Pharmacotechnie et Assurance Qualité »

ESSAIS CLINIQUES ET PHARMACOTECHNIE : DE LA REGLEMENTATION A LA PRATIQUE

Anne-Laure CLAIRET – PH – Essais Cliniques

Marie KROEMER – MCU-PH – UPCO

12/09/2022

DE LA RÉGLEMENTATION...


Bonnes Pratiques de Préparation

Les préparations pharmaceutiques regroupent les préparations réalisées dans les pharmacies hospitalières et de ville. Elles sont destinées à un ou plusieurs malades lorsqu'il n'existe pas de médicament adapté ou que le médicament est indisponible.

La décision d'application de ces Bonnes Pratiques de Préparation a été publiée au **Journal Officiel** (JO du 21/11/2007).

Ce texte de référence opposable est destiné aux pharmaciens de ville et aux pharmacies intérieures des établissements de santé, pour garantir la qualité de leurs préparations pharmaceutiques.

Bonnes pratiques de préparation

- Bonnes pratiques de préparation (30/11/2007)  (973 ko)

Bonnes Pratiques de Préparation

L'article L. 5121-5 du code de la santé publique (CSP) dispose que la préparation de médicaments doit être réalisée en conformité avec des bonnes pratiques et que ces bonnes pratiques prévoient notamment les modalités de suivi permettant d'assurer la traçabilité des médicaments.

Le présent guide expose les principes des bonnes pratiques de préparation (BPP), qui s'appliquent à l'ensemble des préparations, notamment magistrales, officinales et hospitalières, réalisées dans les établissements disposant d'une pharmacie à usage intérieur (PUI) dûment autorisée ou dans les officines de pharmacie conformément aux textes en vigueur (articles L. 5121-1, L. 5125-1, L. 5125-1-1, L.5126-1, L. 5126-2, L. 5126-5, L. 5126-11, R. 5126-8 et R. 5126-9 du CSP). Ces bonnes pratiques de préparation s'appliquent aussi aux préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris la préparation des médicaments expérimentaux.

Ce guide ne s'applique pas aux autres produits de santé définis à l'article L.5311-1 du CSP.

Il ne s'applique pas non plus au déconditionnement de spécialités pharmaceutiques en vue de leur répartition pour une aide à l'administration des médicaments aux patients (en particulier s'agissant de la constitution de semainiers)¹.

Bonnes Pratiques de Préparation

Chapitre 8 - Préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris préparations de médicaments expérimentaux 64

8.1. Principes 64

Autorisation PUI p/ réalisation
préparation

Information des pharmaciens par le
promoteur
-> analyse de faisabilité

Rôle du promoteur

Bonnes pratiques de préparation

8.1. Principes

8.1.1. 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).

8.1.2. Les promoteurs de recherches biomédicales informent préalablement le pharmacien assurant la gérance d'une pharmacie d'un établissement de santé des modalités de ces recherches et des conditions éventuelles de réalisation de préparations destinées à ces recherches (articles L. 5126-11 et R. 1123-64 du CSP). Le pharmacien obtient notamment du promoteur les renseignements nécessaires à la réalisation des préparations et leurs contrôles ainsi qu'à la rédaction des procédures et instructions nécessaires. Le promoteur a accès au système d'assurance de la qualité de la PUI pour la préparation des médicaments expérimentaux.

8.1.3. L'analyse de faisabilité (cf. chapitre 3.1.2.1. et 3.4.1. du présent guide) est préalable à toute réalisation de préparations et repose en partie sur les informations transmises par le promoteur au pharmacien assurant la gérance de la pharmacie à usage intérieur, conformément aux exigences réglementaires. Le pharmacien peut refuser une préparation selon les principes édictés dans le chapitre 1.1.3. du présent guide.

8.1.4. Ce chapitre s'applique également :

- aux spécialités pharmaceutiques faisant l'objet d'un déconditionnement / reconditionnement dans le cadre de la recherche biomédicale en vue de la préparation de médicaments expérimentaux ;
- aux préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales (voir glossaire du présent guide) et qui ne sont pas des médicaments expérimentaux.

Ces préparations sont réalisées conformément aux principes généraux précédemment énoncés (chapitres 1 à 5 du présent guide), ainsi qu'aux lignes directrices particulières du présent guide le cas échéant.

Le promoteur veille à ce que les préparations soient conformes à la demande d'autorisation de recherche biomédicale mentionnée à l'article L. 1123-8 du CSP et qu'elles aient une qualité et une présentation appropriées aux objectifs de la recherche, en tenant compte de l'origine des produits qu'ils aient ou non une autorisation de mise sur le marché et qu'ils aient ou non fait l'objet d'un reconditionnement.

8.1.5. Conformément aux dispositions de l'article R. 5126-9, les opérations de préparation, de conditionnement et de libération des lots de préparations de médicaments expérimentaux et de préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales sont effectuées conformément aux textes en vigueur (articles R. 5124-57-1 à R. 5124-57-6 du CSP, points 38 à 42 de la ligne directrice « Fabrication des médicaments expérimentaux » à l'annexe de la décision Afssaps relative aux bonnes pratiques de fabrication), ainsi qu'aux dispositions du présent guide (chapitres

Préparation nominative

Contrôle qualité

Stabilité / Péréemption

Mise en insu - Randomisation

Etiquetage

1 à 5 et lignes directrices particulières), le cas échéant, sous réserve des dispositions spécifiques prévues par le présent chapitre.

Les dispositions de la ligne directrice « Fabrication des médicaments expérimentaux » à l'annexe de la décision Afssaps relative aux bonnes pratiques de fabrication sont adaptées par le présent guide aux conditions de réalisation de ces préparations par les PUI. Les points non repris dans les chapitres généraux sont présentés ci-dessous aux points 8.1.6. à 8.1.14.

8.1.6. Toute préparation ne peut être effectuée que sur commande du promoteur au pharmacien. Elle est formulée par écrit et suffisamment précise pour éviter toute ambiguïté.

8.1.7. Les préparations de médicaments expérimentaux sont en général conditionnées individuellement pour chaque personne qui se prête à la recherche biomédicale. Le nombre d'unités à conditionner est spécifié avant le début des opérations de conditionnement ; il tient compte du nombre d'unités nécessaires à la réalisation des contrôles de la qualité et du nombre d'échantillons à conserver. Un bilan comparatif est établi pour s'assurer que les bonnes quantités de produits ont été utilisées à chaque étape des opérations.

8.1.8. Cas du médicament utilisé comme référence :

Si un médicament doit subir des modifications, des données sont disponibles (par exemple : stabilité, dissolution comparative, biodisponibilité) pour prouver que ces modifications n'altèrent pas de manière significative les caractéristiques initiales de qualité du médicament.

La date de péremption indiquée sur le conditionnement d'origine du médicament utilisé comme référence peut ne plus être valable si le produit a été reconditionné dans un conditionnement différent, n'offrant pas une protection équivalente, ou n'étant pas compatible avec le médicament. Une date limite d'utilisation adéquate est alors définie et justifiée.

8.1.9. Opérations de mise en insu pour les préparations de médicaments expérimentaux et code de randomisation :

Un soin particulier est apporté à la manipulation des produits durant et après toute opération de mise en insu. A l'occasion de la mise en insu des produits, des systèmes sont mis en place afin de garantir que cette procédure est assurée et maintenue, tout en permettant, si nécessaire, leur identification et l'identification de leurs numéros de lots avant l'opération de mise en insu. Il convient également de prévoir avec le promoteur un système d'identification rapide du produit en cas d'urgence. La libération des préparations mises en insu s'accompagne notamment d'une vérification en bonne et due forme de la similitude d'aspect et de toute autre caractéristique requise des différentes préparations comparées.

Des procédures décrivent les modes d'obtention, de sécurisation, de diffusion, d'utilisation et de conservation de tout code de randomisation utilisé pour le conditionnement des préparations de médicaments expérimentaux ainsi que le système de levée de l'insu. Il convient de conserver les enregistrements correspondants.

8.1.10. L'étiquetage des préparations de médicaments expérimentaux répond aux textes en vigueur (article R. 5121-16 du CSP et arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux ou points 26 à 33 de la ligne directrice « Fabrication des médicaments expérimentaux » à l'annexe de la décision Afssaps relative aux bonnes pratiques de fabrication). L'étiquetage des préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales répond aux dispositions de l'annexe A§ A.5.

Echantillothèque

8.1.11. Pour l'échantillothèque des préparations de médicaments expérimentaux, il sera conservé des échantillons de chaque lot conditionné et de chaque période de la recherche, y compris pour les produits mis en insu, jusqu'à ce que le rapport final de la recherche biomédicale ait été rédigé pour permettre, le cas échéant, la confirmation de l'identité du produit dans le cadre d'investigations portant sur des résultats d'essai incohérents.

8.1.12. Les opérations de réclamations, rappels, retours et destruction des préparations de médicaments expérimentaux sont effectuées dans des conditions définies par le promoteur et spécifiées dans des procédures écrites.

Libération du lot

8.1.13. Avant leur mise à disposition à l'investigateur du lieu de recherches, les préparations de médicaments expérimentaux restent sous la responsabilité du promoteur tant que la procédure de libération du lot par le pharmacien n'a pas été effectuée (« feu vert technique »). Cette étape de libération est consignée dans le dossier de lot de la préparation (cf. annexe A § A.9.4) et la documentation correspondante est conservée dans les dossiers de la recherche par le promoteur.

Cette procédure s'effectue sans préjudice de l'autorisation par le promoteur pour l'utilisation dans l'essai clinique des médicaments dans le respect des exigences énoncées dans la demande d'autorisation de la recherche mentionnée à l'article L. 1123-8 du CSP (« feu vert réglementaire »).

Destruction

Le pharmacien établit un inventaire détaillé des dispensations qu'il effectue.

8.1.14. La destruction des médicaments expérimentaux non utilisés ne peut être réalisée sans l'accord écrit préalable du promoteur qui est responsable de cette opération.

Traçabilité et libération

Les quantités dispensées de médicaments expérimentaux et les quantités utilisées et retournées de préparations sont enregistrées, comptabilisées et vérifiées pour chaque lieu de recherches et pour chaque période de la recherche, par le promoteur. La destruction des médicaments expérimentaux non utilisés est effectuée par lieu de recherches ou par période de la recherche après que les écarts constatés entre les quantités mentionnées ci-dessus ont été étudiés et motivés de façon satisfaisante et qu'un bilan comparatif a été accepté. Les opérations de destruction sont enregistrées afin de pouvoir être comptabilisées. Il appartient au promoteur de conserver les dossiers afférents à ces opérations.

Certificat de destruction

Lors de la destruction des préparations de médicaments expérimentaux, le pharmacien remet au promoteur un certificat daté ou une attestation confirmant la réalisation de cette opération. Ces documents identifient clairement, ou permettent d'assurer la traçabilité des lots et/ou du nombre de personnes incluses dans la recherche biomédicale concernés, ainsi que les quantités effectivement détruites.

...A LA PRATIQUE

Unité de Pharmacie Clinique Oncologique

- En 2021
 - 4 640 patients – 47 300 préparations injectables
 - Dont Essais cliniques
 - 359 patients (7,6%) – 6 237 préparations injectables (13,1%)



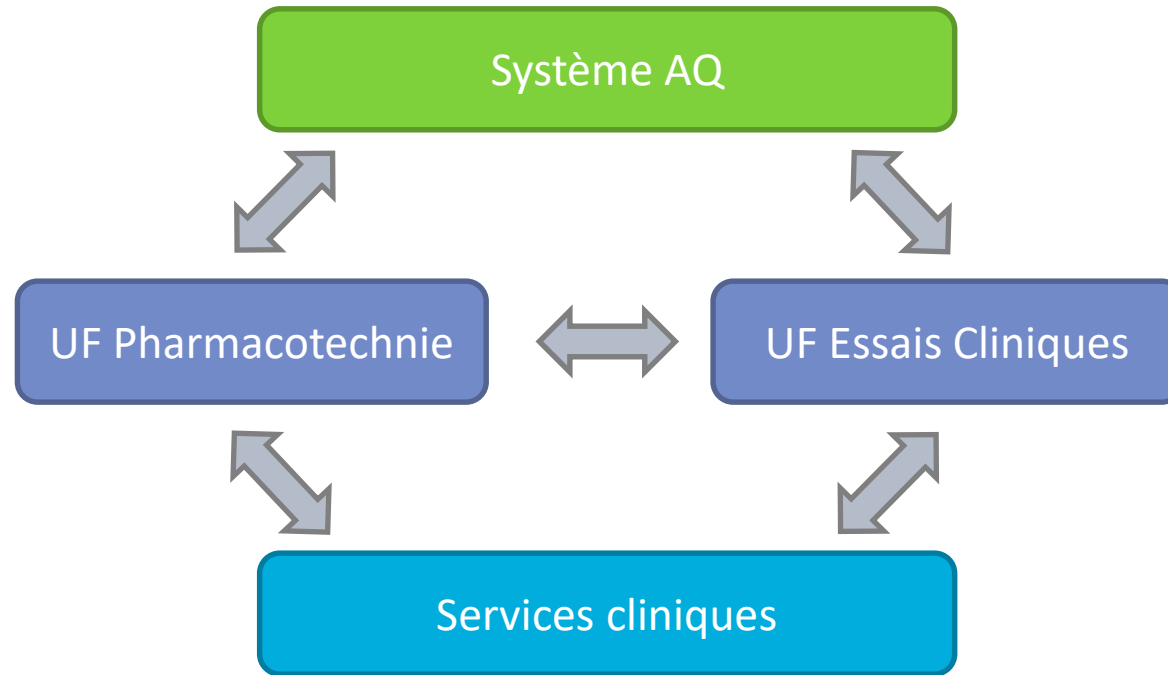
+ Essais cliniques non AK en
aveugle

Mise en situation

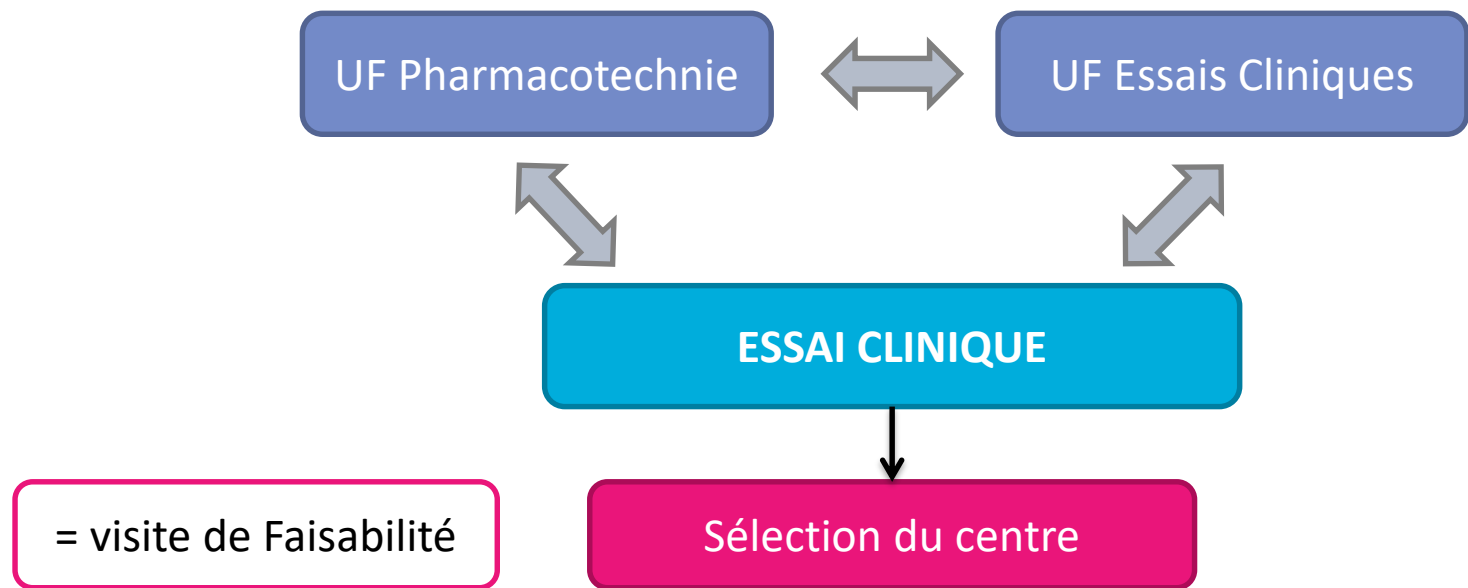
- Vous êtes PH responsable des essais cliniques dans un centre hospitalier
- Votre direction vous informe de la mise en place d'un EC dans le service d'oncologie médicale

« Etude de phase III multicentrique randomisée double aveugle évaluant l'efficacité et la tolérance du chimiozumab en association à une chimiothérapie dans le cancer du sein métastatique ne surexprimant pas HER-2 »

Interfaces



- Collaboration indispensable
 - Organisation et sécurisation du circuit des EC
 - Optimisation PEC patient
 - *UF EC : + surcoûts (gestion préparation)*



Faisabilité

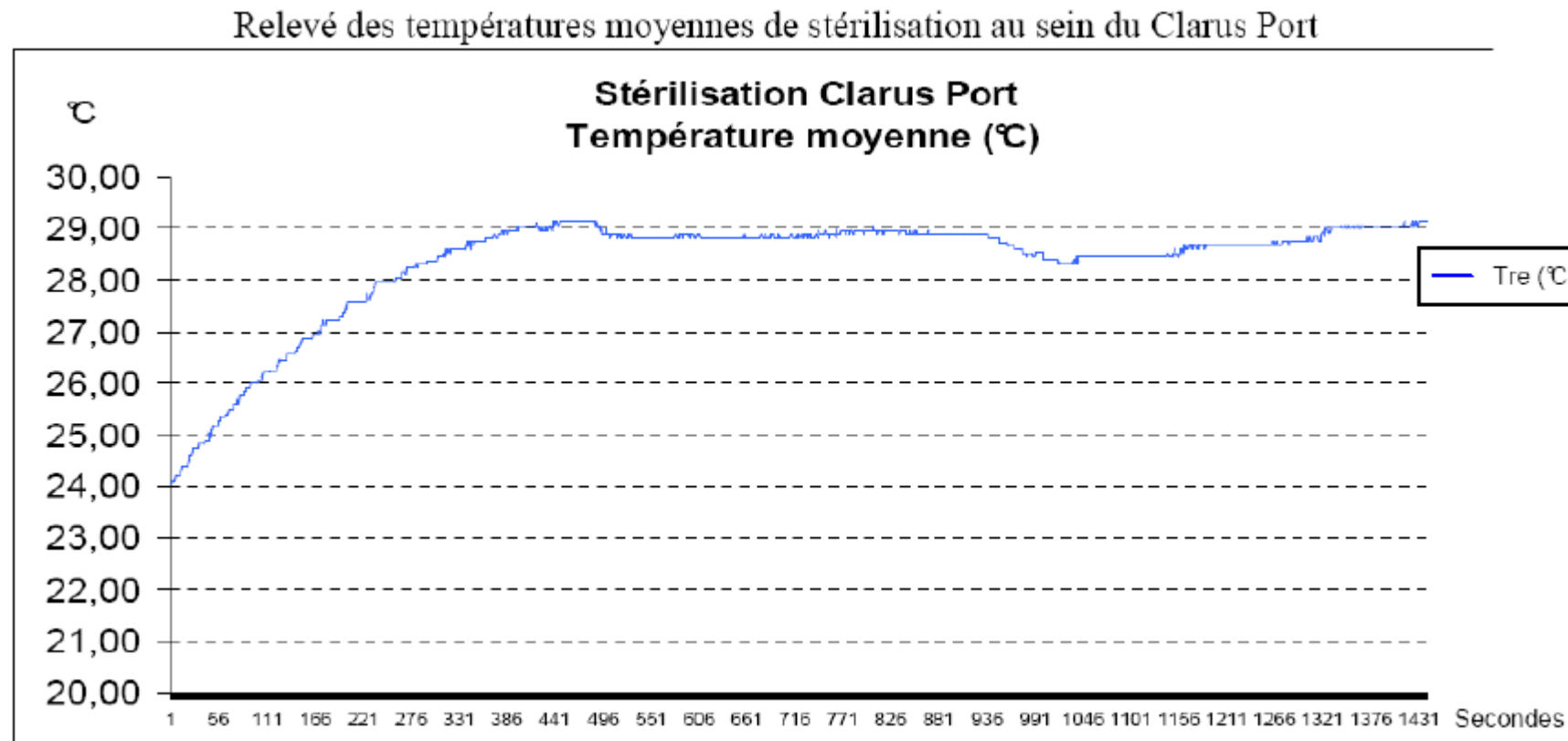
- Activité soumise à autorisation
 - Préfet / ARS
 - Chimiothérapie
 - Médicaments expérimentaux

Faisabilité

- Médicaments à l'essai
 - AK – Ac – non AK
 - Fournis – non fournis
 - Numérotés – non numérotés
 - Déjà commercialisés – non commercialisés
 - Modalités de stockage
 - Stabilité une fois reconstitués / dilués
 - Modalités de préparation
 - Gestion et traçabilité
 - Particularités / contraintes
 - Recommandations / obligations par promoteur
 - Facturation

Faisabilité

- Modalités de décontamination à valider



Faisabilité - Organisation

- Inclusion -> mise à disposition du traitement
 - Qui fait quoi ? Comment ?
 - Pharmacien – Préparateurs
 - Mise en aveugle
 - Procédures particulières fournies par promoteur ?
 - Randomisation ?
 - Garde ? Week-end, jours fériés ?
 - Accès permanent – attention aux codes nominatifs
 - Dotation ? Absence de dotation ?
 - Délai de préparation et livraison \pm importante
 - Mise à disposition des médicaments – décontamination – préparation – livraison (90 min) -> préparation – livraison (30 min)

Faisabilité - Organisation

- Inclusion -> mise à disposition du traitement
 - Prescription manuelle ou informatique
 - Modalités de transmission ?
 - Préparation
 - Procédure remise par promoteur ?
 - Diminution temps d'attente du patient
 - Jour/heure du traitement, planning, service (hdj ou conventionnel (PK))

Faisabilité - Financement

Forfait pharmaceutique ou radiopharmaceutique :	par centre	coût	500 € la première année + 200 € par année supplémentaire
Forfait dispensation nominative	par ordonnance	coût	28,00 €
Destruction	fil de l'eau	surcoût	8€ /destruction
	par campagne	surcoût	80,00 €
Conditions particulières de conservation	par centre	coût	50,00 €
Etiquetage ou Ré-étiquetage	<10 unités	coût	15,00 €
	entre 10 et 50	coût	25,00 €
	>50	coût	50,00 €
Visite supplémentaire de suivi (de monitoring) (au-delà de 6 visites par an)	par visite	coût	30,00 €
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 €
Réception/Livraison supplémentaire (au-delà de 4 par an)	par reception/ livraison	coût	20,00 €
Attribution d'un traitement au patient (appel d'un serveur vocal - IVRS)	par appel	coût	10,00 €
reconstitution/préparation de médicaments/assemblage de DM conditions non stérile MED et/ou DM	par acte	coût	20,00 €
reconstitution/préparation de médicaments/assemblage de DM conditions stérile MED et/ou DM	par acte	coût	60,00 €
constitution + stérilisation d'un plateau normalisé (DM)	par plateau	coût	60,00 €
Audits (y compris temps de préparation) : Interne simple par le promoteur : 200 € par audit (si durée > 4H de présence effective du pharmacien = 300€. Ne sont pas concernées les inspections des autorités compétentes)	par audits	coût	200 € Si au-delà de 4H = 300€
Traçabilité spécifique (Un seul forfait à 70 € pour la totalité de l'essai) : MDS, DMI et stupéfiants	par centre	coût	70,00 €
Référencement et saisie d'un protocole dans un logiciel de prescription (uniquement au cas par cas sur justificatif si reconstitution complexe de produits à l'essai (par ex. : cytotoxiques, anticorps monoclonaux)	par centre	coût	150,00 €
fourniture de produit de santé (achat de produit pharmaceutique...)	par produit	surcoût	Prix d'achat
TOTAL			

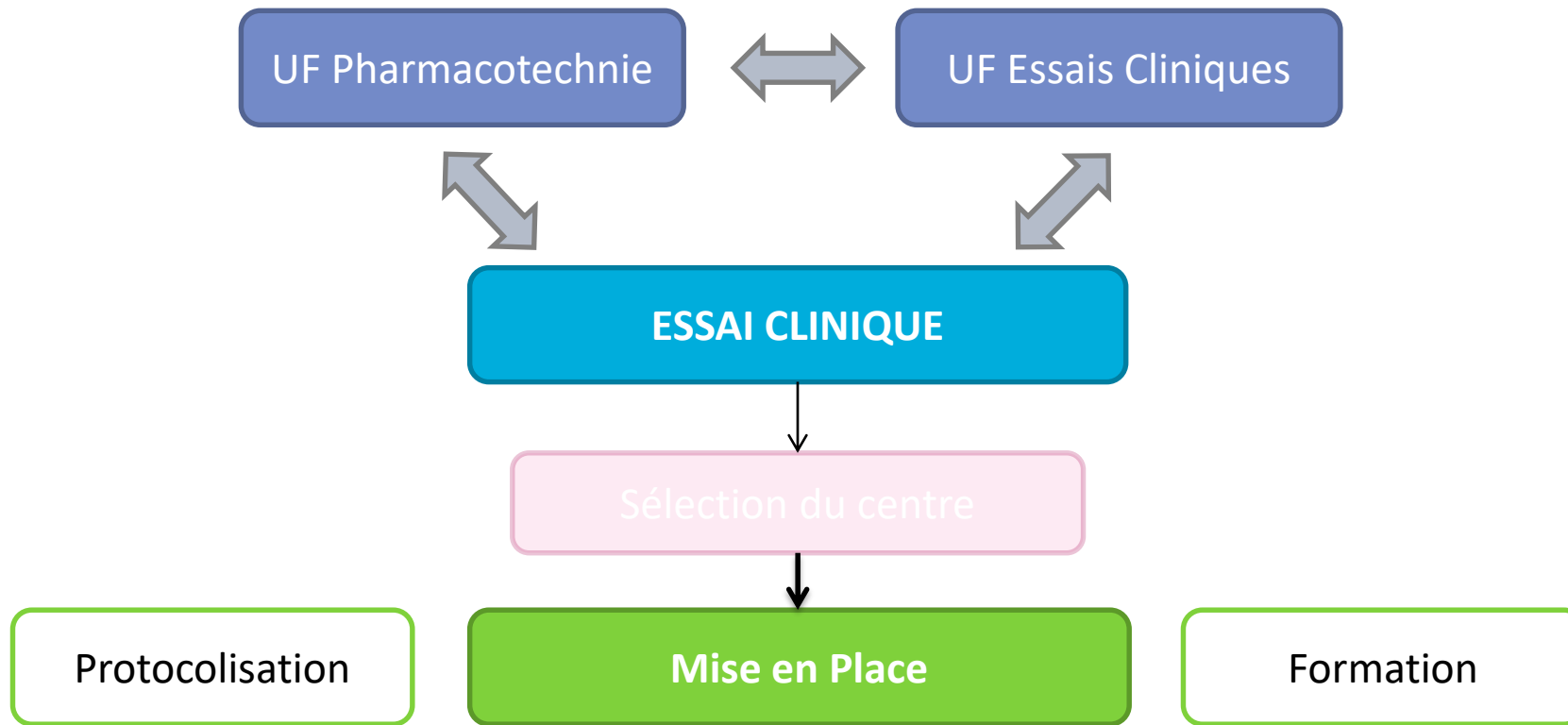
Faisabilité - Financement

- Essais institutionnels
 - T2A
 - Pas de grille unique
 - Surcoûts à faire
 - Négociation avec les services...

Mise en situation

- Vous êtes PH responsable des essais cliniques dans un centre hospitalier
- Votre direction vous informe de la mise en place d'un EC dans le service d'oncologie médicale

« Etude de phase III multicentrique randomisée double aveugle évaluant l'efficacité et la tolérance du chimiozumab en association à une chimiothérapie dans le cancer du sein métastatique ne surexprimant pas HER-2 »



Informatisation du protocole

Bonnes pratiques de la
chimiothérapie

- - Outil régional, informatique et protocolisé
 - Triple volet
 - Médical (prescription), paramédical (administration), pharmaceutique (analyse pharmaceutique, fiche de fabrication)
 - Mdts fournis / Mdts non fournis par le promoteur

Code du protocole Protocole : SEIN500 ESSAI ... Nom du protocole

Espacement inter cures : 21 JOURS

Prescription : ESSAI ...

Objectif de l'essai clinique

Prémédication
Hydratation

Schéma thérapeutique / Bras de traitement ...

J	Horaire	Médicament et dose	Dose prescrite	Dose max	Solvant	V (ml)	Adm	Dur.
1		DCI ESSAI 25.0 mg/m ²			NACL 0.9%	250.0	PERF	03h30

Tableau des affectations de référentiel

Type de chimio	Référentiel
adjuvante	Recherche clinique

CHU Besançon

PRESCRIPTION DE CHIMIOThERAPIE

Le 23/06/2010 à 10h17

M 0908304 ESSAI Manuel

Né le : 01/01/1940 (70 ans et 6 mois)

Poids : 80.0 kg Taille : 1.7 m Surface corp. : 1.92 m² Créat. : μ mol/litre

Sce. : 7835

Protocole : SEIN500 ESSAI ...

Cure n° : 1 Chimio n° : CI10078783 Effectiv. admin. : non adm.

Espacement inter cures : 21 jour(s) J1 le : 23/06/2010

% dose théorique : 100 % Etat : Validée en fabrication

Prescripteur : Professeur PIVOT Xavier

2° prescripteur : Professeur PIVOT Xavier

Surveillante :

Commentaires : ESSAI ...

Schéma thérapeutique / Bras de traitement ...

J	Date	Horaire	Médicament	Dose presc.	Dose max.	Solvant	V ml	% dose th.	Mode adm.	Dur.
Hydratation										
Antiemetique										
Autre										
1	23/06		DCI ESSAI 25.0 mg/m ²	48.0 mg		NACL 0.9%	250.0	100	PERF	3h30

Date de l'information : ____ / ____ / ____

Nom de l'essai clinique :

Personnes intervenant lors de la formation :

Protocole créé dans BPC par :

Validé par :

Liste des personnes présentes

Préparateurs(trices) dont le pool de remplacement :

Internes en pharmacie :

Externes en pharmacie :

Pharmacien :

Objectif(s) de l'étude :

Service(s) clinique(s) concerné(s) :

Médicament(s) à l'étude

Fourni(s) dans le cadre de l'essai clinique

-

Oui – Non

-


Oui – Non

Contenu de l'information

Utilisation du support de formation : fournie lors de la mise en place

OUI - NON - Autre support

Présentation de la fiche de fabrication des médicaments à l'étude fournis : Oui – Non

 <p>CHRU Besançon centre hospitalier régional universitaire</p> <p>Pôle Pharmaceutique UPCO</p>	REUNION D'INFORMATION TRAITEMENTS EN ESSAIS CLINIQUES RECONSTITUES A L'UPCO		RC ER 18 01 Version 2 24/03/2014 Page 1 / 1
	ENREGISTREMENT		

Contenu de l'information
Utilisation du support de formation : fournie lors de la mise en place OUI - NON - Autre support
Présentation de la fiche de fabrication des médicaments à l'étude fournis : Oui – Non
AUTRES particularités liées à la préparation des médicaments à l'étude :

Nom et signature du Responsable de la formation	Documents à joindre : Copie d'écran BPC – Fiche de fabrication – Support de Présentation Power Point faite lors de la mise en place de l'essai clinique (si fournie) ou autre support utilisé Archivage : document scanné après signature et archivé sous S:\Pole_pharmaceutique\Pharmacie\UPCO\Formation - Copie adressée aux secteurs des essais cliniques par le Responsable de la formation

Remarque : document uniquement consultable par les promoteurs ou autres intervenants extérieurs au CHU de Besançon – Pas de transmission (copie) possible

N° de la procédure associée : RC PS 18 01	Rédigé par : V.NERICH	Signature :
---	-----------------------	-------------

Informatisation du protocole



Bonnes pratiques de la
chimiothérapie

■ Particularités liées à la molécule


Etiquette	PROTEGER DE LA LUMIERE SERINGUE + TUBULURE LORS DE L'ADMINISTRATION ←		
Fiche travail	EC - FL 5 MG = RECONSTIT AVEC 5 ML D'EPPI - VOL Dilution : 0,75-1,89 mg = 10mL ; 1,89-3.9 = 25mL ; 3.9-5 = 50 mL. C° finale : 0,075 - 0,234 mg/mL - connexion: seringue>filtre>prolongateur - FILTRE ET OPABAG FOURNIS - DC ←		
	Non reconstitué	Reconstitué	Dilué
Température	4°C	25°C	25°C
Abri de la lumière	OUI	OUI	OUI ←
Temps de stockage	0 mois	0 jours : 2 h	0 jours : 8 h
Solvants exclus	G5%	Solvants possibles	NACL 0.9% ←

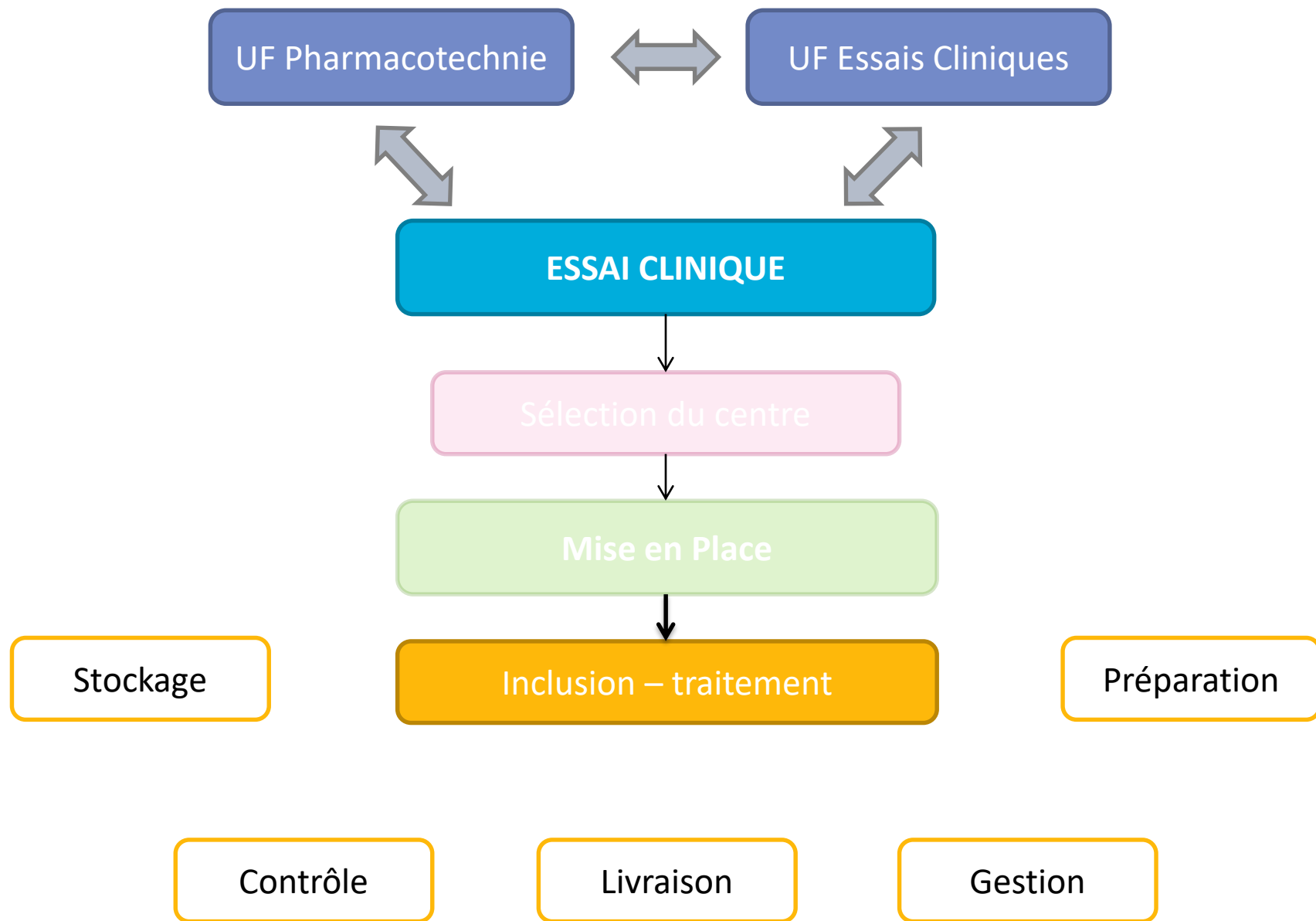
Informatisation du protocole



Bonnes pratiques de la
chimiothérapie

■ Particularités liées à la molécule

Etiquette	PERFUSER A L'ABRI DE LA LUMIERE		
Fiche travail	FL EC - Mise à T° ambiante - RECONSTIT AVEC 5.4ML d'EPPI - Faire tourner le FI doucement 15 fois - Purger la tubulure avec 3 mL (saturation du filtre) puis rincer avec 5ML G5% - préparer une 2ème seringue de 7,5 mL de G5% - DC		
			
	Non reconstitué	Reconstitué	Dilué
Température	°C	°C	25°C
Abri de la lumière	NON	OUI	OUI
Temps de stockage	0 mois	0 jours : 0 h	0 jours : 4 h
Solvants exclus	NACL 0.9%		
	Solvants possibles	G5%	



Réception - Stockage

■ Traçabilité chaîne du froid

PRINCIPES D'APPLICATION

1. Stockage des essais cliniques

Les produits en essais cliniques sont séparés des autres produits stockés à l'UPCO. Ils sont stockés dans l'isolateur T3, dans des boîtes étiquetées au nom de l'essai clinique.

Les produits à conserver entre + 2° et + 8°C sont conservés dans le réfrigérateur 3 situé dans l'isolateur T3.

2. Contrôle des essais cliniques

Exigences du promoteur quant au suivi de la température ?

Dotation ?

Le contrôle des essais cliniques est séparé en deux parties :

- contrôle des préparations (RC IN 10 04 – RC IN 10 07) avec vérification des numéros de lots à l'aide des flacons utilisés et sortis ;
- remplissage de la fiche de liaison entre les Essais Cliniques et l'UPCO (RC ER 08 04) selon le mode opératoire RC MO 08 01.

Préparation

■ Bonnes pratiques de préparation

A.6. Instructions de préparation

Les instructions de préparation comportent au moins :

- A.6.1. l'endroit où est effectuée la préparation et sont les principaux matériels et appareils utilisés ;
- A.6.2. les méthodes ou la référence des méthodes à utiliser pour la mise en service du matériel (par exemple pour le nettoyage, l'assemblage, l'étalonnage, la désinfection, la stérilisation...) ;
- A.6.3. la formulation unitaire et/ou des lots ;
- A.6.4. des instructions détaillées (ou modes opératoires) pour chaque étape de la préparation (par exemple la vérification, les prétraitements et la séquence d'addition des matières premières, les temps de mélange, les températures...) ;
- A.6.5. toute précaution particulière à observer.

Etablissement : CHU BESANCON

Date préparation :	Mercredi 23 Juin 2010 10h19	N° ordo. :	100114
Heure d'édition :	10h19	Coût :	0.0
Patient :	ESSAI Manuel	N° ident. :	0908304
Service :	7835 Oncologie Médicale Hôpital de Jour	N° presc. :	C110078783
Protocole :	SEIN500 ESSAI ...	Essai clin. :	Oui

Jour du proto. :	J1	Type diluant :	NACL 0.9%
DCI :	DCI ESSAI	Vol. diluant :	250.0 ml
Nom comm. :	DCI ESSAI		

Type admin. : PERF

Dose à prép. : 48.0 mg Durée admin. : 3h30

Reconstitution :

Commentaire :

Spécialité	Concentration solution PA	Vol. à prélever (ml)	N° lot
DCI ESSAI	10,0 mg/ml	4,8 ml	

Préparation :

Contrôle :

Date/heure de péremption : Produit à administrer immédiatement

Conservation :

<p>PHARMACIE Duplката N°1 Le Mercredi 29 Juin 2010 10h16 (date de fabrication)</p> <p>Nom établissement: CHU BESANCON</p> <p>Patient: ESSAI Minuvel</p> <p>Service: 7836 Oncologie Médicale Hôpital de Jour</p> <p>Jour d'administration: J1</p> <p>DCI: DCI ESSAI</p> <p>Produit: DCI ESSAI</p> <p>Durée ADM: 3000</p> <p>Solvant: NaCl 0.9%</p> <p>Date/heure de préparation: Produit à administrer immédiatement</p> <p>Conservation: °C</p>	<p>Numero d'identification: 080304</p> <p>Numero d'ordonnance: 100114</p> <p>Date de la prescription: 23/06/2010</p> <p>Dose: 48.0 mg</p> <p>Type ADM: PERIF</p> <p>Vol. solvant: 250.0 ml</p>
<p>PHARMACIE Duplката N°1 Le Mercredi 29 Juin 2010 10h16 (date de fabrication)</p> <p>Nom établissement: CHU BESANCON</p> <p>Patient: ESSAI Minuvel</p> <p>Service: 7836 Oncologie Médicale Hôpital de Jour</p> <p>Jour d'administration: J1</p> <p>DCI: DCI ESSAI</p> <p>Produit: DCI ESSAI</p> <p>Durée ADM: 3000</p> <p>Solvant: NaCl 0.9%</p> <p>Date/heure de préparation: Produit à administrer immédiatement</p> <p>Conservation: °C</p>	<p>Numero d'identification: 080304</p> <p>Numero d'ordonnance: 100114</p> <p>Date de la prescription: 23/06/2010</p> <p>Dose: 48.0 mg</p> <p>Type ADM: PERIF</p> <p>Vol. solvant: 250.0 ml</p>

Etablissement : CHU BESANÇON

Date préparation : Mercredi 23 Juin 2010 10h19 **N° ordo. :** 100114
Heure d'édition : 10h19 **Coût :** 0.0

Patient : ESSAI Manuel **N° ident. :** 0908304
Service : 7835 Oncologie Médicale Hôpital de Jour **N° presc. :** CI10078783
Protocole : SEIN500 ESSAI ... **Essai clin. :** Oui

Jour du proto. : J1 **Type diluant :** NACL 0.9%
DCI : DCI ESSAI **Vol. diluant :** 250.0 ml
Nom comm. : DCI ESSAI

Dose à prép. : 48.0 mg **Durée admin. :** 3h30

Reconstitution :

Commentaire :

Modalités
techniques de
préparation

Spécialité	Concentration solution PA	Vol. à prélever (ml)	N° lot
DCI ESSAI	10.0 mg/ml	4.8 ml	

Préparation :

Contrôle :

Date/heure de péremption : Produit à administrer immédiatement

Conservation :

Stabilité

	ENREGISTREMENT FICHE DE FABRICATION MANUELLE ESSAI ----- NOM DU PRODUIT	
--	--	--

Jour N :
N° ORDONNANCIER : M

HEURE DE PREPARATION :
DATE :

INITIALES DU PATIENT : __ - __	PATIENT N° : _____
SERVICE :	PRESCRIPTEUR :

ETIQUETTE A COLLER SUR LA SERINGUE FOURNIE
--

PRODUIT A PREPARER

PRODUIT	DOSE	VOIE D'ADMINISTRATION	SOLVANT DE DILUTION	VOLUME FINAL
X	2 mg	IV	NaCl 0,9%	40 mL

RECONSTITUTION Préparé par

PRODUIT	DOSE	NOMBRE	SOLVANT DE RECONSTITUTION	VOLUME
X	2 mg	1 Flacon	NaCl 0,9%	2 mL

CONDITIONNEMENT FINAL

QUANTITE A PRELEVER		SOLVANT ET PRESENTATION		
DOSE	VOLUME	SOLVANT	VOLUME	PRESENTATION
2 mg	2 mL	NaCl 0,9%	38 mL	Seringue + bouchon

PRODUITS ET DISPOSITIFS SPECIFIQUES (Pris sur stock de la pharmacie)

* X 2 mg	N° Lot : _____	Pér. : _____
* NaCl 0,9%	N° Lot : _____	Pér. : _____

STABILITE : A utiliser dans les X heures à Y°C

DEMANDE VALIDEE PAR :

CONTROLES :

Vérification des calculs : OUI – NON¹
Vérification des N° de lot des PA : OUI – NON
Vérification de l'étiquetage : OUI – NON

MODELE ETIQUETTE

	ENREGISTREMENT	
	FICHE DE FABRICATION MANUELLE	
	ESSAI X253970	
	Préparation de X253970/PLACEBO	MG IV

Jour N :

HEURE DE PREPARATION :

N° ORDONNANCIER : M

DATE :

NUMERO DU PATIENT :	INITIALES DU PATIENT :
Placebo (26 mL)	
≤ 55kg 260mg 2 flacons (52 mL)	
55-85 kg 390mg 3 flacons (78 mL)	
>85 kg 520mg 4 flacons (104 mL)	
SERVICE : GASTRO HDJ	PRESCRIPTEUR :

PRODUIT A PREPARER SELON RANDOMISATION DONNEE PAR L'UNITE « ESSAIS CLINIQUES »

PRODUIT	DOSE	VOIE D'ADMINISTRATION	SOLVANT DE DILUTION	VOLUME FINAL
X253970/PLACEBO	mg	IV	NaCl 0,9%	250 mL

Fabrication Préparé par :

!! SORTIR LE FLACON 45MIN (+/-15MIN) AVANT MANIPULATION !! – Etiquette fournie

PRODUIT	DOSE	NOMBRE	SOLVANT	VOLUME
X253970/PLACEBO			SPAE	26 mL

CONDITIONNEMENT FINAL

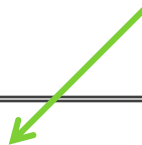
Injecter mL dans la poche et retourner la poche 5 fois

QUANTITE A PRELEVER		SOLVANT ET PRESENTATION		
DOSE	VOLUME	SOLVANT	VOLUME	PRESENTATION
	mL	NaCl 0,9%	mL	Poche

**!! FAIRE UNE SERINGUE DE 60mL DE NaCl 0,9% POUR RINCAGE : A FOURNIR
AVEC LA POCHE !! – Etiquette fournie**

PRODUITS ET DISPOSITIFS SPECIFIQUES

* X253970 (fourni)	N° Lot : _____	Pér : _____
* NaCl 0,9% (stock UPCO)	N° Lot : _____	Pér : _____
* Seringue 60 mL (fournie, rinçage)	N° Lot : _____	Pér : _____



STABILITE : A utiliser dans les 6h après préparation (préciser heure de péremption) :

DEMANDE VALIDEE PAR :

CONTROLES :

Vérification des calculs :	OUI – NON ¹
Vérification des n° des flacons :	OUI – NON
Vérification des N° de lot des PA :	OUI – NON
Vérification de l'étiquetage :	OUI – NON

¹S:\Pole_pharmaceutique\Pharmacie\UPCO\UCR\ESSAI CLINIQUE\ESSAI_X253970

A.5. Etiquetage des préparations terminées

Dans l'attente de l'adoption des règles relatives à l'étiquetage des préparations mentionnées à l'article L. 5121-20 3° du CSP, l'étiquetage des préparations terminées comporte les informations mentionnées aux articles R. 5125-45 et R. 5125-46 du CSP, ainsi que les recommandations suivantes :

- A.5.1. la dénomination, le nom et l'adresse de la pharmacie à usage intérieur de l'établissement ou de l'officine de pharmacie ayant réalisé la dispensation ;
- A.5.2. la désignation du médicament : dénomination de la préparation, sa forme pharmaceutique, sa voie d'administration et son dosage en substance(s) active(s) ;
- A.5.3. le numéro d'ordonnancier (inscrit lors de la dispensation pour les préparations magistrales destinées à un seul patient), et en cas de sous-traitance, le numéro de lot de la préparation magistrale réalisée, ou le numéro de lot de la préparation réalisée pour les autres préparations ;
- A.5.4. la date limite d'utilisation ;
- A.5.5. le mode de conservation spécifique le cas échéant ;
- A.5.6. des indications éventuelles aidant au bon usage de la préparation (posologie, mode d'utilisation, précautions d'emploi, présence d'excipient à effet notoire...) ;
- A.5.7. les mentions réglementaires selon l'article R. 5132-18 du CSP et, le cas échéant, l'article R. 5121-16 du CSP.

Si des conditions particulières d'utilisation le justifient, la préparation est accompagnée d'une notice de bon usage.

Etiquetage

- +/- particularités selon promoteur
 - Heure fabrication / administration...

PHARMACIE Duplicata N°1 Le Mercredi 23 Juin 2010 10h19 (date de fabrication)	
Nom etablissement : CHU BESANÇON	
Patient : ESSAI Manuel	Numéro d'identification : 0908304
Service : 7835 Oncologie Médicale Hôpital de Jour	Numéro d'ordonnancier : 100114
Jour d'administration : J1	Date début protocole : 23/06/2010
DCI : DCI ESSAI	Dose : 48.0 mg
Produit : DCI ESSAI	
Durée ADM : 3h30	Type ADM : PERF
Solvant : NACL 0.9%	Vol. solvant : 250.0 ml
Date/heure de péremption : Produit à administrer immédiatement	
Conservation : °C	

Contrôle

PRINCIPES D'APPLICATION

1. Stockage des essais cliniques

Les produits en essais cliniques sont séparés des autres produits stockés à l'UPCO. Ils sont stockés dans l'isolateur T3, dans des boîtes étiquetées au nom de l'essai clinique.

Les produits à conserver entre + 2° et + 8°C sont conservés dans le réfrigérateur 3 situé dans l'isolateur T3.

2. Contrôle des essais cliniques

Le contrôle des essais cliniques est séparé en deux parties :

- contrôle des préparations (RC IN 10 04 – RC IN 10 07) avec vérification des numéros de lots à l'aide des flacons utilisés et sortis ;
- remplissage de la fiche de liaison entre les Essais Cliniques et l'UPCO (RC ER 08 04) selon le mode opératoire RC MO 08 01.

Contrôle

Etablissement : CHU BESANÇON			
Date préparation :	Mercredi 23 Juin 2010 10h19	N° ordo. :	100114
Heure d'édition :	10h19	Coût :	0.0

Patient : **ESSAI Manuel** N° ident. : **0908304**
Service : **7835 Oncologie Médicale Hôpital de Jour** N° presc. : **CI10078783**
Protocole : **SEIN500 ESSAI ...** Essai clin. : **Oui**

Jour du proto. : **J1**

DCI : **DCI ESSAI**

Nom comm. : **DCI ESSAI**

Type diluant : **NACL 0.9%**

Vol. diluant : **250.0 ml**

Type admin. : **PERF**

Durée admin. : **3h30**

Dose à prép. : **48.0 mg**

Reconstitution :

Commentaire :

Spécialité	Concentration solution PA	Vol. à prélever (ml)	N° lot
DCI ESSAI	10.0 mg/ml	4.8 ml	

Préparation : **Initiales**

Contrôle : **Initiales**

N° lot – Nombre

Date/heure de péremption : **Produit à administrer immédiatement**

Date de péremption

Conservation :

Et un essai de Phase I ...

- Un oncologue vient vous voir pour réaliser un essai de Phase I avec un peptide aux propriétés anti-tumorales
 - Quels rôles devez-vous jouer ?
 - Quelles sont pour vous les différences avec un essai de Phase II ou III ?

1^{ère} étape :

- Etude formulation médicament

- Galénique

- Voie IV / Per os / SC / IM

- Analogie vaccin

- Pharmacocinétique

- Rédaction de la formulation

- Solvant / excipients

- Concentration PA

- Volume à administrer



Choix de la voie SC

2nde étape

- 1^{ère} fabrication
 - Faisabilité de la préparation
 - Tests / contrôles produit fini (selon galénique choisie et Pharmacopée)
 - Stabilité
 - Plan expérience
 - Bactériologie
 - Physicochimique

3^{ème} étape

- Validation du process
- Pendant ce temps...
 - Ecriture manuel Pharmacie
 - Validation matière 1^{ère}
 - Non pharmaceutique
 - Validation process production/contrôle par ANSM
 - Ajout par exemple d'une dble filtration stérilisante
 - Test de bioburden
- Puis essai normal

EC et développement galénique

2015



Juillet 2018 = 12
patients inclus



2022



Prévision inclusion :
300 patients