

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2023

THESE 2023/TOU3/2080

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Chloé GAZEL

Née le 19 août 1995 à Bergerac (24)

ELABORATION D'UN CALCULATEUR ESTIMANT LES RESSOURCES
HUMAINES NECESSAIRES AU SEIN D'UNE UNITÉ D'ESSAIS
CLINIQUES

Le 03 octobre 2023 à Toulouse

Directeur de thèse : Dr Grand Anaïs

JURY

Président

1^{er} assesseur

2^{ème} assesseur

3^{ème} assesseur

4^{ème} assesseur

Pr CHATELUT Etienne

Dr EYVRARD Frédéric

Dr GRAND Anaïs

Dr LORTAL Barbara

Dr PUISSET Florent

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 20 février 2023

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJAJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERAEEVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire, Immunologie

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique
Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique

Remerciements

Au Docteur CHATELUT Etienne,

Je vous remercie de présider ce jury de thèse, c'est un plaisir et un honneur.

A Anaïs,

Merci d'avoir acceptée de m'encadrer et de m'avoir confié ce sujet. Merci pour ta confiance et ta bienveillance, ton aide et ton soutien. Ça a été un honneur de partager ce travail avec toi et j'ai hâte de le poursuivre.

A Florent,

Merci pour ta pédagogie et ton implication dans les réponses que tu nous donnes à chaque question que l'on te pose. J'espère qu'un jour tu ne trouveras plus d'excuses pour venir rouler avec nous afin de voir nos beaux mollets pendant quelques heures.

A Fred,

Merci pour ta gentillesse, ta bienveillance, et ton aide. Grâce à toi, Anissa et toute l'équipe, malgré un semestre chargé avec la thèse, mon stage a été génial et j'ai pu énormément apprendre.

Au Docteur LORTAL Barbara,

Merci pour l'intérêt que vous avez porté à ma thèse, et d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Maman,

Merci pour ton soutien infaillible. Tu as toujours été là et fait de ton mieux pour m'aider, me comprendre et me protéger. Je ne m'en suis pas toujours rendue compte, mais en grandissant, je vois tout ce que tu as fait pour nous, et tout ce que tu nous as donné. Grâce à toi, on n'a jamais manqué de rien avec Paul et Lou. On aura toujours besoin de toi, peu importe notre âge. Je souhaite à tout le monde d'avoir une maman aussi géniale et aimante que toi.

Papa,

Merci de m'avoir permise d'en arriver là et de m'accepter comme je suis.

Éric,

Merci pour tout ce que tu m'as appris, pour tes conseils, merci pour tout. J'attends avec impatience le jour où tu passeras la sortie à vélo à voir mon dos.

Manue,

Merci pour cette amitié unique, merci pour ta maturité et ta folie, merci d'être toujours là pour moi, de m'aider à grandir, à comprendre la vie, à comprendre les gens autour de moi, à essayer de prendre du recul, et surtout merci pour ta patience d'écouter tous ces vocaux interminables et nombreux. A toutes nos discussions, à tous nos fou-rires, à tout ce qui nous attend encore.

Flora,

Merci de m'avoir accompagnée tout au long de ses études et pour tout ce que tu m'as apportée. Tu auras toujours cette place particulière.

A Juju, Rémy, Roro, Didi,

Mes premiers amis toulousains. Ce bureau de la faim ne se sera pas essoufflé à la fin du stage. On mange toujours autant et on n'a clairement pas volé notre surnom. Merci d'être toujours là pour moi. J'espère qu'on pourra rapidement repartir pour de nouvelles aventures (et promis Rémy on essaiera de limiter l'avion).

Le gros SBV et Lolo,

Sans vous, je ne sais pas comment j'aurai survécu à ce plâtre, merci de m'avoir supporté mais surtout de m'avoir fait goûter le rougail saucisses (oui Sammy c'est le meilleur qui existe). Et lolo, on ne sait toujours pas qui c'est ce mec là, mais il ne nous aura pas lâché ! Merci d'écouter tout ce que je vous raconte, toutes mes idées et projets farfelus. Merci pour tout, vous allez me manquer.

Côme,

Merci de m'avoir fait découvrir la rando, maintenant je sais que la vie ne tient à rien. Merci de mettre ma vie en danger à chaque fois que je suis avec toi. Plus sérieusement, sans toi mes stages à l'Oncopole n'auraient pas été les mêmes, que ce soit sur le plan sportif, professionnel (oui on travaille un peu quand même), ou personnel. Merci de continuer de t'entraîner avec moi alors que je recule en montée, que je tombe à l'arrêt, que ton EF correspond à mon fractionné, et pour la nage rien à dire comme on n'y va pas. Mais surtout, merci de me challenger en permanence.

Anna,

J'espère garder la 1^{ère} place (devant Antoine) et pouvoir faire lo petit chat le plus longtemps possible. En espérant qu'on sache préserver ce qu'on a.

Marie,

Même après deux semestres (géniaux) passés avec toi, je suis toujours aussi épatée que tu connais plus de choses sur Taylor Swift que sur la pharma. Merci d'être toujours là, d'être toi avec tes valeurs si belles.

Mathou et Guigui,

Merci pour tout. Vous êtes des amis formidables avec des valeurs incroyables. Je sais la chance que j'ai de vous avoir dans ma vie. J'ai adoré boire l'eau de l'océan et passer plus de temps sous les vagues plutôt qu'à les surfer. Promis Guigui, un jour on sera sur nos planches à tes côtés avec Mathou, à descendre du gros rouleau. A nos futures maisons mitoyennes sur Hossegor, une belle vie nous attend.

Marianne, Amé, Béré,

Merci d'être présentes dans ma vie et d'être les personnes que vous êtes.

Coralie et Popo,

Merci pour votre aide, votre soutien, vos conseils, mais surtout de m'avoir accepté dans votre équipe pour terminer ces études. Une belle année remplie de travail, de sport et de bons moments nous attend. J'espère ne pas vous décevoir.

A tout l'unité des essais cliniques de l'Oncopole,

Merci pour votre aide sur ce projet, et merci pour le stage que j'ai eu la chance de réaliser auprès de vous.

Liste des abréviations

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé

AR : Accusé de Réception

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

BPP : Bonnes Pratiques Pharmaceutiques

CNCR : Comité National de Coordination de la Recherche

CNRIPH : Commission Nationale des Recherches Impliquant la Personne Humaine

CPCHU : Commission des Pharmaciens des CHU

CPP : Comité de Protection des Personnes

CSI : Comité de Surveillance Indépendant

CSP : Code de Santé Publique

DRCI : Délégation de la Recherche Clinique et de l'Innovation

DRI : Direction de la Recherche et de l'Innovation

ECPE : Essai Clinique de Promotion Externe

ECPI : Essai Clinique de Promotion Interne

EIGI : Évènement Indésirable Grave Inattendus

IUCT : Institut Universitaire de Cancérologie de Toulouse

LEEM : Les Entreprises du Médicaments

MDS : Médicaments Dérivés du Sang

MTI : Médicaments de Thérapie Innovantes

PH : Pharmacien Hospitalier

PPH : Préparateur en Pharmacie Hospitalière

QAA : Quality Assurance Agreement

R&D : Recherche et Développement

RC : Recherche Clinique

RE : Règlement Européen

RH : Ressources Humaines

RNI : Recherches Non Interventionnelles

SI : Système d'Information

UPCO : Unité de Pharmacie Clinique Oncologique

VM : Visite de Monitoring

Table des matières

Remerciements	4
Liste des abréviations	8
Table des matières	10
Tables des figures	12
Tables des tableaux	12
Introduction	13
I. Essais cliniques – Généralités	14
A. Rappel réglementaire sur la recherche clinique	15
a. Règlement Européen n°536/2014 du parlement et du conseil du 16 avril 2014 ⁵	15
b. Loi Jardé n°2012-300 ⁶ du 5 mars 2012 (CSP)	16
c. Les Bonnes Pratiques Cliniques	19
B. Phase I	20
C. Phase II	21
D. Phase III	21
II. Missions du pharmacien hospitalier dans le cadre de la recherche clinique – exemple du circuit du ME au sein de la PUI de l’Oncopole	22
A. Réglementation autour du pharmacien dans les EC	22
B. Vie d’un essai clinique de promotion externe	23
a. De la visite de sélection à la mise en place de l’EC	23
i. Visite de sélection	23
ii. Convention unique – grille des coûts et surcoûts	24
iii. Autorisation des autorités compétentes et déclaration d’ouverture	26
iv. Mise en place	27
b. Circuit du ME	29
i. Commande	29
ii. Réception	30
iii. Stockage	31
iv. Préparation	31
v. Dispensation	34
vi. Retour	35
	10

vii.	Gestion des stocks	36
c.	Gestion de stocks, Monitoring, gestions documentaires et amendements, clôture	36
i.	Monitoring	36
ii.	Gestion documentaire	37
iii.	Gestion des amendements	38
iv.	Audits et inspections	38
v.	Clôture et archivage	39
C.	Vie d'un essai clinique de promotion interne	40
a.	Conceptualisation du projet et analyse de faisabilité	41
b.	Comité scientifique d'évaluation des projets internes	41
c.	Élaboration du dossier du médicament expérimental	42
d.	Signature du QAA	43
e.	Planification et organisation pratique de l'essai clinique	44
f.	Mise en œuvre du projet et monitoring	44
g.	Formation	45
h.	Stock	45
i.	Monitoring	45
j.	Commande et réapprovisionnement des centres investigateurs	46
k.	Clôture	46
l.	Archivage	47
III.	Élaboration du calculateur Excel	47
A.	Objectifs et intérêts	47
B.	Matériels et méthode	48
C.	Résultats	49
D.	Discussion	56
	Glossaire	61
	Références Bibliographiques	63
	Annexe	65
	Serment de Galien	66

Tables des figures

Figure 1. Durée et coûts de la R&D d'un médicament ²	13
Figure 2. Catégories de recherche et réglementation (Réseau de recherche SFAR)	18
Figure 3. Relations réglementaires entre Loi Jardé et Règlement Européen sur les essais cliniques (Guide professionnel, CPCHU) ⁹ .	19
Figure 4. ETP PH et PPH estimés et réels (PE et PI).	59

Tables des tableaux

Tableau 1. Description des phases d'EC.	22
Tableau 2. Les caractéristiques comparatives des modalités pharmaceutiques d'un audit et d'une inspection dans le cadre d'un essai clinique (Guide professionnel, CPCHU) ⁹ .	39
Tableau 3. Résultats (Étapes, variables sélectionnées, temps et test sur notre unité) concernant la promotion externe	52
Tableau 4. Résultats (Étapes, variables sélectionnées, temps et test sur notre unité) concernant la promotion interne.	54
Tableau 5. Impact des variables (ECPE).	55

Introduction

Le développement d'un médicament est constitué de 4 grandes étapes ¹:

- La recherche, où débute le criblage d'environ 10 000 molécules.
- La phase pré clinique qui permet de tester une dizaine de molécules sur un modèle in vivo et in vitro (animal). A l'issue, une seule molécule sera retenue et fera l'objet d'essais cliniques soumis à l'ANSM ainsi qu'au CPP dans le but d'obtenir les autorisations avant de passer aux phases suivantes.
- La phase clinique correspond à la première administration chez l'homme, et est divisée en trois phases (I, II, III)
- L'étude post AMM (phase IV), réalisées après l'obtention de l'AMM.

Les EC (phase clinique) représentent une partie conséquente et primordiale de la partie R&D ¹ des entreprises du médicament :

- 5,9 ans pour 11,5 ans de R&D soit 51,3%
- Un engagement par nouvelle entité moléculaire de 702,3 millions de dollars pour un coût total de R&D moyen de 899 millions de dollars ; soit 78,1%.

Cette activité ne cesse de croître, obligeant les unités d'EC des établissements hospitaliers à s'adapter en continu que ce soit en termes de moyens humains, techniques ou financiers.

R&D - 11,5 ans - 880 M\$

Recherche exploratrice	Pré-clinique	Clinique			Accès
10 000 molécules criblées	Dizaines de molécules testés (in vitro et modèles animaux)	Phase I	Phase II	Phase III	
3,9 ans 76,54M\$	0,8an 86,8 M\$	1,3ans 149,5 M\$	2,2ans 316,9M\$	2,4ans 235,9M\$	0,9an 33,3 M\$

Figure 1. Durée et coûts de la R&D d'un médicament²

A noter que les EC en oncologie représentent 45% des EC initiés en France en 2021³.

Il existe à l'heure actuelle des recommandations concernant les adaptations des ressources liées à la pharmacie oncologique⁴, qui à travers un calculateur de profils (profil de préparations et de pondération, créé par la SFPO) permettent d'évaluer et justifier les moyens humains et/ou techniques, mais uniquement de l'activité de cancérologie, hors cadre d'EC.

Dans un objectif d'élargissement du périmètre de ces recommandations et tout en se basant sur ce qui a déjà été réalisé, nous avons travaillé à établir un calculateur spécifique aux activités liées aux essais cliniques, estimant les équivalents temps plein (ETP) de PH et de PPH nécessaires à l'activité des essais et adapté à toutes unités d'EC en France. Dans un premier temps ce calculateur a été construit grâce aux mesures de temps des différentes variables résultant d'une sélection des étapes clé de l'activité au sein de l'unité des EC de l'IUCT-Oncopole et en éliminant celles n'ayant pas d'impact sur ces mesures de temps. Ces mesures ont été extraites ou chronométrées au sein de l'unité, puis rapportées à nos données de l'année 2022. Dans un second temps, nous espérons pouvoir récolter les mesures des différentes PUI sur leur activité d'EC en France afin d'avoir des données plus représentatives et à terme de concevoir un calculateur « universel » pour les unités pharmaceutiques en charge des EC.

I. Essais cliniques – Généralités

Les essais cliniques sont des recherches permettant d'évaluer, chez des volontaires sains ou malades, la sécurité, la tolérance et l'efficacité d'un ME.

Débutant à l'initiative du promoteur, les EC suivent un protocole de recherche établi puis approuvé par les autorités réglementaire et éthique afin de garantir la protection des droits, la sécurité et le bien être des participants de l'étude. Des critères d'inclusion et exclusion sont définis pour sélectionner les patients qui répondront au mieux aux objectifs de l'étude et pour minimiser les variables qui pourraient fausser les résultats.

A. Rappel réglementaire sur la recherche clinique

En France, les EC ou « Recherche Impliquant la Personne Humaine » (RIPH) sont soumis au **Règlement Européen (RE) n°536/2014⁵ ainsi qu'à la Loi Jardé⁶** visant à protéger les personnes impliquées dans ses recherches.

Le Code de la Santé Publique (CSP) régit les EC en France. Initialement, la loi Huriet (20 décembre 1988) encadrait les recherches liées aux médicaments et aux dispositifs médicaux.

Dans un objectif d'harmonisation des législations dans l'UE, la directive européenne (DE) 2001/20/CE (4 avril 2001) concernant la recherche clinique médicamenteuse voit le jour. Elle concerne la protection de la santé des participants et cherche à assurer la qualité et la fiabilité des données produites. Elle sera transposée en France par la Loi de Santé Publique n°2004-806 (9 août 2004), mise en application par son décret n°2006-477 (26 avril 2006). Cette loi introduit entre autres l'obligation d'un avis du CPP avant le début des EC, la déclaration des effets indésirables par le promoteur à l'ANSM et au CPP, ainsi que la mise en place par les promoteurs d'un comité de surveillance indépendant (CSI). L'harmonisation recherchée n'ayant pas abouti, cette DE est abrogée par le RE n°536/2014⁵ établi par le parlement européen et le conseil (16 avril 2014) qui entrera en vigueur après le 31 janvier 2022. Dans ce contexte, la loi Jardé n°2012-300 du 5 mars 2012⁶ est créée en France dans un but d'assouplissement des démarches dans le cadre des recherches cliniques (hors médicaments innovants).

a. Règlement Européen n°536/2014 du parlement et du conseil du 16 avril 2014⁵

Le RE n°536/2014 a pour but de simplifier et accélérer les procédures autorisant les EC de **médicaments** afin de garantir l'attractivité de l'Union Européenne (UE) pour les EC. Cela passe par l'harmonisation des procédures de soumission, d'évaluation et de supervision d'EC de médicaments dans l'UE grâce à un système central d'information sur les EC (Clinical Trials Information System, CTIS).

Le CTIS se compose :

- D'un espace de travail sécurisé pour les promoteurs d'EC et organisations collaborantes afin de préparer leur demande
- D'un espace de travail pour les autorités compétentes des états membres de l'UE, pays de l'Espace Économique Européen (EEE), et la Commission Européenne (veille à l'interprétation et la mise en œuvre correctes du règlement) pour l'évaluation et la supervision des EC médicamenteux
- D'un site web public mettant à disposition de tout citoyen des informations détaillées sur les EC de l'UE et l'EEE.

Du 31 janvier 2022 au 30 janvier 2023 inclus, les promoteurs d'EC peuvent déposer leur demande par procédures de soumissions nationales (directive 2001/20/CE) ou via le CTIS (RE). A partir du 31 janvier 2023 les demandes d'EC médicamenteux dans l'UE et l'EEE devront se faire via le CTIS et au 31 janvier 2025, les EC approuvés conformément à la directive 2001/20/CE mais non finalisés devront être répertoriés dans le CTIS.

Deux catégories d'essais sont définies par le RE :

- EC à **fort** niveau d'intervention, donc à risque
- EC à **faible** niveau d'intervention : concernent les ME avec AMM, utilisés selon l'AMM ou hors AMM mais avec indications appuyées par des publications de haut niveau, avec des procédures supplémentaires de l'essai avec au maximum un risque ou contrainte mineure.

b. Loi Jardé n°2012-300⁶ du 5 mars 2012 (CSP)

La loi Jardé n° 2012-300⁶, appliquée par son décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016, vient compléter le RE sur des points qui n'étaient pas assez précis ou non abordés (exemple : dispositifs médicaux). Elle vient redéfinir les différentes catégories de recherche retrouvées dans la loi de Santé Publique (2004) qu'elle révisé (révisant elle-même la loi Huriet du 20 décembre 1988).

Plus précisément, la loi Jardé(6) va :

- Remplacer le terme de « recherches biomédicales » par « Recherches impliquant la personne humaine » (RIPH)

- Classifier les RIPH interventionnelles et non interventionnelles selon leurs niveaux de risque et du degré d'intervention pour les participants
- Rendre aléatoire le choix du CPP rapporteur
- Définir les délais d'évaluation pour l'ANSM et le CPP
- Mettre en place un fichier national des volontaires où seront inscrits les participants des EC
- Confier l'autorisation des lieux de recherche hors lieux de soins ou des services hospitaliers hors de leur domaine de compétence à l'ARS.

Trois catégories de RIPH sont définies en fonction de leur niveau de risque et du degré d'intervention pour les participants (figure 1) :

- **1** : intervention sur les personnes, non sans **risque**, non justifiée par sa prise en charge habituelle. Une autorisation de l'ANSM et un avis favorable du CPP (article L.1121-4(7) du CSP) est nécessaire pour débiter les recherches. Un consentement écrit, libre et éclairé, doit être établi par les participants.
- **2** : intervention à **risque** et contrainte **minimes** (définies par l'arrêté du 12 avril 2018). Il est exclu les recherches portant sur les médicaments à usage humain. Seul l'avis favorable du CPP est obligatoire et le consentement libre et éclairé des participants peut être par écrit ou oral (attesté par témoin)
- **3** : recherches non interventionnelles (RNI) **sans risque** ni contrainte, où tous les actes sont pratiqués et les produits sont utilisés dans des conditions habituelles (définies par l'arrêté du 12 avril 2018). L'avis favorable du CPP est obligatoire, et les participants doivent exprimer leur non opposition à ces recherches.

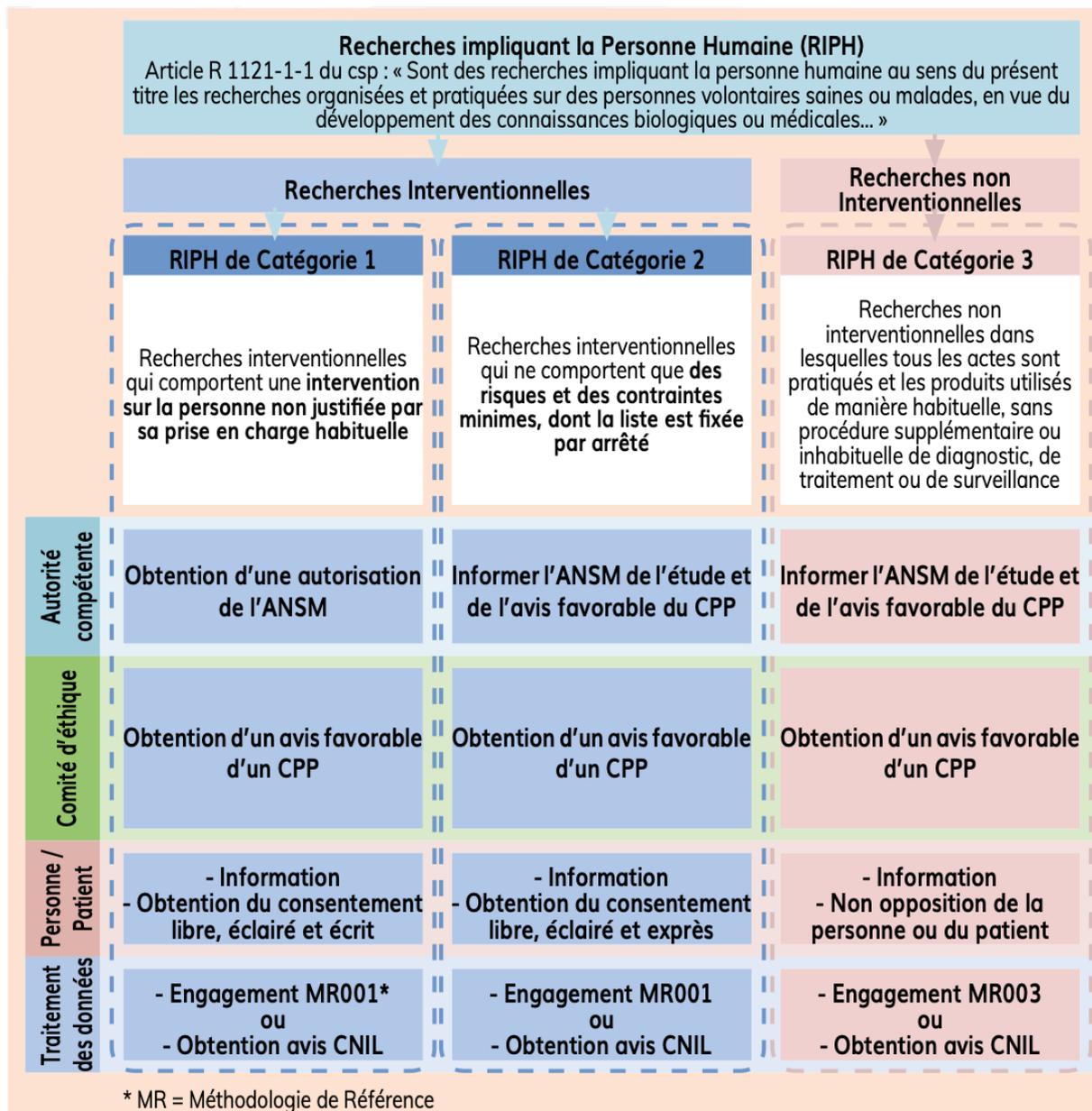


Figure 2. Catégories de recherche et réglementation (Réseau de recherche SFAR)

Autre objectif, le renforcement de la surveillance et de la vigilance :

- Les effets indésirables graves inattendus (EIGI) et faits nouveaux doivent être déclarés sans délai par le promoteur à l'ANSM
- Pour les EC de phase I, tout évènement indésirable grave (EIG) est un fait nouveau
- Les mesures urgentes de sécurité prises par le promoteur sont renforcées.

L'ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016⁸ ajuste les articles du CSP aux nouvelles dispositions du RE, et admet que les dispositions particulières applicables aux EC de médicaments sont régies par le RE n°536/2014⁵ dès la date d'entrée en vigueur des dispositions du RE. Avant cela, c'est la loi Jardé⁶ qui s'appliquent.

En résumé, au niveau du RE n°536/2014⁵ on retrouve les EC de fort ou faible niveau d'intervention correspondant selon la loi Jardé n°2012-300⁶, aux RIPH 1, et les études non interventionnelles (hors EC) correspondant aux RIPH 3. Les RIPH 2 (hors médicaments sauf s'ils ne font pas l'objet de la recherche) n'ont pas d'équivalence dans le RE (figure 3).

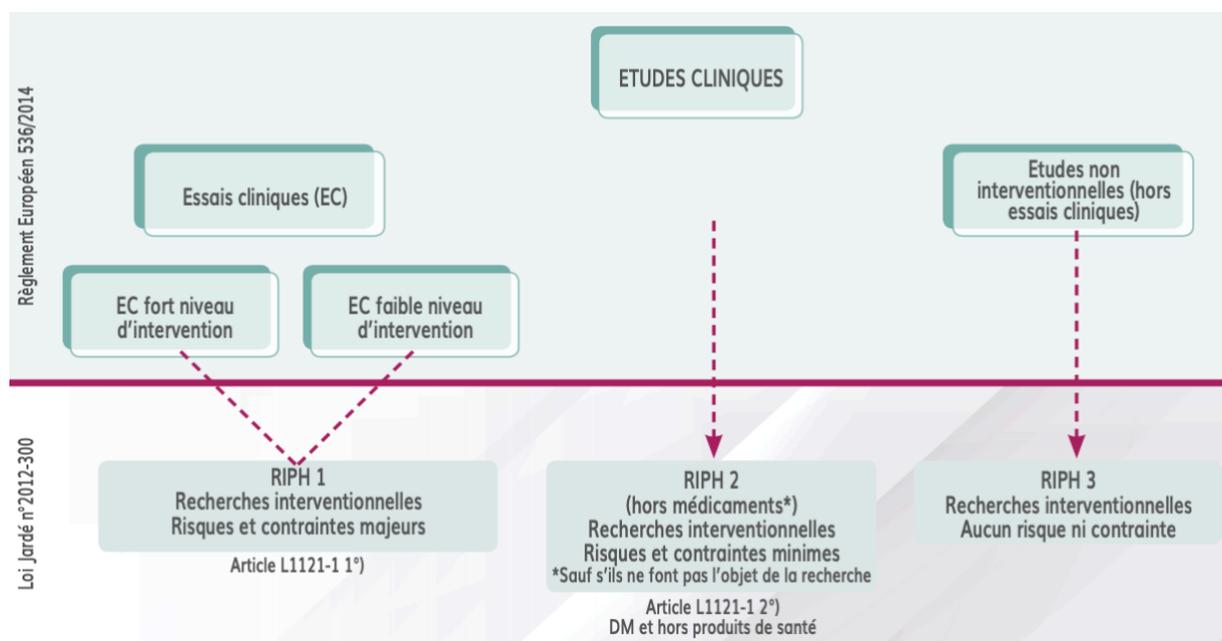


Figure 3. Relations réglementaires entre Loi Jardé et Règlement Européen sur les essais cliniques (Guide professionnel, CPCHU)⁹.

c. Les Bonnes Pratiques Cliniques

Les BPC¹⁰ concernant les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain (décision du 24 novembre 2006) sont les lignes directrices internationales de la conduite d'un EC et fixent les responsabilités et fonctions de tous les acteurs. Elles permettent la protection des droits, de la sécurité et du bien-

être des patients de l'EC, ainsi que la garantie de la validité des données recueillies. Pour cela, se dégagent plusieurs principes généraux :

- L'étude est menée conformément aux principes éthiques
- Les avantages attendus justifient les risques encourus
- Les droits, la sécurité et le bien-être des patients priment sur les intérêts de la science et de la société
- Des informations cliniques et non cliniques sur le produit doivent être disponibles afin de soutenir l'EC
- La recherche doit être scientifique et s'appuyer sur un protocole clair et détaillé
- Le suivi des patients et les décisions médicales relèvent de la responsabilité d'un médecin qualifié
- Les personnes impliquées dans la conduite de la recherche sont qualifiées par leur formation universitaire et continue, et leur expérience
- Le consentement libre du patient est obtenu avant sa participation à l'étude
- Les informations relatives à l'EC sont consignées, traitées et archivées de manière à pouvoir être rapportées, interprétées et vérifiées avec précision
- La confidentialité du patient est assurée
- La production, le traitement et le stockage du ME est conforme aux BPF
- Des procédures sont mises en place afin de garantir la qualité de l'EC.

B. Phase I

La phase I d'un EC correspond à la première administration chez l'homme, sur un faible effectif de volontaires sains à l'exception de l'oncologie, où elle sera menée chez des volontaires malades pour des raisons éthiques (molécules trop toxiques pour une administration à une personne saine)^{1 11}. Elle a pour objectifs d'évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance du ME. Seront donc étudiés ici, la pharmacocinétique (devenir du médicament dans l'organisme), la dose maximale tolérée (DMT) et les différents modes d'administrations possibles. Concernant la dose, elle peut être unique plus ou moins répétée ou bien avec une escalade de

dose. Plusieurs formes galéniques (comprimé, gélule, solution injectable...) et voies d'administration (intra-veineuse, sous-cutanées, per-os...) peuvent être testées.

C. Phase II

La phase II concerne un faible effectif de volontaires sains (IIa) ou malades (IIb), et permet d'évaluer l'efficacité pharmacologique du traitement^{1 11}. La dose minimale efficace (DME) et la forme galénique finale sont déterminées à ce moment-là. Les objectifs sont d'évaluer la sécurité d'emploi à court terme, la DME, la relation dose-effet et concentration-effet, la pharmacocinétique, ainsi que le schéma posologique qui sera utilisé lors de la phase III.

D. Phase III

La phase III est réalisée sur un grand effectif de volontaires malades. Ce sont des études multicentriques (plusieurs centres médicaux différents) et comparatives (comparaison au médicament de référence ou à défaut, placebo). Le rapport bénéfices/risques, la recherche d'éventuelles interactions médicamenteuses, ainsi que l'indication précise sont définies^{1 11}.

Phase	I	II	III
Sujets	Sains (sauf molécules trop toxiques : anti-cancéreux)	Sains (IIa) ou malades (IIb)	Malades
Effectif	Petit (10-100)	Petit	Grand
Durée	Courte (mois)	Courte (mois)	Longue (mois/années)
Schémas	<ul style="list-style-type: none"> - Dose unique répétée ou escalade de dose - Formes galéniques/voies d'administration 	<ul style="list-style-type: none"> - Plusieurs doses - Formes galéniques 	<ul style="list-style-type: none"> - Comparaison au médicament de référence / placebo
Objectifs	<ul style="list-style-type: none"> - Tolérance : DMT - Sécurité d'emploi - Mode d'administration (voie, intervalle, forme galénique) - PK 	<ul style="list-style-type: none"> - DME - Sécurité d'emploi à court terme chez le malade - Relation dose – concentration – effet - PK - Schéma posologique utilisé en phase III 	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacité et sécurité d'emploi - Rapport B/R - Interactions - Indication - Extension d'indication (IIIb)

Tableau 1. Description des phases d'EC.

II. Missions du pharmacien hospitalier dans le cadre de la recherche clinique – exemple du circuit du ME au sein de la PUI de l'Oncopole

A. Réglementation autour du pharmacien dans les EC

Le pharmacien responsable de la PUI investigatrice assure le bon déroulement du circuit du ME : gestion, approvisionnement, détention, préparation et dispensation des ME ou axillaires définis à l'article L.5121-1-1¹², conformément aux dispositions des articles L.5126-1¹³, L.5126-5¹⁴ et L.5126-11¹⁵ du CSP.

L'article L.5126-1¹³ fixe les missions des PUI.

L'article L.5126-5¹⁴ du CSP dispose que la préparation de médicaments doit être réalisé en conformité avec des bonnes pratiques et que ces bonnes pratiques prévoient notamment les modalités de suivi permettant d'assurer la traçabilité des médicaments. En découle les BPP¹⁶ (Décision du 5 novembre 2007 s'appliquant toujours, mais une nouvelle version du 2 août 2023¹⁷ avec la LD3 spécifique aux préparations rendues nécessaires par les RIPH et qui entrera en vigueur le 20 septembre 2023), qui sont les lignes directrices des pharmacies ayant une activité de préparation. Les PUI étant autorisées à réaliser les préparations rendues nécessaires pour les RIPH (Article L.5126-7¹⁸ du CSP) sont donc être soumises à ces BPP.

L'article L.5126-11¹⁵ admet que les modalités d'application du présent chapitre sont déterminées par décret en Conseil d'État.

B. Vie d'un essai clinique de promotion externe

On parle d'EC de promotion externe lorsque le promoteur est extérieur à notre établissement. Il peut être institutionnel ou académique (établissement de santé, par exemple le CHU de Bordeaux est promoteur et le CHU de Toulouse est centre investigateur), ou industriel (lorsqu'une industrie pharmaceutique est promoteur).

a. De la visite de sélection à la mise en place de l'EC

i. Visite de sélection

Le promoteur identifie et contacte l'investigateur (médecin) du centre selon son activité et son potentiel de recrutement. Ensuite, si l'EC concerne une RIPH de catégorie 1 ou 2 la pharmacie sera obligatoirement impliquée. Dès lors, le promoteur prend contact, le plus souvent par mail, avec le pharmacien. Il lui transmet le protocole afin d'évaluer la faisabilité de l'EC. Pour cela, il évalue en lien avec le pharmacien :

- Les caractéristiques/contraintes liées au produit expérimental : MDS, DM, fournis ou non fournis référencé ou non sur le centre, durée de stabilité du ME
- Le volume et les conditions particulières de stockage

- Le nombre de dispensation par patient, le nombre de molécules par dispensation, le nombre d'UT par molécule par patient par dispensation
- Le nombre de patients prévu
- Le système IWRS : à la réception, à l'attribution des traitements, à la confirmation de la dispensation, aux retours patients
- La destruction sur site ou par le promoteur.

Toutes ces informations seront revues plus en détails et confirmées lors de la mise en place.

La visite de sélection de l'établissement peut être réalisée en présentielle ou distancielle (visioconférence). L'équipe promotrice vérifie si l'établissement dispose des ressources (locaux, équipements, logistiques, certification, personnels...) nécessaires pour mener l'EC conformément aux exigences du protocole et à la réglementation.

ii. Convention unique – grille des coûts et surcoûts

Une fois l'établissement sélectionné comme lieu de recherche le promoteur transmet une proposition de convention intégrant la grille des coûts et surcoûts revue par le centre coordonnateur en charge d'établir la grille applicable dans les centres associés. La DRI de l'établissement transmet cette grille au pharmacien qui peut alors apporter des révisions si nécessaire (à savoir qu'en tant que centre associé, la marge de révision sera moindre puisque déjà prévue par le centre coordonnateur).

Lorsque le promoteur est industriel, cette grille est standardisée, conformément à l'Arrêté du 28 mars 2022 relatif au Décret n°2016-1538 du 16 novembre 2016¹⁹, fixant le modèle de convention unique prévu à l'article R. 1121-3-1 du CSP²⁰. Dans le cadre d'un promoteur institutionnel, une grille nationale, plus souple que celle présente dans la convention unique, sert de trame au PH du centre investigateur

Les PH des centres investigateurs vérifient que la grille est correcte, c'est-à-dire que tous les actes qui devront être réalisés par la pharmacie sont répertoriés et correctement évalués. Dans cette grille (ou Annexe 2) on retrouve globalement les mêmes actes, à savoir :

- Le forfait pharmaceutique 1^{ère} année
- Le forfait pharmaceutique année supplémentaire (une année est comptée dès lors qu'une nouvelle année est entamée)

- La destruction : au fil de l'eau ou par campagne
- Les conditions particulières de conservation : une condition par zone de stockage (ex : un frigo et un ambiant donneront un coefficient de deux)
- L'étiquetage ou ré-étiquetage : coefficienté par tranche d'UT (<10, entre 10 et 50 et > 50)
- La réalisation d'actes IWRS, c'est-à-dire la traçabilité sur le système IWRS du promoteur d'un acte tel que la réception, l'attribution du traitement au patient, la dispensation, les retours.
- La réception (le retour du conditionnement de livraison compte comme un acte de réception supplémentaire).
- La reconstitution / préparation de médicaments / assemblage de DM conditions non stériles
- La constitution et stérilisation d'un plateau normalisé (DM)
- Les audits (ne sont pas concernées les inspections des autorités compétentes. Et non applicable pour les DM)
- La traçabilité spécifique (DMI, MDS, stupéfiants), en forfait pour la totalité de l'EC
- Le référencement et saisie d'un protocole dans le logiciel de prescription
- La fourniture de produit de santé : dans le cadre de médicament (expérimental ou non) non fourni par le promoteur. Le remboursement prend en compte le prix d'achat et temps pharmacien (achat, approvisionnement, gestion pharmaceutique du médicament ou DM expérimental ou non expérimental). Il se fait par ligne de commande ou système complet pour un DM
- La formation (basée sur le temps pharmacien ou temps PPH) : chaque formation par personne est comptabilisée
- Le stockage, archivage pour la PUI : comptabilisé par année

Une annexe pour les contreparties (applicables une fois pour toute l'étude) peut être présente, elle est alors spécifique à un centre investigateur. On y retrouve :

- Établissement des surcoûts pharmaceutiques par l'établissement coordonnateur
- Le forfait PUI certifiée ISO9001

- Le forfait spécifique au maintien à l'aveugle (essais avec préparation)
- Le forfait archivage des documents (si non présent dans la l'Annexe 2)
- Le forfait pour l'organisation de l'approvisionnement des produits pharmaceutiques référencés au CHU
- Le forfait par patient pour l'organisation des retours au promoteur
- Le forfait pour l'organisation des conditionnements de transports (type dryshipper)
- Le forfait logistique pour l'acheminement des traitements entre des sites éloignés (envoi vers Rangueil, Larrey, Purpan)
- Le forfait pour formation en e-learning de formation du pharmacien (par formation) : à comptabiliser si non présent dans l'annexe 2
- Le forfait pour formation en e-learning de formation du PPH (par formation) : à comptabiliser si non présent dans l'annexe 2
- Le forfait procédure spécifique au maintien à l'aveugle : tarif à évaluer selon l'étude, par nombre de préparation et patients attendus
- Le forfait petit matériel : concerne les frais engendrés par le matériel nécessaire à l'administration du ME (poche de solvant, seringue utilisée lors de la préparation, compresse etc).

Le pharmacien renseigne quels actes seront réalisés par la pharmacie (d'après le protocole et la BI) et quels forfaits sont applicables. Si des coûts ne sont pas pris en compte, il est possible d'en faire part au promoteur. Dans le cas d'un centre associé, il devra transmettre au centre coordonnateur sa révision puisque seul ce dernier peut initier un avenant à la convention. Une fois les deux parties d'accord, la convention unique (dans laquelle est présente la grille des coûts et surcoûts), équivalant à un contrat, est signée par le promoteur et le directeur du centre investigateur.

iii. Autorisation des autorités compétentes et déclaration d'ouverture

Le promoteur émet une lettre déclarant l'ouverture de l'EC sur le centre, après autorisation des autorités compétentes réglementaire (ANSM) et éthique (CPP) et avis favorable du CNIL. Le Pharmacien vérifie que tous les documents officiels réglementaires soient présents (Article R21123-70²¹ du CSP) : protocole et résumé,

convention signée, brochure investigateur (RCP du ME), autorisations des autorités compétentes, assurance.

iv. Mise en place

La visite de MEP est faite par le promoteur, dans l'établissement investigateur, en présence de l'équipe investigatrice : l'investigateur principal +/- les co-investigateurs, les infirmières de recherche clinique, l'ARC investigateur et le pharmacien.

Avant cette visite, le pharmacien doit être en possession des documents officiels (Protocole et résumé, BI), de l'accord de l'ANSM, de l'avis favorable du CPP, de l'attestation d'assurance, du circuit du ME et de la convention signée.

L'équipe promoteur procède à la formation de l'équipe investigatrice en abordant :

- Le protocole et résumé : objectifs de l'étude, description et circuit des ME, critères d'inclusion et d'exclusion des patients, la méthodologie, les procédures d'administration de traitements, les paramètres clinico-biologiques à contrôler etc
- La brochure pour l'investigateur (BI) : informations cliniques et non cliniques sur le ME tel que la composition, le mode d'administration, la/les posologies, les effets indésirables potentiels, les précautions etc.
- Formation et documentation des procédures si nécessaires, notamment pour les plateformes de saisie des données, de génération d'IWRS, souvent spécifique à chaque promoteur. Ces plateformes servent d'interface pour la traçabilité de chaque venue des patients, sur laquelle on retrouve l'e-CRF (saisie des données patients) et l'IWRS (circuit du ME et étapes du process avec notamment les inclusions +/- randomisation des patients, gestion de l'aveugle ou encore attribution de traitement).

Le pharmacien peut alors créer le protocole sur le logiciel de prescription Chimio©. Un protocole par bras, par molécule, par dosage, par schéma d'administration, ou encore par groupe de poids, peut être paramétré en fonction de la complexité du schéma thérapeutique.

A l'issue de la mise en place, le pharmacien rédige la fiche technique spécifique de l'EC (aussi appelée fiche d'aide à la dispensation ou mode opératoire interne en

fonction des établissements). Elle permet de guider les pharmaciens, internes et préparateurs sur chaque étape pharmaceutique de l'essai. On y retrouve un résumé des informations nécessaires à la réalisation des étapes pharmaceutiques dans le cadre de l'essai clinique :

- Contact : de l'ARC promoteur, ARC investigateur, investigateur principal et investigateur coordonnateur sur notre site
- La date de visite de sélection (si applicable) et la date de mise en place, avec le nom du pharmacien présent
- Identification de l'EC : nom expérimental et n° interne, inutilité de l'EC, n° de centre, n° EudraCT
- Objectif de l'EC
- Méthodologie : Phase de l'étude, contrôlée, randomisée, ouvert/aveugle (avec précision si la pharmacie est en aveugle), nombre de patients prévus
- Description de la/les molécule(s) à l'essai
- Médicaments / DMS fournis et non fournis en précisant pour chacun le nom de la molécule, le dosage, la forme, le conditionnement, le mode de conservation, ainsi que des précisions concernant le poids à utiliser pour le calcul de la dose à administrer (utilisation du poids de la baseline jusqu'à x % de variation) et si la surface corporelle est capée
- Schéma de traitement
- Modalité d'administration : plan de prise, stabilité
- Concession de posologies / arrêt de traitement : précision sur les paliers de concessions et les modalités d'arrêt de traitement
- Modalité de randomisation (si applicable)
- Modalité de dispensation / attribution des traitements : permet de savoir si un acte IWRS doit être réalisé et s'il est nécessaire de mettre en aveugle les traitements
- Modalité de préparation : décrit les détails des modalités de préparation du ME : reconstitution, dilution, durée de stabilité, modalités de conservation de la préparation, les modalités de préparation en elles-mêmes (si

présence d'une particularité telle qu'un retrait de volume), la présence d'un DM spécifique (ICU, filtre...)

- Traçabilité / gestion des traitements : information sur la comptabilité des traitements ainsi que sur la gestion des retours
- Modalité de réapprovisionnement : automatique ou non automatique. Si le réapprovisionnement est non automatique, la procédure est entièrement décrite (exemple : par mail, sur la plateforme IWRS...)
- Modalités de réception : précise si un contrôle de température est nécessaire, si un retour du conditionnement de livraison est demandé ainsi que la procédure (par quel transporteur passer etc).
- Déclaration des excursions de température : précise à partir de quel seuil nous devons déclarer l'excursion ainsi que les documents spécifiques à transmettre le cas échéant
- Particularité de l'essai : si applicable
- Procédure IWRS : récapitule pour quelles étapes la réalisation d'un acte sur le système IWRS est demandée.
- Détails annexes au protocole.

b. Circuit du ME

i. Commande

Une fois l'EC mis en place, l'établissement reçoit la première commande. Pour le réapprovisionnement, il existe plusieurs modes de fonctionnement :

- Automatique : se fait grâce aux IWRS (attribution d'un ME donné à un patient donné de manière informatique via une plateforme propre au promoteur), permettant une comptabilité en temps réel du stock global de l'EC. L'approvisionnement peut être déclenché dès qu'un seuil minimal est atteint ou bien à chaque attribution d'un traitement pour un patient donné.
- Non automatique : la PUI gère son stock en autonomie. Les PPH passent les commandes auprès du promoteur via un formulaire spécifique à retourner par mail ou directement sur l'IWRS, avec traçabilité dans la gestion de stock, pour les produits fournis ; pour les produits non fournis mais répondant à la définition du ME ou des médicaments associés, le réapprovisionnement se fait selon les modalités habituelles des

médicaments commercialisés (achat auprès du service d'approvisionnement de la PUI et via les marchés hospitaliers en vigueur, puis remboursés par le promoteur).

- Plus rarement, il est possible d'avoir un nombre prédéfini de livraison par an.

La PUI doit s'assurer, même pour les ré approvisionnements automatiques, d'avoir suffisamment de stock en anticipation des prochaines venues des patients afin de pouvoir dispenser la totalité du traitement lorsqu'il se présentera.

ii. Réception

La réception de chaque commande de traitement est effectuée par la PUI. On distingue deux types de réception : traitement fournis par le laboratoire et traitement non fournis.

Pour les traitements fournis, le PPH suit une check-list de réception des commandes pour un EC. Doit être contrôlé :

- L'intégrité du conditionnement de transport puis du conditionnement secondaire et primaire des traitements
- La concordance entre le BC, le BL, et du contenu du colis (nom de l'EC, la molécule, la quantité, le dosage, le numéro de lot et date de péremption)
- La conformité de l'emballage primaire : chaque flacon doit être étiqueté avec les informations nécessaires à son identification (à minima : nom de l'EC, désignation de la molécule, numéro de lot, date de péremption)
- Les conditions de transport : récupération et impression de la courbe de T° à partir du TempTale© présent dans le conditionnement, puis vérification de la conformité et mise en quarantaine si présence d'un problème
- La présence du certificat de libération de lot (si réception d'un nouveau lot jamais réceptionné)

Si tout est correct, le PPH procède à la réception informatique sur la gestion de stock propre à l'EC (fichier Excel spécifique de l'EC, interne à l'unité des EC, et qui génère un n° d'ordonnancier), sur le logiciel CHIMIO© (permettant la sortie informatique automatique à chaque dispensation) et sur la base ACCES (permettant la facturation, réalisée par l'assistante administrative). Certains nécessitent une confirmation de réception par le système IWRS. Le conditionnement de livraison est

soit jeté, soit retourné au promoteur. Le PPH signe et date le BL, reporte le n° ordonnancier sur la check-list, puis tous les documents de la réception (BC, BL, certificat de libération de lot le cas échéant, check-list de réception) sont mis dans le classeur de l'EC.

En cas de conditions de stockage non respectées ou d'absence d'un document (BL ou certificat de libération de lot), un mail est fait à l'ARC promoteur et les UT sont **mises en quarantaine** dans l'attente de son retour. Cette dernière sera levée sur décision du promoteur uniquement, et la réception pourra être poursuivie.

Concernant les réceptions de traitements non fournis, on procède aux vérifications de la concordance le BL, le BC et le contenu du colis. Les boîtes sont également étiquetées au nom et au numéro interne de l'EC afin de permettre son identification et son rangement adéquat. Les documents originaux sont conservés dans le classeur de l'étude et une copie du BL et BC est transmise au pharmacien afin qu'il procède à la facturation auprès du promoteur.

iii. Stockage

Les traitements sont stockés dans une zone dédiée à accès sécurisé et dotée d'un système d'enregistrement de température, avec un emplacement défini par EC, par molécule puis par dosage. Il est nécessaire d'avoir des équipements adaptés afin de permettre un stockage aux différentes températures possibles (ambient, frigo et congélateur), sans oublier que certaines molécules doivent être conservées à l'abri de la lumière.

En cas de conditions de stockage non respectées, le pharmacien doit en informer le promoteur dans les plus brefs délais afin d'avoir un retour quant à la conduite à tenir. En attendant, les traitements sont placés en quarantaine.

iv. Préparation

Une fois le patient inclus dans l'EC, les investigateurs prescrivent selon le protocole dans le logiciel de prescription ou exceptionnellement sur support papier. Le pharmacien valide pharmaceutiquement l'ordonnance papier ou informatisée en se basant sur le protocole de l'EC. Il vérifie plusieurs paramètres, en se référant à la fiche technique de l'EC et au dossier informatisé du patient (Orbis© ou Trakcare©) :

- Le patient doit être inclus, dans le bon EC, le bon bras si l'essai en comporte plusieurs, avec présence d'un numéro d'inclusion. Son poids et sa taille sont également contrôlés.
- La molécule prescrite et son dosage, ainsi que le schéma d'administration
- L'inter-cure, si applicable
- La clinique : état général du patient, présence d'effets indésirables
- La biologie : principalement la fonction rénale et hépatique, NFS et CRP
- Si besoin de faire un IWRS : il faut se rendre sur la plateforme dédiée à cela (spécifique au promoteur), afin d'attribuer un numéro IWRS à chaque flacon nécessaire à la préparation du traitement

A l'IUCT – Oncopole, les prescriptions sont anticipées pour être validées pharmaceutiquement la veille de la venue du patient afin de permettre un plus grand volume de préparations, un flux continu de production sur la journée plus importante tout en réduisant au maximum le temps d'attente des patients grâce à une meilleure organisation de l'unité.

L'IWRS est numéro unique attribué à un flacon ou un numéro de lot. Il permet de tracer quel flacon a été donné à quel patient, à quelle date et ainsi d'avoir une traçabilité et sécurité accrues. Il permet aussi au promoteur d'avoir un visuel à distance sur le stock de l'EC dans chaque établissement investigateur, et donc d'anticiper les envois de traitements.

La fiche de fabrication de chaque molécule injectable, nécessitant une préparation peut alors être éditée par le PPH coordonnateur qui va vérifier la date de fabrication, que le contrôle vidéo par DrugCam soit coché, que le n° de lot proposé dans le logiciel Chimio© corresponde au n° de lot en cours dans la gestion de stock et que le n° IWRS correspondent bien à ce lot. Il est possible d'ajouter tout commentaire spécifique (notifié dans la fiche technique) concernant la préparation ou la dispensation. Une fois édité, le coordonnateur va planifier la préparation en fonction de l'arrivée du patient dans le service, du type d'hospitalisation, du protocole et de la stabilité du traitement. Sur ce plan on retrouve (annexe 1) :

- Une en-tête détachable correspondant à la double étiquette. Une sera apposée sur la préparation pour identifier la chimiothérapie et l'autre permettra à l'IDE administrant le traitement de garder une traçabilité dans son service.
- Date et heure de préparation puis de péremption
- N° ordonnancier
- Service où sera livré le traitement
- Prescripteur (nom, prénom)
- Patient (nom, prénom, date de naissance et IPP)
- Cycle et jour de la chimiothérapie
- Protocole dans lequel est inclus le patient
- Voie d'administration
- Molécule (nom et dosage)
- Solvant de reconstitution et n°de lot
- Volume final de la préparation
- Lieu de production (n° de l'isolateur)
- Plan de fabrication en lui-même : spécialité, dosage, n°lot, volume, solvant, volume à prélever et dose utilisée
- Stabilité : jusqu'à quelle date et heure, dans quelle condition de conservation (ambiant, +2 et +8°, à l'abris de la lumière...)
- Précision si un mode opératoire particulier est nécessaire
- Zone de commentaire : par exemple, c'est ici que l'IWRS sera notifié, ou si besoin d'un DM spécifique
- Pharmacien ayant validé l'ordonnance (nom, prénom)
- Préparateur ayant préparé le plateau
- Préparateur ayant réalisé la préparation

Le plateau de la préparation est réalisé par un PPH, qui vérifie la concordance entre la fiche de fabrication et l'ordonnance (ainsi que le mail d'attribution du n°IWRS si présent), que le n° IWRS du flacon soit bien celui attribué par la plateforme, et que la préparation sera toujours stable à l'heure de la fin de l'administration prévue. Le PPH

trace sur la fiche de fabrication la date et heure de dispensation, la molécule, dosage, et quantité délivrée, le numéro de lots et date d'expiration, le numéro d'ordonnancier attribué, son nom et signe.

Le plateau contient la double étiquette identifiant le patient et la préparation, la fiche de fabrication, le(s) flacon(s) nécessaire(s) à la préparation, et un DM particulier s'il est requis (exemple : tubulures spécifiques). Le tableau de gestion de stock est rempli (date, identité, IWRS, cycle et jour, quantité dispensé et n° ordonnancier qui est à reporter sur la fiche de fabrication). Ce plateau est transmis via un SAS communiquant entre la salle non stérile et la ZAC de préparation dédiée. Le PPH présent dans la ZAC peut alors sortir la poche de solvant et la seringue au volume adapté à ce qui sera à prélever. Les dispositifs de préparation, gants, champs et compresses sont déjà dans l'isolateur. Après une étape de stérilisation (10 minutes dans notre cas), la préparation est réalisée à l'aide du logiciel DrugCam©, qui guidera le PPH tout en réalisant un double contrôle vidéo-numérique (caméra). La préparation finie passe ensuite, via le SAS de sortie produits, en salle de dispensation non stérile.

v. Dispensation

Cas des formes injectables

Le pharmacien assure un double contrôle des différentes étapes sur DrugCam©, et libère la préparation afin qu'elle puisse être mise en glacière de température adaptée (identifiée à l'UA du service destinataire), qui sera scellée puis scannée pour une traçabilité complète. Les envois sont regroupés par horaire afin d'optimiser la gestion logistique, avec une navette toutes les heures (de 8h à 17h).

A savoir qu'il existe quelques exceptions (placebo ou préparation complexe non paramétrable dans CHIMIO) où la libération ne se fait pas sur DrugCam© mais uniquement par double contrôle visuel.

Pour la traçabilité :

- Papier : l'ordonnance papier comportant la traçabilité écrite de la dispensation, la fiche de fabrication et le mail d'inclusion ou d'attribution IWRS si applicable, sont rangés par patient, dans un classeur correspondant à l'EC.

- Informatique : changement de l'état « préparé », puis « contrôlé » à « dispensé » sur le logiciel Chimio©.

Cas des formes orales ou ne nécessitant pas de préparation

Le PPH sort physiquement et informatiquement du stock le traitement prescrit, en vérifiant la concordance entre les informations présentes sur le conditionnement primaire, secondaire, l'ordonnance, et la gestion de stock (cohérence avec les dernières dispensations). Toute la dispensation est tracée sur l'ordonnance imprimée (papier ou informatisée) de la même manière que pour les préparations injectables. Une checklist de contrôle est suivie afin d'assurer au maximum la sécurisation de la dispensation, puis un double contrôle visuel par un autre membre de l'équipe est effectué (PPH, interne ou pharmacien).

Si le patient est hospitalisé le traitement est mis en glacière (scellée et scannée) et envoyé dans le service clinique dans lequel le patient est hospitalisé. Dans le cas contraire, le traitement est dispensé directement au patient qui vient le récupérer à la pharmacie. La traçabilité papier et informatique suit le même procédé que pour les préparations injectables.

vi. Retour

Les patients d'un EC ont l'obligation de retourner tous leurs traitements, y compris les boîtes vides, afin d'avoir une comptabilité optimale à la fin de l'étude et une traçabilité de l'adhésion du traitement par le patient.

A chaque nouvelle visite, les boîtes (vides ou non) du cycle précédent doivent être retournées. Cela peut se faire directement aux rétrocessions ou via les IDE du service dans lequel les patients se rendent.

Chaque retour est identifié en inscrivant dessus l'EC, les initiales et/ou n° d'inclusion du patient et la date de retour. Le PPH comptabilise et trace sur un document spécifique combien de comprimés ou gélules ont été retournés puis stocke les retours dans une zone dédiée. Il pré-complète ensuite un certificat de destruction qui devra être validé par l'ARC promoteur lors de la prochaine VM. C'est uniquement après approbation du promoteur lors de cette VM, que les traitements pourront être détruits. L'ARC promoteur organise le retour au promoteur pour destruction ou autorise la PUI à la mise en destruction sur site.

Concernant les formes injectables, les flacons utilisés, sont mis à destruction sur site immédiatement après leur utilisation et une attestation de mise en destruction est signée par le pharmacien le jour-même de son utilisation.

vii. Gestion des stocks

La gestion de stock est faite, à l'IUCT, grâce à un tableur Excel, propre à chaque EC, mais suivant la même trame principale : chaque mouvement est comptabilisé au moment de l'acte qui lui correspond, c'est-à-dire que l'entrée en stock est faite à la réception, la mise en quarantaine lors de la mise en quarantaine, la sortie lors de la dispensation etc.

A cela s'ajoute la gestion des périmés avec l'extraction au premier jour de chaque mois de tous les UT (PO et injectable), périmant à la fin du mois débutant. La première semaine du mois est consacrée au retrait des UT PO (étant donné qu'ils ne pourront pas être dispensés pour un nouveau cycle, qui terminera après la date de péremption), et la dernière semaine du mois aux UT injectables (étant dispensé pour un seul jour, il est possible de dispenser jusqu'à la fin du mois de péremption en cours). Les UT sont mises en quarantaine dans une enveloppe scellée, un certificat de destruction est pré-établi puis les UT sont rangées à l'emplacement habituel de l'EC jusqu'à accord de l'ARC pour mise en destruction, lors de sa VM.

c. Gestion de stocks, Monitoring, gestions documentaires et amendements, clôture

i. Monitoring

Le monitoring correspond au suivi de l'EC. Pour cela, des visites réalisées par l'ARC promoteur ont lieu à la PUI afin de s'assurer du respect des droits de la sécurité et de la protection des patients, que la recherche est conduite selon le protocole et la loi, ainsi que de la conformité des données. Chaque visite est préparée en amont par un PPH qui va mettre à disposition :

- Le classeur de l'EC contenant la traçabilité papier des commandes, réceptions, dispensations et les documents officiels en version papier tels

que le protocole, la BI, les autorisations de l'ANSM et du CPP, les avenants)

- Le fichier de gestion de stock (traçabilité informatique) imprimé
- Les certificats de destruction en attente de signature par l'ARC pour les retours ou périmés.

Le PPH contrôle la cohérence entre le stock informatique investigateur (se basant sur la gestion de stock de l'EC), le stock informatique promoteur (extraction à partir de leur plateforme IWRS) et le stock physique présent sur le site. En cas d'erreur, le PPH et l'ARC vont rechercher la cause et rectifier la divergence.

Concernant les retours patients et les périmés, il y a deux cas de figures :

- Mise en destruction sur site : l'ARC valide le certificat de leur mise en destruction. Ces déchets cytotoxiques doivent être éliminés en suivant la filière spécifique aux déchets dangereux garantissant une incinération à 1200°C. Ils sont placés dans une DASRI qui sera elle-même stockée dans un collecteur en carton « déchets dangereux ».
- Retour promoteur : le PPH prépare le carton de retour avec les UT.

Des codes d'accès au logiciel MySirius© peuvent être fournis aux ARC afin qu'ils puissent accéder aux courbes de température des zones de stockages des UT de leur EC quand ils le souhaitent et sur les périodes choisies.

Après la VM, un compte rendu est rédigé par l'ARC sur les points vérifiés et les potentielles actions correctives à mettre en place.

La gestion quotidienne des monitorings comprend aussi la gestion des mails des ARC se rapportant au monitoring (exemple : question sur le stock), à la correction de documents où une erreur a été trouvée, au rangement des dossiers sortis pour les monitorings de la journée, ainsi qu'au suivi des températures (via le logiciel MySirius©). Chaque matin, une extraction des données de toutes les sondes des EC est faite. Si une excursion a eu lieu, le PPH la déclare au promoteur, dans l'attente de son retour pour la conduite à tenir.

ii. Gestion documentaire

La gestion documentaire correspond au rangement de tous les documents réceptionnés ou générés au cours de l'EC, dans le classeur ou les dossiers

concernés. A l'IUCT-Oncopole, cette étape est réalisée par les assistantes administratives qui enregistrent dans la Base Access dédiée aux essais cliniques :

- La date de réception
- La nature exacte des documents reçus.

Les courriers susceptibles de contenir une information de nature à modifier le circuit pharmaceutique sont systématiquement visés par un pharmacien de l'unité (modification substantielle ou amendement, manuels pharmacie ou autre document concernant la gestion du ME, BI...) qui trace à son tour la date de lecture dans la base access.

iii. Gestion des amendements

Les PH doivent analyser chaque amendement afin d'évaluer l'impact sur le circuit pharmaceutique et d'effectuer les éventuelles modifications apportées.

iv. Audits et inspections

Les audits et inspections ont pour but de démontrer que l'EC est mené conformément au protocole, aux dispositions législatives réglementaires en vigueur et aux BPC.

Les caractéristiques comparatives des modalités pharmaceutiques d'un audit et d'une inspection dans le cadre d'un essai clinique sont résumées dans le tableau 2⁹.

	AUDIT	INSPECTION
Objectifs et principes	Démontrer que l'étude est conduite conformément au protocole, aux procédures préétablies, aux BPC et dispositions législatives et réglementaires en vigueur et que les données collectées sont fiables	
	Le promoteur est responsable de la MEP et du suivi d'un système qualité	Contrôler, valider ou invalider les résultats d'un essai, les sites d'investigations, les investigateurs et/ou le promoteur
Organisme déclencheur	Promoteur	Autorités compétentes : ANSM, EMA, FDA...
Conduite par	Auditeurs mandatés par le promoteur, en général de leur département Assurance Qualité ou auditeurs externes L'ARC moniteur est le plus souvent présent	Inspecteurs des autorités compétentes Le promoteur (ARC ou autre) n'est pas présent, mais est informé de la visite
Critères de déclenchement	Médicament étudié ou indication présentant une innovation particulière Ecarts ou déviations protocolaires, file active de patients importante Données incohérentes, manquantes, anciennes, contradictoires... Dépôt de dossier d'AMM	
Quand ?	En cours ou après la fin de l'étude	
Programmation	Annoncée ou définie à l'avance avec programme et calendrier de la visite	
	Par l'auditeur Préparation avec l'ARC moniteur	Par les inspecteurs
Déroulement général à la pharmacie	Phase préalable d'ouverture : rencontre avec les équipes pharmaceutique et soignantes Vérification du dossier de l'étude avec l'ensemble des documents mis à jour requis Visite des locaux, vérification des équipements, du matériel	
Rôle du pharmacien	Préparation importante : Disponibilité des équipes (blocage du calendrier) Organisation de l'accueil, des interventions Mise à disposition des documents de l'étude Réponse aux questions et demande d'informations complémentaires Prévoir une salle de travail/réunion dédiée	
Résultats/ rapport	Rapport préliminaire : informations recueillies + constatations => écarts formulés => classification selon gravité : critique, majeur, mineur Réponses des audités/ inspectés dans un plan d'actions Rapport final	
	Rarement transmis	=> envoyé aux autorités compétentes => certains écarts (majeurs/critiques) peuvent donner lieu à des sanctions administratives ou des poursuites pénales

Tableau 2. Les caractéristiques comparatives des modalités pharmaceutiques d'un audit et d'une inspection dans le cadre d'un essai clinique (Guide professionnel, CPCHU)⁹.

v. Clôture et archivage

L'EC peut être clôturé pour plusieurs raisons : une fois le suivi des patients terminé, par mesure anticipée, ou bien conformément à ce qui était prévu par le protocole.

Une visite de préclôture à lieu afin que l'ARC promoteur vérifie que tous les documents officiels et leurs amendements soient présents en version papier, et s'assure que toutes les unités thérapeutiques réceptionnées sur le centre soient administrées ou détruites (comptabilité des traitements nominative et globale, les

certificats de mises en destruction, absence de retour patient, absence de stock physique et informatique). Le but est de s'assurer de l'adhésion du patient et qu'aucune UT ne puisse plus être utilisée. S'il reste des UT, elles seront soit retournées au promoteur soit détruites sur site.

Lors de la visite de clôture, il est présenté à l'ARC promoteur la courbe de température depuis la dernière VM (s'il y avait un stock restant), et si la visite de préclôture n'a pas été faite, il devra effectuer les vérifications concernant les documents officiels et les UT. Pour finir, le procès-verbal de clôture doit être signé par le pharmacien et l'ARC promoteur. L'EC est alors en attente de d'archivage.

Le pharmacien établit la facture finale au moment de la clôture (à savoir qu'il est possible, sur demande de la DRI, d'établir des factures intermédiaires) en se basant sur la grille initiale de la convention signée au début de l'EC ou lors d'un avenant, et ne peut facturer que les actes qui y sont pris en compte. La facturation peut être très longue en fonction des EC. En effet, il faut comptabiliser, pour chaque catégorie d'actes (exemple : la dispensation, faire un IWRS, la préparation, le ré étiquetage, la réception, etc...) le nombre qui a été réalisé. Il faut donc faire tout l'historique de l'EC. Cette facturation est transmise à la DRI du centre investigateur qui regroupe la facturation de tous les services participants et transmet au promoteur.

La réception de la lettre de clôture du promoteur officialise la fermeture de l'EC sur le centre, et les dossiers papier et informatique peuvent alors être archivés. Le stockage des dossiers peut se faire sur site ou chez un prestataire. Conformément à l'article 58 du RE n°536/2014⁵, le promoteur et l'investigateur conservent le contenu du dossier permanent de l'EC pour une période d'au moins 25 ans après la fin de l'EC, sauf si d'autres dispositions du droit de l'Union exigent une durée d'archivage plus longue. Concernant les MDS, conformément à l'Arrêté du 8 novembre 2006²² en application de l'article R. 1123-61 du CSP²³, la durée d'archivage est de 40 ans.

C. Vie d'un essai clinique de promotion interne

La promotion interne correspond à l'activité relative à la gestion des ME d'un EC pour lequel le promoteur est l'établissement dont dépend la PUI. Celle-ci joue alors le rôle de pharmacie coordinatrice et sera en charge de tous les aspects du circuit du ME pour l'ensemble des centres investigateurs qui participeront à l'EC.

a. Conceptualisation du projet et analyse de faisabilité

Dans un premier temps, le protocole (dans lequel est décrit le circuit du ME), et le dossier du ME sont établis. Le pharmacien vérifiera la faisabilité côté PUI, et pourra intervenir quant à la faisabilité sur divers aspects :

- Typologie : monocentrique (durée prévisionnelle de l'étude, nombre de patients prévus, randomisé, ouvert/aveugle), multicentrique (nombre de centre, durée prévisionnelle, nombre de visites)
- Technique : locaux, équipements, conditionnement et stockage, commandes des médicaments, DM spécifiques...
- Organisationnel : rythme d'inclusion, durée de traitement, fréquence de dispensation / préparation, transport sur un autre site, urgence possible, stabilité du ME
- ME : DCI, dosage, forme, conditionnement unitaire/flaconnage
- Traitement comparateur : placebo ou traitement commercial, forme, dosage, conditionnement
- Produits de santé annexes
- Humain : moyens supplémentaires, formation particulière, étude de stabilité à réaliser si besoin
- Éthique : mise en insu, sécurité du patient
- Pertinence clinique

Une grille est établie pour les coûts et surcoûts concernant la PUI, en se basant sur celle standardisée propre à l'établissement promoteur. Elle est transmise à l'ensemble de l'équipe promoteur.

Cela permet de dimensionner le budget qui sera intégré aux dossiers déposés lors d'appels à projet ou soumis à négociations aux éventuels partenaires industriels.

b. Comité scientifique d'évaluation des projets internes

Le comité scientifique d'évaluation des projets internes permet d'émettre un avis sur les projets internes. Le pharmacien peut rediscuter de la faisabilité pharmaceutique de l'EC à ce moment-là.

c. Élaboration du dossier du médicament expérimental

Le pharmacien est chargé soit :

- D'élaborer le dossier pharmaceutique du ME selon les données fournies par le laboratoire fabricant ;
- Soit de contrôler d'un point de vue qualité et pharmaceutique le DME : dans le cadre d'un ME fourni par un sponsor et possédant déjà un DME. Ceci correspond à la majorité des cas.

Cette tâche est réalisée en suivant les procédures pour la constitution et le traitement des demandes de RIPH portant sur les médicaments selon la Loi Jardé(6).

La **première partie** concerne les données relatives à la qualité pharmaceutique, chimique et biologique en regroupant les informations concernant :

- la substance active : informations générales (nomenclature, structure, propriétés générales), fabrication (fabricants, description du procédé de fabrication et des contrôles en cours, contrôles des matières, étapes critiques et produits intermédiaires, validation et/ou évaluation de procédé, développement du procédé de fabrication), caractérisation (élucidation de la structure et autres caractéristiques, impuretés), contrôle de la substance active, étalons et substances, système de fermeture du conditionnement, stabilité.
- le produit fini : description et composition, développement pharmaceutique (constituant du produit fini, formulation, description du développement du procédé de fabrication, systèmes de fermeture de conditionnement, qualité microbiologique, compatibilité), fabrication, contrôle des excipients (spécifications, procédures analytiques, validation des procédures analytiques, justification des spécifications, excipients d'origine animale ou humaine, excipients nouveaux), contrôle du produit fini (spécifications, procédures analytiques et validation, analyses de lots, caractérisation des impuretés, justification des spécifications), étalons et substances/préparations de référence, système de fermeture de conditionnement, stabilité.
- Annexes : installations des équipements, évaluation de la sécurité virale et excipients nouveaux.

La **deuxième partie** concerne les données non cliniques :

- Pharmacologie : pharmacodynamie (PD) 1^{ère} et 2nd, pharmacologie de sécurité, interactions PD
- Pharmacocinétique (PK) : méthodes analytiques et rapports de validation, absorption, distribution, métabolisme, excrétion, interactions PK, autres études PK
- Toxicité : par administration unique puis répétée, génotoxicité, carcinogénicité, toxicité de reproduction et du développement, tolérance locale, autres études de toxicité si disponibles
- Analyse critique des données non cliniques disponibles

La **troisième partie** regroupe les données cliniques : rapport d'études biopharmaceutiques, PK pertinentes utilisant des biomatériaux, PK, PD, d'efficacité et de sécurité, rapports sur l'expérience après mise sur le marché, références dans la littérature scientifique.

Enfin, une analyse critique au regard de l'évaluation des bénéfices/risques de la recherche, des données non cliniques et cliniques relatives au ME sera faite.

La demande d'autorisation de réalisation de l'EC est réalisée sur la plateforme CTIS en fournissant le protocole et le DME.

d. Signature du QAA

Le QAA est un contrat entre la PUI en charge de la promotion interne et le sponsor fournissant le ME. Il stipule la responsabilité et le devoir de chacun concernant :

- Les licences et autorisations et approbations requises
- La fabrication et l'emballage, la libération, le transport, le rappel, les plaintes relatives à la qualité, la durée de conservation, la réconciliation et la destruction du produit.

e. Planification et organisation pratique de l'essai clinique

Dans l'attente du retour des autorités, le pharmacien établit le circuit du médicament ainsi que le prévisionnel des commandes. Ce prévisionnel est fait en fonction de la date et du nombre d'inclusion, visite et dispensation d'UT prévus. A savoir que 20% d'UT supplémentaires sont appliqués pour prévenir la casse ou perte suite à des excursions de température par exemple. Le PH prend contact avec l'équipe investigatrice afin de définir l'organisation pratique de l'EC d'un point de vue pharmaceutique.

Pour l'organisation temporelle, on retrouve le démarrage officiel sur le site, l'ouverture des centres associés, la durée d'inclusion et de suivi, le rythme d'inclusion, de préparation et de dispensation.

L'organisation spatiale et pratique comprend la gestion du ME, les quantités d'unités thérapeutiques (UT) à produire ou conditionner par campagne, le rythme de campagne, le rythme d'envoi initiaux et de réapprovisionnements, les modalités de randomisation (centralisée ou stratifiée par centre), la maîtrise de la mise en insu, du conditionnement et de l'étiquetage/ré-étiquetage.

Il faut ensuite établir des documents de traçabilité afin de garantir la qualité du circuit pharmaceutique. Parmi ces documents se trouvent les ordonnances protocolaires spécifiques (dotation ou nominative), le formulaire de comptabilité des UT (nominatif et/ou global), la procédure du circuit pharmaceutique du ME, un formulaire ou site pour le réapprovisionnement.

f. Mise en œuvre du projet et monitoring

Toujours dans l'attente de l'autorisation d'ouverture de l'EC, les investigateurs principaux de chaque centre, avec leurs co-investigateurs font une première évaluation des patients qu'ils pourraient inclure. Une fois l'accord des autorités compétentes, la proposition de convention intégrant la grille standardisée est envoyée par la DRI aux centres investigateurs sélectionnés, qui la retourneront complétée par chacune des parties intervenantes. Après signature des conventions par les chefs des établissements, les visites de mise en place dans chaque centre peuvent débuter.

Chaque centre devra recevoir les documents officiels de l'EC comprenant le protocole (et son résumé), la brochure investigateur, l'autorisation de l'ANSM et du CPP, l'attestation d'assurance.

En amont de l'envoi du ME aux centres investigateurs, un préparateur de la PUI du centre promoteur procèdent à l'étiquetage des traitements avec double contrôle et libération des lots par le PH.

Tout au long de l'EC, un suivi continu des inclusions / sorties d'études est réalisé afin d'adapter les stocks de ME de chaque centre. Diverses demandes / révisions relatives au circuit du ME peuvent survenir (exemple : modification de données de stabilité), il faudra alors les étudier, effectuer les modifications réglementaires (modifications substantielles à soumettre) puis en informer les centres investigateurs. A la clôture, après vérification par les ARC investigateurs de chaque centre qu'il ne reste aucun ME, le pharmacien du centre promoteur atteste que tous les produits ont été utilisés ou détruits pour l'EC et rédige la lettre de clôture.

g. Formation

Le pharmacien du centre promoteur peut être amené si nécessaire à former le personnel des PUI des centres investigateurs.

h. Stock

Tout au long de l'étude, le préparateur s'occupe de suivre le stock général de l'EC comprenant l'inventaire, la mise à jour en cas d'erreur de stock, ainsi que la gestion des périmés.

i. Monitoring

Le suivi du stock de chaque établissement investigateur est réalisé en contrôlant la cohérence entre stock et traçabilité des dispensations ou retours patients, ainsi que la péremption des UT.

À chacune des VM menées par les ARC, les données concernant les stocks sont vérifiées puis transmises à la PUI du centre promoteur. Sont contrôlées :

- La date et le nombre d'UT **dispensées** : vérifiées à partir des ordonnances, de la traçabilité sur la gestion de stock du centre

- La date et le retour d'UT **retournées** : vérifiées physiquement
- La balance des stocks : vérifiée physiquement et informatiquement (gestion de stock du centre)
- La péremption des traitements : vérifiée physiquement et informatiquement (gestion de stock du centre).

j. Commande et réapprovisionnement des centres investigateurs

L'approvisionnement du stock général est fait via des commandes auprès du sponsor. Ces commandes sont passées en fonction du prévisionnel établi lors de la planification de l'EC.

Les UT sont étiquetées selon le Chapitre X du RE n° 536/2014⁵, afin qu'y figurent au minimum les informations réglementaires suivantes sur les flacons :

- Nom de l'EC
- Nom et dosage de la molécule
- Quantité
- N° de lot
- Date d'expiration
- N° de flacon si applicable

Le réapprovisionnement des centres peut être :

- Automatique : le PPH chargé de la PI va lui-même organiser le réapprovisionnement des centres investigateurs en se basant sur le suivi de leur stock
- Non automatique : les PPH des centres investigateurs font eux même la demande du réapprovisionnement.

Les envois sont faits par le PPH de la PI depuis le stock général, mais il est aussi possible de passer via un prestataire dans le cas où le stockage sur centre n'est pas possible. Dans ce cas, il faut demander l'envoi au prestataire, contrôler que l'envoi est conforme (UT, quantité, destination).

k. Clôture

Le promoteur réalise la visite de clôture dans les centres associés. Il établit aussi la facturation finale pour l'EC.

Lors de la clôture, le PPH de la PI va réaliser la réconciliation des traitements de chaque patient, c'est-à-dire comptabiliser et vérifier la date de la totalité des dispensations ou retours, puis confronter cela avec le stock restant dans chaque centre investigateur. Tout cela s'appuie sur les vérifications réalisées lors des monitorings (les dispensations sont vérifiées avec les ordonnances et les retours avec les certificats de destructions), en relisant chaque compte-rendu de VM. C'est le bilan total et final de l'étude.

I. Archivage

La dernière étape consiste en l'archivage informatique et papier des dossiers de l'étude, centre par centre. Les dossiers papiers étant la plupart du temps conséquent, le stockage est réalisé chez un prestataire (nécessitant l'envoi).

III. Élaboration du calculateur Excel

A. Objectifs et intérêts

Au cours de ces dernières années, l'activité des EC a connu un essor significatif, entraînant un besoin croissant de personnel, tant du côté des PH que des PPH. Afin d'adapter au mieux ces RH à cette évolution, il est essentiel d'évaluer précisément ce besoin. Actuellement, la SFPO a développé un calculateur de profils (profil de préparations et de pondération). Cet outil, bien qu'intégrant les préparations d'EC, n'en est pas spécifique et est adapté aux unités non dédiées uniquement à cette activité. Étant donné que l'unité des EC de l'IUCT Oncopole est dédiée aux EC et gère une production spécifique de préparations d'EC, nous avons entrepris de créer un calculateur adapté à nos besoins.

L'objectif est de concevoir un calculateur, spécifique à l'activité des essais cliniques, de temps pour les PH et PPH en se basant sur les données de l'année précédente ou sur des données de l'année en cours extrapolées. Ce calculateur permettra d'évaluer les besoins RH nécessaires dans l'unité des EC de l'IUCT. En réalisant cette évaluation approfondie, nous souhaitons pouvoir optimiser la gestion des RH et assurer une efficacité accrue dans le déroulement des EC au sein de notre institution au service de la sécurité des patients inclus dans les EC.

B. Matériels et méthode

Le calculateur se présente sous forme de tableau Excel.

La première étape a été de lister les différentes étapes d'un EC avec différentes variables pour chacune de ces étapes, en s'appuyant sur les recommandations actuelles concernant les ressources liées à la pharmacie oncologique (SFPO)⁴, le guide professionnel des EC dans les établissements de santé (CPCHU)⁹, la grille de surcoûts de la convention unique et l'expérience du personnel de notre unité.

Trois méthodes de mesure ont été utilisées afin d'obtenir nos mesures en fonction de ce qui était applicable :

- Extraction à partir de nos bases de données logicielles (DrugCam®, Chimio®, Base Access) : prise en compte des chiffres sur l'année 2022 complète.
- Chronomètre (en cas de données non extractibles) : 10 mesures par variable afin d'avoir assez de valeurs pour le calcul de moyenne, sans que la quantité de mesures ne soit trop importante et donc non réalisable. Plusieurs PH ou PPH ont été chronométrés afin d'avoir des valeurs représentatives.
- Estimation d'après l'expérience de nos PH et PPH de l'unité, lorsque les données n'étaient pas extractibles et que leur chronométrage n'était pas réalisable.

Les données nécessaires (ex : nombre d'ECPE par an, le nombre de réceptions selon les variables sélectionnées etc) ont été obtenues par extraction depuis nos diverses bases de données (Base Access, Chimio, DrugCam).

Nous avons défini pour les ECPE :

- Préparation simple : concerne les préparations de moins de 4 flacons, prêtes à l'emploi, simple dilution/reconstitution. La pose de dispositif d'administration et/ou filtre est comprise car elle concerne la grande majorité de nos préparations (Comprend les préparations nécessitant une décongélation puisque cela n'impacte pas le temps de préparation, mais le temps d'attente du patient lorsque la prescription n'a pas été anticipée par

le prescripteur la veille. Son impact sur l'unité de production est important pour l'organisation notamment sur le circuit pharmaceutique (ex : sorti du flacon en amont)).

- Préparation complexe : minimum 4 flacons et/ou ajout d'un DM spécifique (perfuseur type VLSTOO, VLON70, diffuseur...) et/ou mode opératoire complexe.

Pour la PI, nous avons défini trois types d'EC en fonction de leur complexité :

- Mineure : en ouvert, un seul bras de traitement, sans placebo
- Modérée : ouvert, deux bras de traitement
- Majeure : mise en aveugle, > 2 bras de traitements, versus placebo.

Lors des mesures, les étapes de double contrôle ont été incluses.

Afin d'évaluer si les variables sélectionnées avaient un impact significatif sur le temps d'une étape, nous avons comparé les moyennes selon un test T de Student, et lorsque les conditions d'application n'étaient pas respectées (N<30, distribution de la variable ne suivant pas la loi normale) le test de Mann-Whitney a été réalisé.

C. Résultats

L'unité de pharmacie des EC de l'IUCT-Oncopole de Toulouse a validé 9171 prescriptions, correspondant à 9656 préparations injectables et à 3995 dispensations de voie orale, sur l'année 2022.

La promotion interne comptait en 2022 7 EC de complexité mineure et quatre de complexité modérée. Au cours de cette année-là, deux nouveaux EC ont vu le jour, un de complexité mineure et un majeur.

Un ETP PPH correspond à 1589 heures annuel (pour 2022, année où les données ont été testées ; chaque année cet ETP PPH est recalculé en fonction des jours fériés en semaine ou encore du nombre de jours composant le mois de février), et un ETP PH à 1996,8 heures annuel (48h par semaine minimum avec un temps de présence obligatoire de 208 jours annuel).

Les résultats obtenus pour la promotion externe se trouvent dans le tableau 3 et ceux pour la promotion interne dans le tableau 4.

Étapes	Sous Étapes	Variables	Critères	Nb/an	Moy (h)	Total (h)/an	ETP PH	ETP PPH	Méthode de mesure	Commentaires	
Visite sélection	GLOBAL VISITE SELECTION		Visite de sélection	64	01:00:00	64	0,032	0	Extraction		
Grille	GLOBAL GRILLE		Grille	144	00:15:00	36	0,018	0	Extraction		
Mise en place	Visite de mise en place		MEP	113	01:00:00	113	0,057	0	Estimation PH	Après discussion avec les PH de l'unité, les phases de l'EC n'ont pas été retenues comme variable.	
	Création de la fiche technique		MEP	113	01:00:00	113	0,057	0			
	Création du protocole sur le logiciel de prescription		MEP	113	04:00:00	452	0,226	0		Après discussion avec les PH de l'unité, les phases de l'EC n'ont pas été retenues comme variable. Nombre de création (d'une DCI ou d'un protocole) à l'année, divisé par le nombre d'EC MEP sur l'année → nombre moyen de création par EC = 6 → 4h pour la création complète d'un nouvel EC sur le logiciel de prescription, ensuite multiplié par le nombre d'EC MEP (=113).	
	GLOBAL MEP				339	06:00:00	678	0,340	0		
Commande	Passation de marchés		Marché passé	0	00:00:00	0	0	0	Estimation PH	Pas de passation de marché dans notre unité : si le médicament n'est pas au livret de notre PUI, le promoteur doit les fournir.	
	Réappro	Automatique	-	0	00:00:00	0	0	0	-	Les réapprovisionnements automatiques sont gérés par le promoteur	
		Non automatique	Commande	929	00:10:00	154,833	0	0,097	Estimation PPH	Correspond au contrôle du stock, envoi du mail, traçabilité comprise.	
	GLOBAL COMMANDE				929	00:10:00	154,833	0	0,097		
Réception	Réception	Sans IWRS		Recep sans IWRS de recep	838	00:12:45	178,075	0	0,112	Chronomètre	Après discussion avec l'équipe de l'unité, les réceptions sans IWRS sont en grande majorité sans n° flacon, où le nombre d'UT réceptionnées n'impacte pas le temps de réception. Pour cela, aucune variable de quantité n'a été retenue. De plus, cette catégorie comprend les produits non fournis, où le contrôle est fait avec le n° de lot, et la traçabilité de la réception (mail/formulaire au promoteur) équivaut à celle d'une confirmation sur plateforme IWRS.
		IWRS – Sans n° flacon	<10	Réception selon variable	273	00:16:58	77,198	0	0,049		
			≥ 10		79	00:20:39	27,189	0	0,017		
		IWRS – Avec n° flacon	<10	1096	00:18:05	330,322	0	0,208			
	≥ 10		508	00:33:22	282,504	0	0,178				
	Mise en quarantaine/levée		Mise en quarantaine	20	00:03:00	1	0	0,001			
	GLOBAL RECEPTION				2794	00:20:22	896,289	0	0,564		
Stockage	Stockage	Sans n° flacon	<10	Réception, selon variable	468	00:01:47	13,910	0	0,009	Chronomètre	Les variables de stockage au froid ou TA n'ont pas été retenues après le chronométrage et discussion avec l'équipe
			≥ 10		234	00:02:18	8,970	0	0,006		
		Avec n° flacon	<10		1347	00:01:57	43,778	0	0,028		
			≥ 10		745	00:04:18	53,392	0	0,034		
	GLOBAL STOCKAGAGE				2794	00:02:35	120,049	0	0,076		
Préparation	Validation pharmaceutique de la prescription	Validation pharmaceutique		Prescription totale	9171	00:16:09	2468,528	1,236	0	Extraction	
		Temps IWRS d'attribution seul		Prescription avec IWRS d'attribution	4122	00:05:09	353,805	0,177	0	Chronomètre	
		GLOBAL VALID PHARMA			9171	-	2822,333	1,413	0		

	Edition plan de fabrication	Sans IWRS d'attribution	Préparation inj, selon variable	5026	00:03:35	300,164	0	0,189	Chronomètre		
		Avec IWRS d'attribution		4631	00:05:41	438,659	0	0,276			
		GLOBAL PLAN DE FAB		9657	00:04:38	738,823	0	0,465			
	Préparation du plateau des Injectables	Sans IWRS d'attribution	Prep inj, selon variable	5026	00:04:34	382,534	0	0,241	Chronomètre		
		Avec IWRS d'attribution		4631	00:10:47	832,294	0	0,524			
		Confirmation dispensation IWRS	Confirmation IWRS dispensation	1064	00:06:00	106,4	0	0,067	Estimation	Basés sur l'expérience du personnel et chronométrés dans de rares cas	
		GLOBAL PREP PLATEAU INJ		9657	-	1321,228	0	0,831			
	Préparation de la poche	Préparation des annexes - Prep simple	Prep simple	6715	00:01:30	167,875	0	0,106	Estimation PPH	La préparation des annexes concerne le matériel nécessaire la fabrication (gants, champs, seringue, poche de solvant etc) ainsi que le double contrôle.	
		Préparation des annexes - Prep complexe	Prep complexe	2942	00:03:00	147,1	0	0,093			
		Préparation simple	Prep simple	6715	0:04:09	464,454	0	0,292			
		Préparation complexe	Prep complexe	2942	00:06:13	304,824	0	0,192	Chronomètre	<u>Préparation simple</u> : < 4 flacons et prêt à l'emploi, simple dilution/reconstitution. La pose de dispositif d'administration et/ou filtre est comprise car elle concerne la grande majorité de nos préparations. <i>Comprend les préparations nécessitant une décongélation puisque cela n'impacte pas le temps de préparation, mais le temps d'attente du patient lorsque la prescription n'a pas été anticipée par le prescripteur la veille. Son impact sur l'unité de production est au niveau de l'organisation (sorti du flacon en amont).</i>	
		GLOBAL PREP POCHE		9657	-	1084,253	0	0,682			
										<u>Préparation complexe</u> : ≥ 4 flacons et/ou ajout d'un DM spécifique (perfuseur type VLSTOO, VLON70, diffuseur...) et/ou mode opératoire complexe	
	Dispensation	Injectable	Double contrôle visuel PPH + glacière	Prep inj, selon variable	9657	00:00:30	4828,5	0	0,05	Chronomètre	La majorité des préparations sont double contrôlées et libérées par le pharmacien sur DrugCam®, mais certaines préparations (placebo, préparation faite à partir d'une fiche de fabrication Excel etc). Ces préparations sont doubles contrôlées visuellement par le PPH puis le PH. Après discussions avec l'équipe de l'unité, les variables de double contrôle visuel PH+PPH n'ont pas été retenues, car se sont de rares cas, pour un temps de contrôle similaire. Nous n'avons donc pas distingué le type libération.
			Contrôle, libération + sans IWRS		5026	00:01:28	150,780	0,076	0		
Contrôle, libération + IWRS			4631		00:02:20	180,094	0,090	0			
Archivage ordonnance dans dossier			Prep inj		9657	00:00:45	120,713	0	0,076		
GLOBAL DISPENS PREP INJ					9657	00:02:59	474,742	0	0		
PO		Sans IWRS	PO, selon variable	1903	00:14:37	463,592	0	0,292	Chronomètre		
		IWRS		2092	00:14:50	517,189	0	0,325			
		Confirmation dispensation IWRS	IWRS disp PO	118	00:06:00	11,8	0	0,007	Estimation	Basés sur l'expérience du personnel et chronométrés dans de rares cas	
		GLOBAL DISPENS PO		3995	00:14:44	992,581	0	0,625			
Rétro		Rétrocession	Rétrocession	2080	00:05:05	176,222	0	0,111	Extraction		

	Entretien pharmacien	Entretien pharmacien	C1J1 PO	171	01:15:00	213,750	0,11	0	Estimation PH	
Retour	IV (+ double contrôle)	Retour IV	2/j (nb de jour ouvrés*2)	520	00:08:51	76,7	0	0,048	Chronomètre	
		IWRS de retour	IWRS retour	19	00:06:00	1,9	0	0,001	Estimation	Basés sur l'expérience du personnel et chronomètre des rares cas
	PO	Flacon	Retour PO, selon variable	2607	00:03:52	168,007	0	0,106	Chronomètre	
		Blister		1381	00:05:16	121,221	0	0,076		
		IWRS de retour	IWRS retour	15	00:06:00	1,5	0	0,001	Estimation	Basés sur l'expérience du personnel et chronomètre des rares cas
	Destruction	Retour promoteur	0	80	00:05:00	6,667	0	0,004	Estimation PH	
		Destruction sur site	Destruction sur site	787	00:02:00	26,233	0	0,017		
GLOBAL RETOUR			-	-	-	323,628	0	0,204		
Périmés	GLOBAL PERIMES		Jour de périmés	130	04:00:00	520	0,00	0,33	Estimation PH	Les périmés étant faits la première et dernière semaine du mois, cela correspond à 130 jours ouvrés sur l'année.
Monitoring	Suivi des T°	Extraction des données (pas d'excursion ou excursion dans les valeurs acceptée)	Jours ouvrés	260	00:30:00	130	0	0,082	Estimation PH	L'extraction des données de toutes les sondes des EC est faite quotidiennement, chaque jour ouvré.
		Excursion à déclarer au promoteur - mise en quarantaine - retour promoteur levée quarantaine SANS IWRS mise en quarantaine	Déclaration d'excursion sans IWRS	76	00:15:00	19	0	0,012		
		Excursion à déclarer au promoteur - mise en quarantaine - retour promoteur levée quarantaine + IWRS mise en quarantaine	Déclaration excursion avec IWRS	66	00:30:00	33	0	0,021		
	Routine hors suivi des T°		Jours ouvrés	260	06:30:00	1690	0	1,064	Estimation PH	Un PPH est entièrement dédié, journée complète, à cette tâche, chaque jour ouvré de l'année.
	GLOBAL MONITORING				260	-	1872	0	1,178	
Gestion documents		Réception documents	575	00:07:30	71,875	0	0,045	Estimation secrétariat	Habituellement réalisé par les PPH/PH, mais dans notre unité réalisé par les assistantes administratives.	
Gestion amendement		Réception amendements	97	00:10:00	16,167	0,01	0	Estimation PH		
Audits		Audits	8	03:00:00	24	0,012	0	Extraction		
Clôture	Facture de clôture	Facturation finale	58	01:10:00	67,667	0,034	0	Estimation	Habituellement établis par les PH, mais dans notre unité, établis par les assistantes administratives et contrôlés par les pharmaciens.	
	Visite de clôture	Visite entière	-	02:00:00	-	0	0	-	Dans notre unité, ces visites sont comprises dans le temps de monitoring.	
Archivage		Lettre clôture	29	00:15:00	7,25	0	0,005	Estimation secrétariat	Habituellement réalisé par les PPH/PH, mais dans notre unité réalisé par les assistantes administratives.	
TOTAL						14363,789	2,13	5,386		

Tableau 3. Résultats (Étapes, variables sélectionnées, temps et test sur notre unité) concernant la promotion externe

Étapes	Sous Étapes	Critères	Total /an	Temps		VARIABLES						Temps/an		ETP		Commentaires
						Complexité mineure*		Modérée*		Majeure*						
				PH	PPH	PH	PPH	PH	PPH	PH	PPH	PH	PPH			
Conceptualisation du projet et analyse de faisabilité	Élaboration du protocole	Nouvel ECPI	2	100%	0%	02:00:00						4	0	0,002	0,000	
	1ère évaluation coûts et surcoûts relatifs			100%	0%	02:00:00						4	0	0,002	0,000	
Comités scientifiques d'évaluation des projets internes		Comité	NA	100%	0%	NA						0	0	0,000	0,000	
DME / dossier de demande d'autorisation pour demande d'autorisation d'EC (DAEC)	Élaboration du dossier du ME	Dossier DME	2	50%	50%	02:00:00	02:00:00	04:00:00	04:00:00	06:00:00	06:00:00	16	16	0,008	0,010	
	Élaboration du dossier de demande d'autorisation d'EC	Dossier demande d'autorisation	2	100%	0%	04:00:00						8	0	0,004	0,000	
Signature QAA	Signature QAA	Signature QAA	2	100%	0%	02:00:00						4	0	0,002	0,000	
Planification/organisation pratique de l'EC	Organisation temporelle, spatiale/pratique	Nouvel ECPI	2	60%	40%	03:00:00	02:00:00	06:00:00	04:00:00	09:00:00	06:00:00	24	16	0,012	0,010	
	Élaboration des documents de traçabilité			40%	60%	02:40:00	04:00:00	04:00:00	06:00:00	05:20:00	08:00:00	16	24	0,008	0,015	
Mise en œuvre du projet	Application du circuit pharmaceutique	Nouvel ECPI	2	100%	0%	02:00:00						4	0	0,002	0,000	
	Mise en place des centres investigateurs	MEP	6	100%	100%	01:00:00						12	12	0,006	0,008	
	Formation	Formation /centre	6	100%	0%	01:00:00						12	0	0,006	0,000	Pour chaque EC, une formation est faite par centre lors de la MEP. En moyenne, nous avons 6 centres par EC, soit 6 formations, multipliées par le nb de nouvel ECPI sur l'année 2022 (soit 2).
Stock	Inventaire + MAJ	1/mois	12	0%	100%	04:00:00						0	48	0,000	0,030	
	Périmés			0%	100%											
Monitoring	Suivi des stocks des centres	Patients ECn x VM EC n	829	0%	100%	01:00:00						0	829	0,000	0,522	Multiplication du nombre de lecture de visite de monitoring pour un EC donné par le nb de patient monitoré, pour chaque EC.
	Suivi des dispensations (cohérence traçabilité centre)			0%	100%											
	Suivi des retours (cohérence traçabilité centre) - optionnel			0%	100%											
Commande et réapprovisionnement des centres	Commande globale	Commande prestataire	28	0%	100%	00:30:00						0	14	0,000	0,009	
	Réception	UT réceptionnée	46	0%	100%	01:00:00						0	46	0,000	0,029	

	Étiquetage des UT		Étiquetage	2074	0%	100%	01:00:00				0	26	0,000	0,016	1h = 80 UT étiquetées → 2074 UT étiquetés au total soit 26h d'étiquetage.
	Réappro + envoi	Non auto	Envoi + demande d'envoi prestataire	17	0%	100%	01:00:00				0	17	0,000	0,011	
		Auto	Envoi + demande d'envoi prestataire	125	0%	100%	02:00:00				0	250	0,000	0,157	
Clôture	Bilan globale	Lecture VM	Lecture VM	20	0%	100%	01:00:00				0	20	0,000	0,013	
		Saisie compta	Saisie compta	117	0%	100%	01:00:00				0	117	0,000	0,074	
	› Viste de clôture › Etablissement des surcoûts définitifs de l'étude		ECPI passant en attente de clôture	3	100%	0%	01:15:00	0	01:15:00	0	01:15:00	0	3,75	0	0,002
Archivage	Archivage logistique et papier		ECPI archivé	2	0%	100%	24:00:00				0	48	0,000	0,030	
TOTAL global											107,75	1483	0,054	0,933	

Tableau 4. Résultats (Étapes, variables sélectionnées, temps et test sur notre unité) concernant la promotion interne.

**Les 3 variables sélectionnées concernent le niveau de complexité de l'EC :*

- mineure : en ouvert, un seul bras de traitement, sans pcb
- modérée : ouvert, deux bras de traitement
- majeure : mise en aveugle, versus pcb, >2 bras de traitements

L'analyse statistique de l'impact des variables de la PE sur les étapes se trouve dans le tableau 5.

Étapes	Variables	N1	N2	P-value	Impact significatif
Réception	IWRS de réception	30	10	0.0014857857917322	Augmentation
	N° flacon	20	20	0.30394991080921	Pas d'impact
	Nombre d'UT	20	20	0.067842381607329	Pas d'impact
Stockage	N° flacon	20	20	0.011425101552865	Augmentation
	Nombre UT	20	20	0.041104602001775	Augmentation
Validation pharmaceutique	IWRS d'attribution	85	85	0.018616077911878	Augmentation
Edition de plan de fabrication	IWRS d'attribution	10	10	0.020940353653959	Augmentation
Préparation plateau injectable	IWRS d'attribution	10	10	0.0010035563801035	Augmentation
	IWRS de dispensation	10	10	0.00024672952090196	Augmentation
Préparation poche injectable (comprenant temps de prep des annexes)	Prep simple / complexe	1024	412	<0,0001	Augmentation
Dispensation IV	IWRS d'attribution	10	10	0.10384958179697	Non significatif
Dispensation PO	IWRS d'attribution	10	10	1	Non significatif
	IWRS de dispensation	10	10	4.1219318677364*10-6	Augmentation
Retour IV	IWRS de retour	10	10	4.3300352897876*10-5	Augmentation
Retour PO	Flacon / blister	10	10	0.1470704935926	Non significatif
	IWRS de retour	20	20	7.3319419035583*10-8	Augmentation
Suivi des T°	IWRS de mise en quarantaine	-	-	Non évaluable	Non évaluable

Tableau 5. Impact des variables (ECPE).

Il n'a pas été possible d'évaluer statistiquement l'impact de certaines variables lorsque le temps moyen provenait d'une estimation (une seule valeur, rendant les tests statistiques inutilisables) et qui concernent des protocoles non comparables entre eux. C'est la raison pour laquelle il n'y a pas d'analyse statistique concernant la PI.

D. Discussion

Les résultats concernant la PE sont pour la plupart cohérents avec ceux attendus.

Les actes d'IWRS (confirmation de réception, attribution de traitement, confirmation de dispensation, retour) augmentent significativement le temps d'une étape (tableau 5). En effet, c'est un acte supplémentaire, complexifié par l'existence d'un panel de plateforme très varié et pas toujours intuitif. Il est à noter que le fait d'avoir une attribution de traitement n'impacte pas seulement la validation pharmaceutique lorsqu'il s'agit de l'acte d'attribution, mais aussi toutes les autres étapes (édition du plan de fabrication et préparation des plateaux injectables) où il est nécessaire de vérifier ce numéro d'attribution. Seule l'étape de dispensation des injectables n'en est pas impactée. Cela peut s'expliquer pour la dispensation des injectables par le fait que le pharmacien double contrôle chaque étape de préparation sur le logiciel DrugCam© (qu'il y est un numéro d'attribution de flacon ou pas), et que le contrôle de ce numéro de flacon est extrêmement rapide puisque le PPH le prend en photo. Cela conforte la légitimité de demande de dédommagement par acte IWRS que l'on retrouve dans la grille de coûts et surcoûts de la convention unique. A noter qu'en théorie, seul le PH ayant les accès à la plateforme IWRS peut réaliser l'acte mais qu'en pratique cela s'avère impossible. En effet, ces actes quotidiens sont nombreux, ils concernent plusieurs étapes qui ont lieu en même temps à différents endroits, et cela monopoliserait plusieurs PH uniquement pour cette tâche. C'est donc la personne en charge de l'étape (ex : réception, dispensation, attribution...) qui réalise l'acte d'IWRS, sous la responsabilité du PH.

Nous nous attendions à ce que le temps de réception et stockage soit significativement augmenté par la quantité d'UT et la présence du numéro de flacon sur le conditionnement. Lorsqu'un flacon possède un n° unique, le contrôle entre le BL et les UT est forcément plus long, de même pour le stockage qui se fait de manière ordonnée. Pourtant, après comparaison des moyennes, nous ne retrouvons pas d'impact significatif. Ceci peut s'expliquer par le fait que la mesure des réceptions a été réalisée sur seulement deux semaines, et n'est potentiellement pas assez représentative de la réalité sur l'année. Un facteur que nous n'avons pas pu mesurer est la création d'un nouvel emplacement pour un nouveau produit, entraînant un remaniement de la zone de stockage (d'autant plus complexe lorsque

les locaux sont remplis). Le stockage au congélateur n'a pas pu être mesuré non plus en raison d'une fréquence trop faible de ce type de stockage pour les EC hors MTI dans notre unité (majoritairement des traitements MTI, non abordé ici).

La mise en quarantaine lors des réceptions n'est pas très fréquente sur notre unité. Pourtant, elle devrait être effectuée chaque fois qu'il manque un document obligatoire (BL, certificat libération de lot). En pratique, le certificat de libération de lot étant fréquemment manquant (26% des réceptions en 2022), il est impossible de procéder à une mise en quarantaine des UT à chaque fois, bien qu'un rappel soit fait de manière systématique au promoteur.

Concernant la validation des prescriptions, certains paramètres complexifient et ralentissent considérablement le processus, le plus souvent lorsque cela nécessite une mise en attente du dossier (interruption de tâches et impose une communication sans faille afin de ne pas faire de travail en double ou de ne pas rater d'informations)

:

- Lorsque l'IWRS d'attribution doit être réalisé par l'ARC, l'acte peut avoir été réalisé en amont et l'information a soit déjà été transmise par mail soit il est nécessaire d'appeler l'ARC et attendre son retour.
- Certains EC exigent le poids du jour du patient entraînant la mise en attente de la prescription mais aussi une préparation au jour (non anticipable), ayant surtout des conséquences pour le patient qui verra son temps d'attente allongé.

Les préparations complexes sont significativement plus longues que les simples ($p < 0,0001$). La différence n'est pas aussi importante que ce que nous attendions mais peut s'expliquer entre autres par :

- Des préparations nécessitant une agitation continue pendant plusieurs minutes (ex : Cyclophosphamide) ont été considérées comme simples puisque rien d'inhabituelle dans leur préparation, entraînant des temps plus long et qui de plus, peuvent être fréquentes.
- Des préparations avec un mode opératoire de fabrication très complexe, ne permettant pas leur réalisation sur le logiciel DrugCam©. Nous n'avons pas eu l'occasion d'avoir assez de mesures (chronométrage) pour des raisons de fréquence trop faible sur la période de relevés de mesures.
- Un retentissement plutôt en amont de cette complexité, typiquement lors de la préparation des plateaux des injectables (ex : récupération du DM ou

des flacons à leur emplacement), lors de la validation de la prescription (ex : vérification d'un mode opératoire de préparation complexe).

L'étape de stérilisation n'a pas été prise en compte étant donné qu'il est possible de lancer 6 préparations simultanées dans un SAS, qu'une partie des préparations sont faites sous hottes (quantité non estimables) et que pendant ce temps, les PPH s'organisent pour réaliser des tâches annexes (non comptabilisées pour le moment dans ce calculateur) ou manipuler d'autres ME afin que ce temps mort n'impacte pas l'organisation. De plus la plupart des centres n'utilise pas d'isolateur.

La dispensation des préparations injectables est majoritairement faite via contrôle vidéo numérique avec le logiciel DrugCam®. Ce logiciel permet de sécuriser la production, mais ne diminue pas le temps de cette étape (expliquant le fait que nous n'avons pas retenu la variable « libération double contrôle visuel uniquement PH et PPH ») puisqu'il n'y a pas de reconnaissance par la caméra des UT d'EC.

Lors de la dispensation de PO, l'attribution d'un traitement au patient n'impacte pas le temps de l'étape (p-value 1). Ceci peut s'expliquer par une nécessité de re-étiquetage des UT rappelant certains éléments importants tel que la posologie ou encore les modalités de conservations (pratique spécifique de notre centre, permettant de faciliter l'adhésion des patients), et une dispensation dans la majorité des cas de 1 à 2 UT, ce qui est insuffisant pour voir un impact.

Concernant le traitement des retours PO, il semble exister une différence significative entre un conditionnement en flacon ou blister. En effet le blister augmente le temps de traitement, possiblement dû au fait qu'il peut être difficile de visualiser si le comprimé / gélule est toujours présent, nécessitant une vérification plus lente et du fait de l'utilisation d'un appareil de comptage pour les conditionnements flacons.

La gestion documentaire (réception et rangement des documents reçus par courrier), la facturation de clôture et l'archivage sont réalisés, dans notre unité, par les assistantes administratives. Ceci entraîne une remise en question sur la répartition habituelle des tâches, avec une identification de nouveaux métiers supports afin d'optimiser l'organisation générale et les coûts associés. Une redistribution des missions pourrait être envisagée, orientant vers un fonctionnement plus efficace des unités en adaptant la qualification du personnel et les tâches qui lui sont confiées.

Plus globalement, il est important de souligner que les chronométrages sont très dépendants de notre organisation (par exemple l'intégration du double contrôle dans les mesures ou encore le pré-remplissage des formulaires de destruction pour la comptabilité d'un retour...).

Les résultats de la PI sont cohérents, avec un sous-effectif marqué et ressenti sur cette activité complexe. Dans l'unité des EC de l'IUCT-Oncopole, ce poste n'est pas tournant avec un PPH dédié à la PI, facilitant l'organisation et permettant un gain de temps inestimable (pas de temps de formation ni de délai d'adaptation, diminution du nombre d'interlocuteur et donc d'erreur ou de défaut de communication etc). Ceci permet de tempérer un minimum ce manque de RH. Néanmoins cela reste problématique pour la continuité d'activité en cas d'absence du PPH dédié.



Figure 4. ETP PH et PPH estimés et réels (PE et PI).

L'écart observé entre l'estimation d'ETP et la réalité (tableau 6) peut s'expliquer en partie par l'omission de la mesure de l'interruption de tâches et tâches annexes qui peuvent être extrêmement chronophages. Le lien avec les services de soins ou les promoteurs externes est continu, avec des appels et mails permanents.

De plus, cette estimation est consacrée à la routine c'est-à-dire à la production et à la gestion des EC. Elle ne prend donc pas en compte des missions primordiales au bon fonctionnement et développement de l'unité, qui font parties intégrantes du poste de PH ou PPH, tel que la qualité (gestion des non-conformités mais également

gestion et production documentaire), la gestion des ZAC (contrôles, hygiène), l'approvisionnement en dispositifs de préparations (EPI, spikes, etc), le temps de stérilisation pour les préparations réalisées sous isolateurs, les réunions d'équipe, la formation (nouveaux internes tous les 6 mois, formation des nouveaux PPH) et la séniorisation permanente sur l'année, ou encore les projets de fond. Le roulement sur les postes d'assistants ou de PPH est impactant puisque cela nécessite un temps de formation mais surtout un temps d'adaptation non négligeable. L'activité des MTI n'a pas été prise en compte (puisque un travail spécifique dédiée à cela est en cours par la SFPO), pourtant en pleine croissance, et mobilisant quotidiennement des PH et internes de l'unité. Le poste des rétrocessions est mutualisé, réquisitionnant ainsi un ETP PPH pour un poste où la part des EC est notablement inférieur à celle des traitements hors ME.

En tenant compte de ces problématiques, le test avec nos données de l'année 2022 a donc permis de démontrer que ce calculateur était cohérent mais néanmoins à affiner, notamment sur les actes/missions PPH.

Plusieurs perspectives apparaissent pour l'optimisation et le partage de cet outil :

- Un recueil des mesures d'autres centres d'EC et la mesure du temps des tâches annexes permettra de compléter les mesures et de tendre à rendre ce calculateur « universel ».
- Il sera nécessaire de simplifier les données à y entrer de manière à le rendre plus simple à utiliser, tout en garantissant la pertinence des résultats
- Ce travail pourra participer à argumenter les modifications apportées à la grille de la convention unique, actuellement en cours de révision.

Glossaire

Promoteur

Personne physique, société ou institution, initiatrice de l'EC et responsable (responsabilité morale, légale et financière de l'EC) devant les autorités compétentes. Le promoteur assure la gestion et prévoit le financement de l'EC. Deux types de promoteurs :

- Promoteur industriel : laboratoires pharmaceutiques
- Promoteur institutionnel : CHU, associations

Investigateur

Médecin dirigeant et surveillant la recherche biomédicale

Investigateur principal

Médecin responsable de la réalisation de l'essai sur son centre : recrutement et inclusion des patients, suivi du traitement et analyse des résultats. C'est lui qui possède la responsabilité scientifique.

Investigateurs associés ou co-investigateur

Médecins ou chercheurs, travaillant sous la supervision de l'investigateur principal.

Investigateur coordinateur

Chaperonne tous les investigateurs associés de l'étude (au niveau national comme international).

Attaché de recherche clinique (ARC)

Mandaté par le promoteur, s'assure du respect des BPC et des procédures.

- ARC promoteur : assure la qualité de l'EC dans les centres investigateurs
- ARC investigateur : assure la qualité du déroulement de l'EC dans le service clinique, sous la responsabilité de l'investigateur principal.

Direction de la Recherche et de l'Innovation (DRI)

Direction du CHU assurant le suivi juridique et financier des EC conduits au CHU.

Logisticien

S'occupe de l'organisation matérielle de l'EC (commandes, livraisons, vérification des appareils de mesure etc)

Responsable qualité

Exerce un contrôle qualitatif permanent sur les diverses étapes

Agence Nationale du Médicament (ANSM)

Octroi l'autorisation au promoteur de réaliser l'EC dans les conditions prévues par le protocole, d'un point de vu réglementaire.

Comité de Protection de la Personne (CPP)

Octroi l'autorisation au promoteur de réaliser l'EC dans les conditions prévues par le protocole, d'un point de vu éthique.

Agence Européenne du Médicament (EMA)

Attribue le n° Eudract (European Clinical Trials Database) : identifiant unique des EC où l'on retrouve minimum un site en Europe.

Commission National de l'Informatique et des Libertés (CNIL)

S'assure que les données personnelles des participants de l'EC soient collectées, utilisées et conservées conformément aux principes de protection des données. Le CNIL doit donner son accord pour l'ouverture de l'EC.

Références Bibliographiques

1. Recherche et développement. LEEM, 2023
2. Mestre-Ferrandiz J, Sussex J, Towse A. The R&D Cost of a New Medicine. OHE Monograph, 2012
3. LEEM. Attractivité de la France pour la recherche clinique. LEEM, 2022.
4. Carvalho M, Helvig A, Calmettes IP, Noirez V, de Mercy H, Madelaine I, et al. Recommandations SFPO - adaptations des ressources liées à la pharmacie oncologique 2e Edition. SFPC, 2019.
5. Règlement (UE) n ° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. 2014.
6. Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine. 2012.
7. Article L1121-4 - Code de la Santé Publique, 2016.
8. Ordonnance n° 2016-800 relative aux recherches impliquant la personne humaine. Code de la Santé Publique, 2016.
9. CPCHU. Guide professionnel des essais cliniques. SFPO, 2020.
10. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. Journal officiel, 2006.
11. INSERM. Les essais cliniques (Recherches interventionnelles portant sur un produit de santé). INSERM, 2017.
12. Article L5121-1-1. Code de la santé publique, 2016.
13. Article L5126-1. Code de la santé publique, 2022.
14. Article L5126-5. Code de la santé publique, 2022.
15. Article L5126-11. Code de la santé publique, 2017.
16. Décision du 5 novembre 2007 relative aux bonnes pratiques de préparation. Journal officiel, 2007.
17. ANSM, Bonnes Pratiques de Préparation 2023. ANSM, 2023.
18. Article L5126-7. Code de la santé publique, 2022.

19. 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. Journal officiel, 2022.
20. Article R1121-3-1. Code de la santé publique, 2017.
21. Article R1123-70 - Code de la santé publique, 2016.
22. 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 - Journal officiel, 2023.
23. Article R1123-6. Code de la santé publique, 2022.

Annexe

Annexe 1

<p style="text-align: right;">(F)</p> <p>Né(e) le (71 ans 10 mois) Service : (IUC 6560) Oncologie RC 2A-HDJ ET-79635322MMY1001-JNJ-79635322 50MG/ML seringue 1 ml Vol. préparé : 0.6 mL Vol à perfuser : 0.6 mL Sous-cutanée sur 2 min Administrer le : 18/09/2023 à 09:45 Fabriqué le : 18/09/2023 à 11:00 Périmé le : 18/09/2023 à 17:00 A conserver : à T° ambiante N° Ordonnancier 802834 Liste 1 : respecter les doses prescrites</p>	<p style="text-align: right;">(F)</p> <p>Né(e) le (71 ans 10 mois) Service : (IUC 6560) Oncologie RC 2A-HDJ ET-79635322MMY1001-JNJ-79635322 50MG/ML : seringue 1 ml Vol. préparé : 0.6 mL Vol à perfuser : 0.6 mL Sous-cutanée sur 2 min Administrer le : 18/09/2023 à 09:45 Fabriqué le : 18/09/2023 à 11:00 Périmé le : 18/09/2023 à 17:00 A conserver : à T° ambiante N° Ordonnancier 802834 Liste 1 : respecter les doses prescrites</p>
--	--

Isolateur : Isolateur essais IUC

Livraison le : **18/09/2023 à 13:50**

VIDEO

ET-79635322M
 MY1001-JNJ-79
 seringue 1 ml
 802834

Texte

Date reconstitution : 18/09/2023		FICHE DE FABRICATION		Service : Oncologie RC 2A-HDJ		
Heure reconstitution : 11:00		N° Ordo : 802834		Prescripteur :		
Patient : (F)				Cycle : 6	Jour : 1	
IPP : ; Né(e) le				Administrer le : 18/09/2023		
ET-79635322MMY1001: Part1 Cohort 4 JNJ-79635322 30mg q2w (V.20230823)						
Voie d'administration : Sous-cutanée						
ET-79635322MMY1001-JNJ-79635322 50MG/ML (ET-79635322MMY1001-JNJ-79635322 50MG/						
Seringue 1 ml (N° lot :)						
Volume final : 0.6 mL						
Isolateur : Isolateur essais IUC						
RECONSTITUTION			DILUTION			
Spécialité	Dosage	Num. lot	Vol. (mL)	Solvant	Vol. à Prélever	Dose utilisée
ET-79635322MMY1001-JNJ-79635322 50MG/1ML SOL	50 mg	4386968	1 mL	Prêt à l'emploi	0.6 mL	30 mg
Stabilité : 18/09/2023 à 17:00 , à T° ambiante				TOTAL	0.6 mL	30 mg
MODE OPERATOIRE			COMMENTAIRE FABRICATION			
			Commentaire préparation : IWRS: 20053- FLACON A SORTIR DU REFREGIRATEUR 30 à 90 MINUTES AVANT LA PREPARATION Heure de sortie du réfrigérateur : _____ Heure de la préparation : _____ - Utiliser une aiguille 25G SC pour la préparation et récupérer le volume mort contenu dans l'aiguille avant de fermer la seringue. - Noter le volume après récupération du contenu de l'aiguille = _____ml - Dispenser une aiguille 25G SC au service. - Apposer une étiquette orange "sous-cutanée" SI LE VOLUME DEPASSE 2ML, REPARTIR LE VOLUME EN 2 SERINGUES A PARTS EGALES Matériel nécessaire :			

CHIMIO - Computer Engineering/ le 18/09/23 à 10

Institut Universitaire du Cancer Toulouse

Serment de Galien

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens
- De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

TITRE ET RESUME EN ANGLAIS

DEVELOPMENT OF A CALCULATOR TO ESTIMATE THE HUMAN RESOURCES REQUIRED IN A CLINICAL TRIAL UNIT

The growth in clinical trial activity is leading to a growing need for HR. To assess and justify this need, we have developed a calculator estimating the FTEs of PH and PPH required for CT activity. We identified and validated CT stages/variables according to their impact on the time dedicated to each activity. Their average time was measured with ten timings or data extraction. The results are presented in an Excel table.

Based on the unit's 2022 data, FTE PH requirements were estimated at 2.13 (EP) and 0.054 (IP) (2.55 actual). The estimated FTE PPH is 6.34 (EP) (9.8 actual) and 0.933 (IP) (0.8 actual). The discrepancy between the estimated / actual FTE can be explained in part by the fact that the interruption of tasks and ancillary duties was not measured. This estimate, dedicated to routine work (production and EC management), doesn't take into account quality, in-depth projects, meetings, training/seniorization, MTI activity and mutualization with the retrocession's activity. Taking this issue into account, the test with our data demonstrated that this calculator was coherent.

Keywords : clinical trials, human resources management, hospital organization

AUTEUR : Chloé GAZEL

2023/TOU3/2080

TITRE : ELABORATION D'UN CALCULATEUR ESTIMANT LES RESSOURCES HUMAINES NECESSAIRES AU SEIN D'UNE UNITÉ D'ESSAIS CLINIQUES

Directeur de thèse : Dr Anaïs Grand

Lieu et date de soutenance : IUCT Oncopole – 03 octobre 2023

RESUME en français

L'essor de l'activité des EC entraîne un besoin en RH croissant. Pour évaluer et justifier ce besoin, nous avons développé un calculateur estimant les ETP PH et PPH nécessaires à l'activité des EC. Nous avons mis en évidence des étapes/variables d'EC, identifiées puis validées selon leur impact sur le temps de chaque activité. Leur temps moyen a été mesuré avec dix chronométrages ou extraction de données. Les résultats sont regroupés dans un tableau Excel. Les chiffres de 2022 de l'unité ont permis d'estimer les besoins en ETP PH à 2,13 (PE) et 0,054 sur le PI (2,55 réels). L'ETP PPH estimé est de 6,34 (9,8 réels) pour la PE et 0.933 pour la PI (0,8 réel). L'écart observé entre l'estimation / réel d'ETP peut s'expliquer en partie par la non mesure de l'interruption de tâches et tâches annexes. Cette estimation, consacrée à la routine (production et gestion des EC), ne prend pas en compte la qualité, projets de fond, réunions, formation / séniorisation, activité MTI et la mutualisation avec l'activité de rétrocessions. En tenant compte de cette problématique, le test avec nos données a permis de démontrer que ce calculateur était cohérent.

DISCIPLINE administrative : Diplôme d'Études Spécialisées de Pharmacie Hospitalière

MOTS-CLES : essais cliniques, gestion des ressources humaines, organisation hospitalière

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
Université Paul Sabatier Toulouse III
35, Chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE